

Allegati e Approfondimenti al
Percorso Preventivo-Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale
(PDTA)
del paziente affetto da diabete mellito di tipo 2

(aggiornati a ottobre 2012)

(NB redatto unicamente in versione elettronica – per eventuali informazioni e richieste scrivere a:
mmgpediatri@asl.milano.it)

Allegato 1 – Descrizione dell'applicazione del precedente PDTA diabete da parte dei MMG
aderenti al Progetto Diabete 2007-2009

Allegato 2 – Fattori di rischio

Allegato 3 – Stato delle conoscenze scientifiche sull'automonitoraggio nel diabete tipo 2

Allegato 4 – Indicazioni per la prescrizione dei presidi, la stesura del Piano terapeutico annuale e
la relativa autorizzazione + Modulo Prescrizione

Allegato 5 – Automonitoraggio in ASL di Milano: dati di consumo

Allegato 6 – Target di Hb glicata

Allegato 7 – Target di pressione arteriosa

Allegato 8 – Target di colesterolemia

Allegato 9 – Diete

Allegato 10 – Prescrizione dell'esercizio fisico

Allegato 11 – Confronti prezzi farmaci

Allegato 12 – Pillola di BPC n.°77-78 (2010)

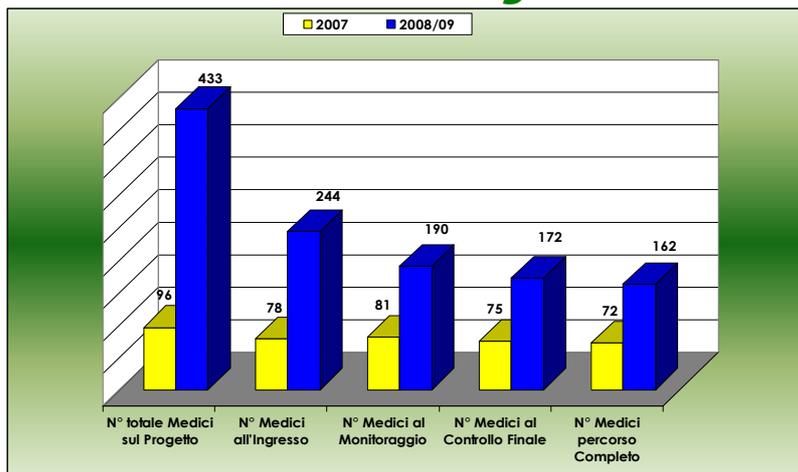
Allegato 13 – Pillola di ES n.°62-63 (2010)

Bibliografia generale

(salvo bibliografia specifica abbinata ai singoli Allegati)

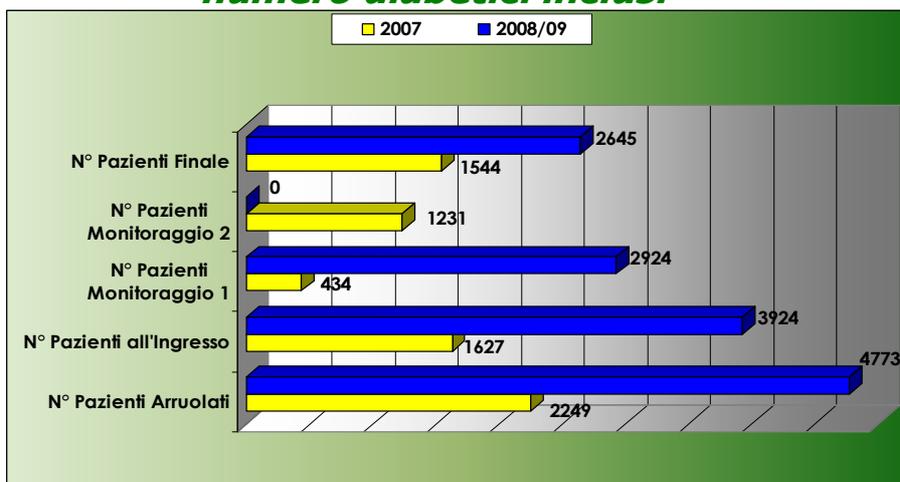
Allegato 1 – Descrizione dell'applicazione del precedente PDTA diabete da parte dei MMG aderenti al Progetto Diabete 2007-2009

PDTA diabete di tipo 2 compensato: numero medici di famiglia aderenti



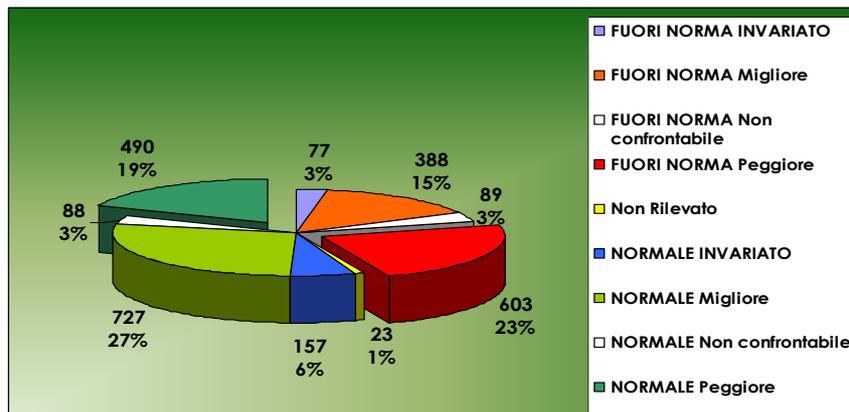
Regione Lombardia
ASL Milano

PDTA diabete di tipo 2 compensato: numero diabetici inclusi



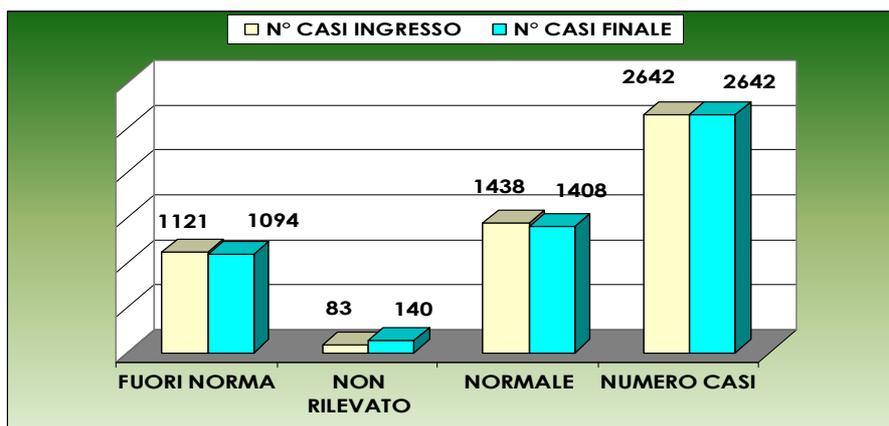
Regione Lombardia
ASL Milano

PDTA diabete di tipo 2 compensato: valori di emoglobina glicata



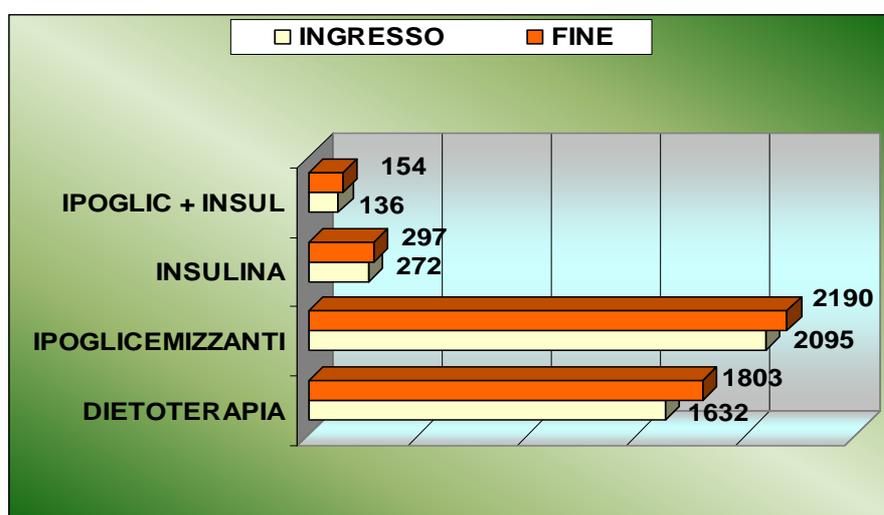
FUORI NORMA - Valore medio: 8,17 all'Ingresso – 8,46 all'Uscita
 Hbglicata \leq 7 – Valore medio: 6.14 all'Ingresso – 6.14 all'Uscita

PDTA diabete di tipo 2 compensato: valori di emoglobina glicata



FUORI NORMA - Valore medio: 8,17 all'Ingresso – 8,46 all'Uscita
 Hbglicata $<$ 7 – Valore medio: 6.14 all'Ingresso – 6.14 all'Uscita

PDTA diabete di tipo 2 compensato: trattamenti – CASI ARRUOLATI 2642



Regione Lombardia
ASL Milano

Allegato 2 – Fattori di rischio

Carne rossa e trasformata

Una metanalisi aggiornata di tre grandi studi di coorte USA (*Pan A, 2011*), con 37 mila uomini (Health Professionals Follow-Up) e 167 mila donne (Nurses' Health I e II, seguite fino a 28 anni) per un totale di 4 milioni di anni-persona di follow-up e 14 mila nuovi casi di diabete, mostra che per ogni 100 g in più al giorno di carne rossa come tale o 50 g di carne rossa trasformata i rischi di diabete aumentano rispettivamente del 19% e del 51%.

La sostituzione di una porzione standard di carne rossa (85 g) con una porzione di noci/frutta secca oleosa (28 g) o di cereali integrali (32 g) riduce il rischio di diabete del 20-24%; la sostituzione delle stesse a una porzione di carne rossa trasformata (45 g) riduce il rischio di diabete del 32-35%.

Fumo

Una metanalisi (*Willi C, 2007*) di 25 studi su 1,2 milioni di persone con follow-up tra 5 e 30 anni e 46 mila nuovi casi di diabete ha mostrato che i fumatori hanno un rischio aumentato del 44% rispetto ai non fumatori, con un effetto-dose (≥ 20 sigarette al dì rischio +61%, ex-fumatori +23%).

La cessazione dal fumo si può accompagnare a un paradossale aumento del rischio di diabete a breve termine, che sembra dovuto all'aumento di peso di una parte di chi smette, seguito poi da una progressiva riduzione di rischio nel medio-lungo periodo (*Yeh HC, 2010*).

Il rischio di diabete è aumentato anche con un'esposizione al fumo passivo regolare (RR 1,16) od occasionale (RR 1,10) nelle oltre 100 mila donne del Nurses' Health Study (*Zhang L, 2011*).

Mancato allattamento materno

Una revisione sistematica (*AHRQ 2007*) ha calcolato che ogni anno di allattamento materno riduce del 4-12% il successivo sviluppo di diabete di tipo 2.

Il mancato allattamento sembra aumentare il rischio di diabete anche per la madre (+50% rispetto alle nullipare – *Liu B, 2010*).

Diete ad alto indice (e carico) glicemico

Cibi con differenti carboidrati possono essere ordinati in base all'effetto sui livelli di glicemia usando l'**indice glicemico** (IG – *Jenkins DJ, 1981* – v. Nota).

I Diabetologi Americani (ADA) hanno fatto negli anni molta resistenza ad accettare il concetto di IG, sostenendo, per gli effetti dei carboidrati sulla glicemia, che "la loro quantità totale nei pasti è più importante della loro fonte o tipo", e che il controllo glicemico si otterrebbe meglio con il monitoraggio dei carboidrati totali tramite il loro conteggio e le "tabelle di scambio" (*ADA, 2008*), che consentono di sostituire un cibo con una data quantità di carboidrati a un altro che ne contenga una pari quantità.

Una revisione sistematica Cochrane (*Thomas D, 2009*) degli 11 RCT che confrontano una dieta a basso IG o a basso carico glicemico/CG (v. Nota) con diete a più alto IG in pazienti diabetici, abbinate a istruzioni dettagliate sulla scelta dei cibi, mostra che nei RCT di maggior durata **diete a basso IG hanno ridotto l'Hb glicata di circa 0,5 punti %**. Anche nei RCT brevi le diete a basso IG hanno dato un miglior controllo glicemico.

Nella ricerca più lunga (*Gilbertson H, 2001*), su bambini con diabete di tipo 1, che ha confrontato diete a basso IG con diete che usavano classiche *tabelle di scambio dei carboidrati*, il 45% dei pazienti nel gruppo a basso IG ha ottenuto livelli accettabili di Hb glicata, contro solo il 22% nei pazienti con diete di scambio dei carboidrati. In queste, inoltre, il doppio di soggetti ha avuto almeno 15 episodi di ipoglicemia per mese (66% dei pazienti) rispetto al gruppo con dieta a basso IG (solo 35% dei pazienti).

La **sensibilità complessiva all'insulina** è stata **migliore con le diete a basso IG**. Nell'unico RCT che ha misurato la **qualità di vita** (*Gilbertson H, 2001*), con dieta a basso IG il doppio di genitori ha dichiarato che il loro bambino non ha avuto difficoltà a scegliere i propri pasti e che il diabete non ha mai limitato le attività familiari: **53%** rispetto a solo il **27% nel gruppo con tabelle di scambio** dei carboidrati.

La significativa **riduzione dello 0,5% di Hb glicata con diete a basso IG** è **simile a riduzioni ottenute con farmaci** nel diabete di nuova diagnosi.

Si sono anche **ridotti** gli episodi di **ipoglicemia**, la **glicemia postprandiale**, la PCR e il ricorso a **ipoglicemizzanti**.

Nota: L'IG esprime la differente velocità con cui i carboidrati di diversi cibi elevano la glicemia, provocando in genere corrispondenti risposte insuliniche. L'IG dei carboidrati di ciascun cibo è rapportato a quello di una pari quantità di carboidrati di un cibo standard, di solito il pane bianco, il cui IG per convenzione si considera uguale a 100.

L'IG è influenzato da molti fattori: tipo di carboidrati, presenza di fibre alimentari, proteine, grassi, forma del cibo e metodo di preparazione. Ad es. la cottura degli amidi dei cibi può alzarne molto l'IG.

Carboidrati più favorevoli per la salute hanno IG più bassi (tipici dei carboidrati consumati nel corso della nostra storia evolutiva) e danno **maggior senso di sazietà**; quelli sfavorevoli hanno IG più vicini a quello del pane bianco, o addirittura superiori.

Un altro parametro importante è il CG, che si ottiene moltiplicando la quantità di carboidrati contenuti in un cibo x il rispettivo IG (spesso in questo caso si usa il glucosio come cibo indice di riferimento).

Un esempio ne chiarisce le implicazioni. Carote e marmellata d'arance, pur avendo IG ugualmente alti – quasi 70 – hanno CG ben diversi: molto basso (solo 4) per un etto di carote crude, rilevante (30) per un etto di marmellata, che contiene molti più carboidrati rispetto alle carote.

Si considera **alto** un **CG di 20 o più**, medio da 11 a 19, **basso di 10 o meno**.

(Per predire con sufficiente precisione il CG di un pasto misto si sommano i CG delle quantità dei diversi cibi che ne fanno parte).

In importanti studi di popolazione il CG è risultato direttamente associato con il rischio di diabete e di malattia coronarica. Ciò è ancor più evidente nei soggetti in sovrappeso. Inoltre bassi CG sono associati con valori più favorevoli di colesterolo e trigliceridi e con minor produzione/necessità di insulina.

Queste e altre considerazioni hanno portato da tempo l'Associazione dei Diabetologi Canadesi, quella Europea per lo studio del diabete e quella Australiana di Dietologia a raccomandare l'uso dell'IG nel trattamento del diabete.

Con informazioni su IG e CG di cibi di comune impiego (*Pillola di ES 44-45, 2009*), ognuno potrà scegliere tra quelli con CG più favorevole in base alle proprie preferenze.

NB: non sempre la risposta insulinica rispecchia il CG. Ad es., a dispetto di un basso IG e CG, **latte e latticini danno risposte insuliniche alte, non molto diverse da quelle del pane**. Lo yogurt e il latte fermentato hanno invece risposte insuliniche più favorevoli.

Anche le carni non alzano la glicemia, ma sollecitano comunque una risposta insulinica. È uno dei motivi per cui le **carni rosse** non sono raccomandate, benché non contengano carboidrati ma solo proteine e grassi (comunque grassi sfavorevoli).

I **grassi** puri (olio, burro, strutto) hanno IG = 0, e abbassano l'IG complessivo di un pasto. Ma non è utile eccedere con cibi così ricchi di calorie, a maggior ragione se rischiosi per altri motivi, come è il caso dei **grassi saturi e trans** (*Pillola ES n. 2, 2006*).

Intervento dietetico di prima scelta: dieta Mediterranea

Un RCT (*Salas-Salvadò J, 2011*) ha valutato per 4 anni 418 anziani non diabetici ad alto rischio CV randomizzati a due diete mediterranee o a una dieta di controllo ipolipidica. Con le prime si raccomandava di aumentare il consumo di frutta, verdura, legumi e pesce, di ridurre la carne, di usare aglio, cipolle e spezie e di evitare burro, creme, fast-food, dolci e bevande zuccherate. In aggiunta, a un gruppo si dava un litro/sett. di olio d'oliva, all'altro 30 g/die di noci. Ai controlli si raccomandava di ridurre i grassi vegetali e animali. A tutti i gruppi si suggerivano cereali integrali. L'incidenza di **diabete** si è significativamente **ridotta di oltre il 50% con le due diete mediterranee** rispetto ai controlli.

Anche uno studio di coorte (*Martinez-Gonzalez MA, 2008*) ha rilevato protezione dal diabete con l'aderenza alla dieta mediterranea, misurata con una scala di 9 punti (*Trichopoulos A, 2003*): un punto per consumi sopra la media di ciascuno dei 6 componenti protettivi della dieta, cioè legumi, cereali, frutta fresca e secca oleosa, verdura, pesce; o per consumi sotto la media di carne e latticini; o per un modico consumo di alcol; zero punti per le altre condizioni. Ogni **aumento di 2 punti nel punteggio di aderenza** è risultato associato con una **riduzione del 35% nel rischio di diabete**.

Agency for Healthcare Research and Quality/AHRQ US. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. Evidence Report/TA n. 153, aprile 2007

American Diabetes Associations 2008

Barnard ND et al. A low fat vegan diet improves glycemic control and CV risk factors in a RCT in individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care 2006; 29:1777

DPP Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346:393

Fraser GE. Vegetarianism and obesity. Hypertension, diabetes, and arthritis. Oxford University Press 2003, 129

Gilbertson H et al. Diabetes Care 2001; 24 :1137

Hu FB et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. N Eng J Med 2001; 345:790

Jenkins DJ et al. Glycemic index of foods. *Amer J Clin Nutr* 1981; 34:362

Jenkins DJA et al. Type 2 diabetes and the vegetarian diet. Life expectancy, and chronic disease. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:6105

Liu B et al. Parity, breastfeeding and the subsequent risk of maternal type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33:1239

Martinez-Gonzalez MA et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 336:1348

Mozaffarian D et al. *Arch Intern Med* 2009; 169:798

Pan A et al. Red meat consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2011; 94:1

Pillola ES 2, Alimentazione e malattia coronarica. *CIS aggiorn.* 2006

Pillola ES 44-45. Diete a basso indice glicemico utili ai diabetici. *CIS* 2009

Salas-Salvadò J et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011; 34:14

Sinha R et al. Meat intake and mortality. *Arch Intern Med.* 2009;169:562

Thomas D, Elliott EJ. Low Glycemic index, or low glycemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD006296

Trichopoulos A et al. Adherence to Mediterranean diet and survival in a Greek population. *New Engl J Med* 2003; 348:2599

Turner-McGrievy GM et al. Decreases in dietary glycemic index are related to weight loss among individuals following therapeutic diets for type 2 diabetes. *J Nutr* 2011; 141:1469

Willi C et al. Active Smoking and the Risk of Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2007; 298:2654

Yeh HC et al. Smoking, smoking cessation, and risk for type 2 diabetes mellitus. A cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 152:10

Zhang L et al. Association between passive and active smoking and incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2011; 34:892

Allegato 3 - Stato delle conoscenze scientifiche sull'Automonitoraggio nel diabete di tipo 2

Revisione sistematica NIHR HTA (Clar C et al. for the Aberdeen HTA Group, marzo 2010)

NB: il Programma di Health Technology Assessment (HTA) è parte del National Institute for Health Research (NIHR) UK e produce informazioni di alto livello qualitativo tratte da ricerche sull'efficacia pratica, sui costi e sull'impatto delle tecnologie sanitarie. I risultati del Programma HTA influenzano direttamente le decisioni di organismi come il NICE.

Background

Molte persone con diabete di tipo 2 non hanno un buon controllo glicemico. La Hb glicata esprime una media della glicemia di 3 mesi e non dà un'informazione sull'andamento della glicemia giornaliera. L'automonitoraggio (A.) della glicosuria dà solo un'informazione grossolana. Una misura più accurata si può ottenere testando una goccia di sangue depositata su una striscia reattiva e leggendo il risultato con un glucometro, con possibilità di farlo a diverse ore del giorno, prima o dopo i pasti o prima o dopo l'attività fisica. I glucometri sono economici, il costo principale è costituito dalle strisce reattive.

Domanda principale

L'A. della glicemia ha un significativo valore aggiunto in persone con diabete di tipo 2 non trattate con insulina, o solo con insulina basale in combinazione con ipoglicemizzanti orali, in termini di controllo glicemico, ipoglicemia, qualità di vita e di altri esiti rilevanti, e in termini di costi per QALY (equivalenti di anni di vita guadagnati in condizioni di buona salute)?

Metodi

Revisione delle revisioni sistematiche pubblicate dal 1996 e revisione sistematica e metanalisi dei RCT identificati dalle revisioni e dei più recenti RCT che non vi erano inclusi, individuati con una rigorosa ed esaustiva strategia di ricerca.

Revisione di studi qualitativi e di studi economici.

Risultati

Sono state identificate 11 revisioni sistematiche pubblicate negli ultimi 10 anni, la maggior parte di buona qualità, con un totale di 20 RCT.

Le conclusioni sul controllo glicemico variano, ma molto dell'apparente disaccordo deriva dal livello di Hb glicata considerato "prova di beneficio", dato che le differenze nelle metanalisi tra gruppi con e senza A. sono spesso nell'ordine dello 0,2%, differenza che può essere statisticamente significativa, ma non clinicamente importante (NB: il consenso fra esperti pone usualmente uno 0,5% di Hb glicata come differenza minima clinicamente rilevante).

C'è qualche prova del fatto che studi in cui ai pazienti erano dati feed-back in risposta all'A. e in cui i risultati dell'A. erano usati per modificare le terapie mostravano un'efficacia maggiore. Gli effetti tendevano inoltre a essere maggiori per pazienti con Hb glicata di base più alta. Per altro, le dimensioni dell'effetto erano più piccole nelle revisioni più recenti, con un maggior numero di RCT considerati (range di miglioramento cumulativo nelle ultime revisioni: da 0,16% a 0,24% di Hb glicata)

RCT

Sono stati identificati 26 RCT, con numero di pazienti da meno di 30 a >800, di durata da 3 a 30 mesi. Solo 4 RCT avevano un alto punteggio qualitativo.

Metà dei RCT riportava una riduzione in Hb glicata e in tutti questi RCT era presente anche una componente educativa e di feed-back.

10 RCT hanno confrontato un "semplice" A. con l'assenza di A., trovando con l'A. una riduzione in HB glicata dello 0,21%, statisticamente significativa ma di discutibile rilievo clinico.

4 RCT con A. *potenziato* (con educazione, feed-back, ecc.) hanno mostrato una maggior riduzione di Hb glicata. Quando A. *potenziati* sono stati confrontati con A. *semplici* (5 RCT), hanno dimostrato una riduzione di glicata dello 0,2%, non statisticamente significativa.

3 RCT non hanno dimostrato differenze di risultati impiegando A. della glicemia e A. della glicosuria.

Le differenze nella frequenza di episodi ipoglicemici non sono risultate coerenti.

L'A. della glicemia non ha determinato differenze in peso o in IMC, né aumento in cambi di terapie. Pochi studi hanno esaminato la qualità di vita in relazione all'A., ma i due migliori per questo esito (*DiGEM, BMJ 2008; ESMON, BMJ 2008*) hanno riportato un effetto netto avverso su ansietà e/o depressione.

Studi osservazionali

Sono stati individuati 36 studi rilevanti: 18 non hanno mostrato differenze in Hb glicata, 12 hanno mostrato una sua riduzione (ma spesso molto piccola), gli altri un aumento, forse dovuto al fatto che l'A. era iniziato a seguito di uno scadente controllo glicemico.

Studi qualitativi

Sono stati individuati 6 studi, che contengono messaggi abbastanza coerenti:

- c'è una mancanza di educazione all'interpretazione e all'utilizzo dei dati dell'A.

- in alcuni pazienti l'A. ha causato effetti avversi psicologici, inclusa depressione, autocolpevolizzazione, frustrazione e costante percezione di essere ammalati, mentre altri l'hanno trovato uno strumento utile per ricevere rassicurazione e migliorare il proprio controllo
- c'è una mancanza di interesse nei confronti dei risultati da parte dei sanitari
- è di comune riscontro il fatto che non si intraprendano azioni sulla base dei risultati.

(NB: ci sono poche prove di modifiche di condotte terapeutiche in relazione all'A., anche per quanto riguarda gli interventi più sotto il controllo dei pazienti, come modifiche alla dieta o all'attività fisica. "E' quasi come se i pazienti non considerassero i cambiamenti nello stile di vita come un rimedio appropriato")

Nel DiGEM il braccio con A. più intensivo è andato incontro al maggior peggioramento della qualità di vita (statisticamente significativo).

Uno studio prospettico su quasi 3.600 diabetici italiani di tipo 2 (*Franciosi et al, Diabetes Care, 2001*) ha mostrato che sia la pratica dell'A. ≥ 1 volta al dì, sia la pratica ≥ 1 volta a settimana erano associate a maggiori livelli di stress e di preoccupazione (insieme a sintomi depressivi in chi lo praticava con maggior frequenza); al contrario in chi usava insulina lo studio non ha rilevato associazione tra qualità di vita e A.

Studi di costo-efficacia

Quelli finanziati dai produttori di strisce e glucometri tendevano a essere più favorevoli, facendo assunzioni più generose sulle riduzioni di Hb glicata ottenibili.

Il costo dell'A. in diabetici di tipo 2 in Inghilterra è incerto e almeno metà dello stesso si potrebbe risparmiare applicando i risultati del DiGEM nel gruppo che usa solo sulfoniluree.

L'analisi migliore ad oggi è quella del DiGEM, finanziato dal programma HTA del Regno Unito, che - tenuto conto di tutti i costi, dei vantaggi e degli svantaggi per i pazienti - conclude che l'A. non è costo-efficace.

Conclusioni

Le prove disponibili suggeriscono che l'A.:

- in pazienti diabetici trattati con ipoglicemizzanti orali o con sola dieta sia di efficacia clinica limitata nel migliorare il controllo glicemico e che abbia poche probabilità di essere costo-efficace
- in diabetici trattati con una singola iniezione di insulina basale i dati sono insufficienti per consentire qualsiasi conclusione.

Non ci sono dati sui possibili benefici dell'A. in sottogruppi selezionati di pazienti.

L'A. può portare un miglioramento nel controllo glicemico solo nel contesto di una appropriata educazione sia dei pazienti sia dei sanitari, su come rispondere alle letture in termini di aggiustamenti dello stile di vita e della terapia. Può essere più efficace se i pazienti sono in grado di/autorizzati ad auto-aggiustare direttamente la terapia farmacologica.

L'opinione degli autori della revisione è che, data la scarsità di risorse, un investimento nell'A. in pazienti diabetici di tipo 2 non trattati con insulina non sia supportato da prove. Occorre ulteriore ricerca sul tipo di educazione e di feed-back più utili, sulle caratteristiche di pazienti che possano trarre beneficio dall'A., sulla tempistica e frequenza ottimale dell'A. e sulle circostanze in cui l'A. causa ansia e/o depressione.

Altre revisioni

La revisione IQWiG (*IQWiG Report 2010*)

L'IQWiG, equivalente tedesco del NICE, dopo il completamento della revisione NIHR HTA di cui sopra ha pubblicato una propria revisione per valutare gli effetti dell'A. della glicemia e dell'A. della glicosuria in diabetici di tipo 2, con riferimento a risultati *patient oriented* come ipoglicemia, qualità di vita, mortalità, morbosità diabete-correlata, rilevando per altro anche i livelli di Hb glicata.

Ha identificato 5 studi, di cui 3 classificati "a basso rischio di distorsione", 2 "ad alto rischio di distorsione".

I dati sull'ipoglicemia erano insufficienti e non consentivano conclusioni.

L'Hb glicata era ridotta nei gruppi con A. (-0,23%) in misura statisticamente significativa, ma considerata clinicamente irrilevante (l'intervallo prespecificato di non inferiorità era stato posto a 0,4%).

Non ci sono state differenze significative nei cambi di terapia, né negli eventi avversi.

Il peso corporeo ha teso a una lieve riduzione con l'A., ma la differenza non era significativa.

La qualità di vita non mostrava prove né di beneficio né di danno. La soddisfazione dei pazienti non ha mostrato differenze significative.

La mortalità e la morbosità diabete-correlate hanno mostrato risultati contraddittori nei due studi che le riportavano, nell'insieme senza prova di associazione.

Nel complesso, non sono emerse prove di beneficio né dall'A. della glicemia né da quello della glicosuria in diabetici di tipo 2 non trattati con insulina.

La revisione di O'Kane (*Ann Clin Biochem* 2009; 46:273)

Arriva a conclusioni simili alla revisione NIHR HTA, e commenta: "L'ampio uso dell'A., particolarmente in pazienti diabetici di tipo 2, è un chiaro esempio di automonitoraggio adottato prima di disporre di robuste prove di una sua efficacia anche solo potenziale (cioè anche solo nelle condizioni "ideali" di un RCT, che danno di regola risultati migliori di quanto poi si verifichi nella pratica clinica)".

Il RCT di Franciosi e Nicolucci (*Diabetic Medicine* 2011, in corso di pubblicazione)

Ha valutato l'A. come strategia di gestione del diabete di tipo 2 in monoterapia con un ipoglicemizzante orale (metformina, sulfonilurea o glitazone) in un RCT pilota open label su 46 pazienti con A. (6 volte/sett.) e 16 pazienti senza A.

I primi erano sottoposti a un programma educativo più intenso (incontri diretti ogni 3 mesi con infermiera specializzata, che effettuava anche un counselling telefonico mensile per discutere i risultati dell'A., analizzare i rapporti di tali risultati con qualità e quantità di cibo ed esercizio, e indicare le azioni da intraprendere come specifiche modifiche di dieta, attività fisica, e un contatto con il medico per eventuale modifica di terapia).

Ai 16 pazienti senza A. è stato riservato solo un counselling standard, con visita di follow-up trimestrale.

Entrambi i gruppi hanno avuto miglioramenti dell'Hb glicata a 6 mesi, con una differenza assoluta di -0,48% (statisticamente significativa) a favore del gruppo con A., in cui si è avuta anche una riduzione di peso di 4,5 kg (e di circonferenza della vita), contro una riduzione di solo 0,5 kg nel gruppo senza A.

Gli autori valutano molto positivamente i risultati, pur in attesa di un più ampio RCT confermatario di più lunga durata.

Commento: personalmente dubito che la differenza di risultato possa essere ascritta con sicurezza all'A., perché i due gruppi differivano nell'intensità del counselling (il gruppo con A., oltre al tempo dedicato all'addestramento all'uso di glucometro e strisce, ha avuto rispetto al gruppo di controllo un supplemento di 142 minuti di counselling individuale sullo stile di vita, effettuato di persona con l'infermiera specializzata, oltre a 80 minuti addizionali di counselling telefonico) e anche nella frequenza del counselling (contatti mensili vs trimestrali). Tali differenze di supporto educativo potrebbero da sole spiegare, o spiegare in parte, le differenze nei risultati.

Inoltre si tratta di un piccolo studio, con solo 16 pazienti di controllo, in aperto e con pazienti seguiti nelle condizioni ideali che si possono realizzare in un RCT. Tenuto conto delle riduzioni dell'efficacia teorica, rilevata nei trial, che si hanno abitualmente nell'efficacia pratica misurata nel "mondo reale", i risultati potrebbero non differire da quelli delle metanalisi sopra citate.

Il RCT di Polonsky (*Diabetes Care* 2011, 34:262)

È un CT prospettico (12 mesi) cluster-randomizzato (34 ambulatori USA di cure primarie) multicentrico, su 483 diabetici di tipo 2 con HB glicata $\geq 7,5\%$, trattati con stile di vita, ipoglicemizzanti orali e/o incretino-mimetici iniettivi, ma non con insulina. Una depressione maggiore era criterio di esclusione. Gli ambulatori sono stati randomizzati in modo che i loro assistiti ricevessero l'assistenza corrente potenziata, o in aggiunta un A. strutturato, con almeno

una visita clinica trimestrale focalizzata su gestione del diabete, consegna gratuita di glucometri e strisce e verifica delle capacità di utilizzo.

A 12 mesi entrambi i gruppi hanno migliorato l'Hb glicata e il benessere generale e l'analisi *intent to treat* ha mostrato nel gruppo con A. cambi di terapia molto più frequenti a un mese (nel gruppo A. l'avvio a un trattamento insulinico è stato più che doppio rispetto ai controlli) e riduzioni significativamente maggiori di Hb glicata (differenza assoluta -0,3%, che cresceva a -0,5% nell'analisi *per protocol*). Gli autori considerano i risultati molto positivi e prova del valore aggiunto dell'A. in questo tipo di pazienti.

Commento: l'analisi *per protocol* non è un valido riferimento, sia perché esclude i pazienti che hanno smesso di effettuare l'A. perché non lo sopportavano (i *drop out* sono stati 68 nel gruppo A. e 40 nei controlli), sia perché include i pazienti, molto più numerosi con l'A., che hanno iniziato a prendere anche insulina, con ovvie maggiori riduzioni di Hb glicata.

Ma anche considerando, correttamente, solo i più modesti risultati secondo *intent to treat*, l'entusiasmo degli autori non sembra così giustificato. Infatti il RCT si basa solo su un esito surrogato/*disease oriented*, l'Hb glicata, e non è scontato che in tali pazienti, che avevano 7,6 anni in media dalla diagnosi di diabete, una rapida discesa della glicemia migliori necessariamente esiti *patient oriented* come la mortalità totale (ACCORD insegna).

Inoltre non si hanno informazioni su quale ipoglicemizzante sia stato usato/aumentato nei cambi di terapia: se fosse stato rosiglitazone, o nateglinide, o persino alcune sulfoniluree, non ci sono affatto prove che i principali outcome *patient oriented* sarebbero alla lunga migliorati. Come non c'è prova che un maggior uso di insulina per far scendere la glicata (in condizioni che nei controlli non erano state considerate meritevoli di insulina) comporti necessariamente un beneficio.

Infine, la credibilità di questo RCT è ridotta per il fatto che lo sponsor unico è Roche Diagnostics, produttore delle strisce e del glucometro utilizzati, e gli autori sono/sono stati tutti consulenti di Roche Diagnostics, o addirittura sono suoi dipendenti.

Riflessione conclusiva

Se l'A. non fosse già diffuso tra i diabetici di tipo 2 che non fanno uso di insulina, risultati dalla ricerca come quelli sopra riportati (per quanto non conclusivi) dovrebbero portare a una sospensiva nel rimborso a carico del SSN di una tecnologia con rendimenti così bassi e incerti, con i costi finanziari e di tempo di medici e pazienti che sono stati descritti e con un costo-opportunità così elevato (se medici, infermieri e pazienti dedicano tempo ed energie all'A., non possono dedicarli ad altri interventi [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 utilizzate per l'A.).

Dato che l'A. è estesamente in atto, non sarà facile toglierlo a chi lo sta usando, ma, in attesa di migliori risposte dalla ricerca, sarebbe etico riservarlo a carico del SSN solo per quei contesti dove si possano garantire supporti educazionali e di feed-back almeno pari per intensità e frequenza a quelli messi in atto nella ricerca di Franciosi e Nicolucci.

E comunque informare onestamente tutti i pazienti di ciò che è ad oggi provato su possibili benefici, limiti, effetti avversi dell'A., anche considerando l'offerta di possibili alternative.

Nota. Si segnala che i risultati in pubblicazione dello studio italiano PRISMA (Bosi E, 2012), presentati come prova che "il monitoraggio intensivo e strutturato della glicemia migliora il controllo glicemico ottimizzando i risultati della terapia", in realtà non modificano le conclusioni deludenti finora riportate dalle revisioni. Il gruppo con monitoraggio intensivo strutturato (512 misurazioni glicemiche a 12 mesi) vs quello di controllo attivo (107 misurazioni) ha ridotto la HbA1c di uno statisticamente significativo ma clinicamente non rilevante -0,12% nell'appropriata analisi *intention to treat*. Il risultato di -0,21% nell'analisi *per protocol* (cioè nel sottogruppo pienamente aderente al protocollo intensivo) ha una spiegazione alternativa: l'effetto di confondimento dato dal fenomeno del *healthy adherer* (Simpson S, 206), che toglie validità a tale risultato solo in apparenza un po' migliore. Esso infatti è attribuibile a una maggior convinzione e autodisciplina dei pazienti "più aderenti", che si esprime verosimilmente anche in maggior attenzione a uno stile di vita più corretto (non a caso sono anche il sottogruppo che ha ridotto in modo significativo il BMI).

Allegato 4 - Indicazioni per la prescrizione dei presidi, la stesura del Piano Terapeutico annuale e la relativa autorizzazione + Modulo prescrizione

INDICAZIONI PER LA PRESCRIZIONE DEI PRESIDI, LA STESURA DEL PIANO TERAPEUTICO ANNUALE E LA RELATIVA AUTORIZZAZIONE

Il Piano annuale di trattamento e l'automonitoraggio della glicemia prevedono il seguente consumo:

- le siringhe e gli aghi per penna vengono forniti nella quantità sufficiente all'effettuazione della terapia, secondo le indicazioni del Medico prescrittore: Medico diabetologo di struttura accreditata, Medico di Medicina Generale, Pediatra di libera scelta e dietro autorizzazione della ASL;
- le lancette pungidito vengono fornite in numero pari a quello delle strisce reattive per glicemia;
- i reattivi per la ricerca dei corpi chetonici nelle urine e della glicosuria vengono forniti nella quantità sufficiente all'effettuazione del controllo nelle urine, secondo le indicazioni del Medico prescrittore, previa verifica e autorizzazione della ASL;
- i reattivi per la ricerca rapida dei chetoni nel sangue vengono autorizzati a favore di bambini fino a cinque anni di età con diabete di tipo 1 e di adulti con diabete instabile, per un periodo limitato (di norma da tre a sei mesi) e su prescrizione specialistica;
- i reattivi per la glicemia a favore di pazienti diabetici al primo riscontro, in terapia dietetica, vengono forniti di regola fino a 25 strisce al mese per un periodo di tre mesi;
- i reattivi per la glicemia a favore di pazienti diabetici in terapia dietetica, dopo i primi tre mesi di osservazione, vengono forniti di regola fino a 25 strisce ogni tre mesi;
- i reattivi per la glicemia a favore di pazienti diabetici in terapia con ipoglicemizzanti orali vengono forniti di regola fino a 25 strisce reattive al mese;
- i reattivi per la glicemia a favore di pazienti diabetici in terapia insulinica (da 1 a 2 iniezioni/die) vengono forniti di regola fino a 100 strisce reattive al mese;
- i reattivi per la glicemia a favore di pazienti diabetici in terapia insulinica (più di 2 iniezioni/die) vengono forniti di regola fino a 125 strisce reattive al mese;
- i reattivi per la glicemia a favore di pazienti diabetici in età pediatrica portatori di infusore oppure a favore di diabetiche gravide o pazienti affette da diabete gestazionale vengono forniti fino a un massimo di 175 strisce reattive al mese;
- i reattivi per la glicemia a favore di pazienti diabetici, che utilizzano i microinfusori per la somministrazione dell'insulina, vengono forniti fino a un massimo di 175 strisce reattive al mese.

Tali indicazioni derivano dalla revisione delle Linee guida esistenti in letteratura e al rispetto di esse sono tenuti sia i prescrittori, sia gli autorizzatori, fermo restando che, trattandosi di indicazioni, resta salva la discrezionalità clinica.

In caso di fornitura di quantitativi superiori, il Piano terapeutico deve essere supportato da relazione clinica, ha durata trimestrale e può essere rinnovato, se il fabbisogno di strisce reattive permane superiore alle indicazioni riportate, dietro presentazione di nuova relazione clinica trimestrale.



**PIANO TERAPEUTICO E PROPOSTA DI PRESCRIZIONE DI PRESIDI
A FAVORE DI PAZIENTI DIABETICI**

assistito (iniziali)		sezzo	data di nascita	
tessera sanitaria n°		in possesso di esenzione ticket per patologia		anno diagnosi diabete
terapia				
insulina		ipoglicemizzanti orali		
insulina + ipoglicemizzanti orali		dieta		
apparecchio per la determinazione rapida della glicemia in uso				
siringhe da insulina monouse				n°/die
[] da 0,5 ml - 30G 8mm		[] da 1 ml 29G - 12,7mm		
aghi per penna insulinica				n°/die
[] 28G - 12mm		[] 29G - 12,7mm		
[] 30G - 8mm		[] 31G - 6mm		
[] lancette pungidito	n°/sett.	note		
[] reattivi glicemia	n°/sett.			
[] reattivi glicosuria	n°/sett.			
[] reattivi corpi chetonici urine	n°/sett.			
[] reattivi corpi chetonici sangue	n°/sett.			
[] reattivi corpi chetonici/glicosuria	n°/sett.			
[] altro- specificare		n°		

data

timbro e firma del medico prescrittore

[] PIANO TERAPEUTICO ANNUALE
 [] PIANO TERAPEUTICO TEMPORANEO DAL AL , per



Allegato 5 – Automonitoraggio in ASL di Milano: dati di consumo

Spesa per presidi diabetici

Di seguito la spesa sostenuta da ASL di Milano per i presidi diabetici nell'anno 2010 e 2011, suddivisa nei 7 Distretti ASL:

ASL di Milano SPESA DIABETICA	Anno 2010	Anno 2011	DIFF %
Distretto 1	577.260,02	489.320,79	-15,23%
Distretto 2	3.599.008,87	3.248.261,62	-9,75%
Distretto 3	2.470.591,28	2.198.802,99	-11,00%
Distretto 4	2.617.025,20	2.348.854,75	-10,25%
Distretto 5	3.183.223,23	2.702.010,33	-15,12%
Distretto 6	1.217.426,40	1.154.178,61	-5,20%
Distretto 7	1.493.046,60	1.357.383,88	-9,09%
Fuori ASL	140.953,22	166.988,69	18,47%
TOTALE	15.298.534,82	13.665.801,66	-10,67%

Si segnala che la diminuzione di spesa dell'anno 2011 è da imputare alla convenzione stipulata da Regione Lombardia con le Farmacie, con riduzione del costo di tutte le tipologie di strisce reattive, lancette pungi dito, siringhe ed aghi per penna.

Nella successiva tabella è riportato il numero di assistiti diabetici che hanno ricevuto presidi, che risulta in costante aumento:

ASL di Milano ASSISTITI TRATTATI	Anno 2010	Anno 2011	DIFF %
Distretto 1	1.581	1.621	2,53%
Distretto 2	11.168	11.746	5,18%
Distretto 3	7.468	7.903	5,82%
Distretto 4	8.327	8.816	5,87%
Distretto 5	10.039	10.492	4,51%
Distretto 6	4.740	4.979	5,04%
Distretto 7	5.504	5.826	5,85%
Fuori ASL	371	519	39,89%
TOTALE	49.198	51.902	5,50%

Nelle tabelle seguenti è riassunta la spesa, il numero di assistiti trattati e la spesa pro-assistito nei 2 anni considerati:

2010 ASL MILANO	spesa	assistiti trattati	spesa pro assistito
DIABETICA	15.298.534,82	49.198	310,96

2011 ASL MILANO	spesa	assistiti trattati	spesa pro assistito
DIABETICA	13.665.801,66	51.902	263,30

Infine nelle tabelle successive per i 2 anni considerati, è evidenziata la spesa per i soli reattivi, suddivisa tra autorizzato (prescritto dal medico specialista e/o dal MMG) e il valore effettivamente erogato, cioè speso da ASL:

spesa 2010	autorizzato	erogato	diff %
reattivi glicemia+lancette	16.340.317,47	12.448.122,67	23,82%
reattivi corpi chetonici	37.207,61	24.226,51	34,89%
reattivi glicosuria	2.609.715,68	2.081.311,60	20,25%
totale	18.987.240,76	14.553.660,78	23,35%

spesa 2011	autorizzato	erogato	diff %
reattivi glicemia+lancette	14.961.317,67	12.166.869,02	18,68%
reattivi corpi chetonici	16.312,34	10.425,50	36,09%
reattivi glicosuria	25.366,82	18.173,80	28,36%
totale	15.002.996,83	12.195.468,32	18,71%

Dati tratti dal sw Webcare, a cura della Dr.ssa Maria Grazia Angeletti

Allegato 6 – Target di Hb glicata

* Tra i componenti del Tavolo interaziendale è stata fatta circolare una grande quantità di **file di documentazione** di studi clinici, citati in bibliografia, che non sono tuttavia stati conservati tra gli allegati per evitare di appesantire ulteriormente i materiali di consultazione. Chi fosse interessato a riceverli potrà farne richiesta al Servizio EdAp (appropriatezzaEBM@asl.milano.it).

- 1° file*: Un grande studio osservazionale (*Currie 2010*, i cui risultati sono ad alta credibilità proprio perché sponsorizzato da una grande casa farmaceutica, con presumibile interesse a risultati in tutt'altra direzione) 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° file***: 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° file***: 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 glicepiride, 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 acarbiosio, per altro poco efficace nel controllo glicemico e mal tollerato) non si hanno prove su outcome clinici rilevanti e *patient oriented* e la loro sicurezza a lungo termine resta da dimostrare.
- **4° file***: 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° file***: Nel novembre 2011 è stata pubblicata una delle due ultime e più complete revisioni sistematiche con metanalisi (*Boussageon R, 2011*) di 13 RCT più o meno noti 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 creatinemia, 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° file*: sempre nel novembre 2011 è stata pubblicata l'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). 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° file*: 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 SIMG 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° file*: 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° file*: 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).
- 10° file*: anche se non si possono considerare i trattamenti ipoglicemizzanti in ricoverati (il 40% circa dei quali sembra presenti iperglicemia - *Qaseem A, 2011*) alla stregua di quelli in pazienti cronici ambulatoriali, si segnala l'ultima revisione sistematica sul trattamento insulinico intensivo nei pazienti ospedalizzati (*Kansagara D, 2011*) e la Linea Guida dell'**American College of Physicians** (*Qaseem A, 2011*) che **prende duramente posizione contro i trattamenti insulinici intensivi per ottenere uno stretto controllo glicemico o per normalizzare la glicemia in ricoverati** in unità di trattamento intensivo medico, chirurgico o misto, con o senza diabete. Tale Linea Guida - per evitare seri rischi in assenza di prove di benefici - raccomanda un target glicemico tra 140 e 200 mg/dl (se avesse senso tradurre ciò in termini di glicata, per mantenersi a distanza dagli estremi, si tratterebbe di un valore tra il 7 e l'8% circa, il che presenta analogie con i valori di riferimento nei bracci di controllo nelle due revisioni sistematiche sopra citate: *Boussageon R, 2011* e *Hemmingsen B, 2011*).

- *AMD-SID, edizione 2011 per la Medicina Generale italiana a cura della SIMG. 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

Allegato 7 – Target pressione arteriosa

* Tra i componenti del Tavolo interaziendale è stata fatta circolare una grande quantità di studi clinici, citati in bibliografia, che non sono tuttavia stati conservati tra gli allegati per evitare di appesantire ulteriormente i materiali di consultazione. Chi fosse interessato a riceverli potrà farne richiesta al Servizio EdAp (appropriatezzaEBM@asl.milano.it)

- 2° file*: Una revisione sistematica Cochrane (Arguedas e Wright, 2009) aveva già chiaramente dimostrato che le raccomandazioni pressorie riproposte dagli “Standard SIMG” non sono *evidence based*, concludendo nel 2009: “**non ci sono prove per supportare target pressori inferiori a 140/90 in nessuna categoria di ipertesi**”, neppure nei diabetici.
- 3° file*: Da allora si sono aggiunti altri studi, tra cui il RCT ACCORD (ACCORD Study Group, 2010) che ha confrontato un trattamento antipertensivo standard (PAS <140 mmHg, effettivamente raggiunti 134 mmHg) con uno aggressivo (PAS <120 mmHg, raggiunti 119). Con quest’ultimo l’outcome primario ha avuto una riduzione n.s., i tassi annuali di ictus si sono ridotti (riduzione assoluta -0,2%/anno), ma quelli di eventi avversi gravi sono aumentati in misura ben maggiore (aumento assoluto +2%/anno) e la **mortalità totale è aumentata di un 7% n.s.** (e di un 6% n.s. quella cardiovascolare). Benché il trattamento intensivo abbia significativamente ridotto la macroalbuminuria, ha anche significativamente ridotto/compromesso la filtrazione glomerulare, aumentato la creatininemia e prodotto 5 casi di insufficienza renale vs 1 con trattamento usuale (differenza n.s.). Il trattamento intensivo non ha neppure ridotto la progressione della retinopatia diabetica: 10,4%, vs 8,8% con target non intensivo (OR aggiustato 1,23, n.s.).
Questi risultati deludenti sono stati conseguiti in media con 3,4 farmaci a testa nel trattamento intensivo (vs 2,1 nel trattamento standard) e costi ovviamente molto più elevati
- 4° file*: Inoltre un’analisi post-hoc del RCT INVEST su 22.600 diabetici cardiopatici, con inclusione della sua estensione (Cooper-DeHoff RM, 2010), ha mostrato che la **mortalità per tutte le cause** è stata 22,8% **nel gruppo a stretto controllo (PAS <130 mmHg)** vs 21,8% nel gruppo a controllo usuale (PAS <140 ma >130 mmHg), con un **HR aggiustato di 1,15**, statisticamente significativo.
- 5° file*: In “Una rivalutazione critica” sui target pressori, alcuni fra i più celebri esperti italiani di ipertensione (Zanchetti e Mancini, 2009) ammettono tra l’altro: “*In diabetic patients, for a given BP difference between placebo (or less intense) and more intense treatment, the reduction in CV events appears to have been greater at SBP levels around 140 mmHg than at achieved SBP levels approximating 130 mmHg*”
- 6°-7°-8° file*: Per quanto riguarda i target pressori nell’insufficienza renale cronica, di nuovo i RCT con un disegno appropriato non hanno dimostrato che target <130/80 mmHg salvino vite, reni o riducano eventi cardiovascolari, e numerose osservazioni suggeriscono potenziali effetti avversi da target troppo bassi. Una recente revisione sistematica (Upadhyay A, 2011) ha prove inconclusive che tuttavia non dimostrano che target <130/80 mmHg migliorino i risultati clinici. Nei tre RCT disponibili (MDRD, AASK e REIN-2) c’è sempre stato qualche morto in più nei bracci con goal pressori più stringenti. Anche in ONTARGET (Yusuf S, 2008) il controllo pressorio relativamente migliore di telmisartan vs ramipril non si è tradotto in migliori esiti renali

e l'associazione dei due, pur riducendo maggiormente PA e albuminuria, ha peggiorato gli esiti renali più rilevanti.

- 9° file*: Nel RCT ROADMAP (Haller H, 2011) la terapia con olmesartan 40 mg per 3,2 anni per prevenire o ritardare la progressione dell'albuminuria nel diabete di tipo 2 ha portato "a target" <130/80 mmHg l'80% dei diabetici e ridotto la microalbuminuria, ma ha prodotto un maggior declino del GFR rispetto al placebo, 26 morti vs 15 con placebo, e in particolare **15 morti CV vs 3 con placebo** (differenza altamente significativa, come pure quella delle cessazioni per effetti avversi: 255 vs 166). NB: autori e commentatori hanno cercato di circoscrivere ai soli pazienti cardiopatici il maggior rischio CV con olmesartan, ma una tendenza all'aumento del rischio appare anche nei partecipanti non cardiopatici. Gli autori (con importanti relazioni finanziarie con lo sponsor) concludono: "*In summary, this trial suggests that olmesartan increases the time to the onset of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes*", ma non sottolineano l'aumento di mortalità. Per altro anche nel RCT ORIENT in diabetici nefropatici olmesartan, aggiunto al trattamento antipertensivo in atto, ha aumentato le morti cardiovascolari: 10 morti, rispetto a 3 nel gruppo di controllo.
- 10° file*: il confronto di prezzi tra ACE-inibitori e sartani (e diuretici) mostra le imponenti differenze di spesa farmaceutica tra alternative terapeutiche senza evidenti prove di superiorità di una classe sulle altre, né tanto meno all'interno di ciascuna classe. Il riferimento a una popolazione-tipo di 50.000 pazienti trattati è pertinente per un'ASL come Milano e si riferisce a circa un quarto dei soggetti ipertesi o scompensati in trattamento (NB: tra gli "ipertesi in trattamento" è ricompresa la maggioranza dei diabetici diagnosticati che si usa etichettare come "ipertesi" se hanno PAS ≥ 130 mmHg). Per fare alcuni esempi di impatto sulla spesa SSN, la scelta di candesartan (16 mg/die) rispetto a ramipril (5 mg/die) comporterebbe un maggior onere per l'ASL di 13,3 milioni di €/anno, quella di olmesartan rispetto a indapamide 14 milioni di € e così via.
- 11° file*: Una revisione sistematica con metanalisi (Bangalore S, 2011) ha considerato tutti i RCT in pazienti diabetici che hanno confrontato target più o meno aggressivi: PAS <130 vs 133 mmHg (media). Il risultato mostra una dissociazione degli esiti: con PAS <130 gli **ictus continuano a calare**, ma non vi sono benefici per gli altri esiti macro- o microvascolari cardiaci, renali e retinici, **aumenta del 40% il rischio di eventi avversi gravi totali** (che computano anche gli ictus) e **la mortalità totale tende ad aumentare (+4%)**. Ne consegue l'opportunità di **accettare target di PAS ≥ 130 (fino a circa 135) anche per i diabetici** o quanto meno di **informare i pazienti del rapporto rischi-benefici** se si adottassero i target <130 tuttora raccomandati da gran parte delle Linee Guida.

- Appel LJ et al. Intensive BP control in hypertensive CKD. NEJM 2010; 363:918
- Arguedas JA et al. Treatment blood pressure targets for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3
- Bangalore S et al. BP Targets in subjects with type 2 Diabetes mellitus/Impaired fasting glucose. Meta-analysis of RCTs. Circulation. 2011;123:2799
- Cooper-DeHoff RM et al. Tight Blood Pressure Control and Cardiovascular Outcomes Among Hypertensive Patients With Diabetes and Coronary Artery Disease. JAMA. 2010; 304:61
- Haller H et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2011; 364:907
- The ACCORD Study Group. Effects of intensive BP control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362:1563
- Yusuf S et al. Telmisartan, Ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358:1547
- Upadhyay A et al. Systematic Review: Blood Pressure target in Chronic Kidney Disease and proteinuria as an effect modifier. Ann Intern Med 2011;154:541

- Zanchetti, Grassi e Mancia. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic BP be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009; 27:923

Allegato 8 – Target colesterolemia

* Tra i componenti del Tavolo interaziendale è stata fatta circolare una grande quantità di studi clinici, citati in bibliografia, che non sono tuttavia stati conservati tra gli allegati per evitare di appesantire ulteriormente i materiali di consultazione. Chi fosse interessato a riceverli potrà farne richiesta al Servizio EdAp (appropriatezzaEBM@asl.milano.it)

- 2° file*: Il ragionamento di cui agli *standard SIMG 2011* e alla Nota 13 probabilmente parte dalla metanalisi dei CCT Collaborators (*Lancet* 2008) che valuta l'efficacia ipocolesterolemizzante in 14 RCT di trattati con statine, in diabetici o sottogruppi di diabetici, trovando – per ogni riduzione di 1 mmol/l, cioè di 39 mg/dl di cLDL - riduzioni significative del 21% degli eventi CV maggiori, analoghe a quelle dei soggetti senza diabete, anche se manca una riduzione significativa della mortalità totale (-9%, ns).
- 2'*: La suddetta metanalisi però, non esplicita che nella maggior parte dei 14 RCT considerati i valori medi di cLDL in partenza erano maggiori o molto maggiori di 130 mg/dl (fino a 189 mg/dl in media in 4S (*Kjekshus J, 1994*) e che solo 2 RCT avevano valori inferiori: 129 mg/dl in ALLHAT LLT (*ALLHAT Collaborative Research Group, 2002*) con 40 mg di pravastatina, 118 mg/dl in CARDS (*Colhoun HM, 2004*) con 10 mg di atorvastatina, oltre a un'analisi di sottogruppo in HPS (*Collins R, 2003*) con simvastatina che ha considerato un sottogruppo con <116 mg/dl.
- 3° file*: In CARDS con atorvastatina (tutti diabetici) i vantaggi dichiarati (-37% di eventi CV, -27% ns di mortalità totale) vanno radicalmente messi in discussione alla luce dell'interruzione precoce, del basso numero di eventi e delle conseguenti distorsioni descritte in un punto successivo (*Bassler D, 2010*).
In ALLHAT LLT, condotto fino al termine dei 6 anni prestabiliti, gli eventi CV non si sono ridotti significativamente (-9% ns) e ancor meno la **mortalità totale** (-1% tra tutti, ma **+3% tra i diabetici**) e ciò è stato attribuito all'elevata contaminazione del braccio di controllo, oltre al fatto che la PA dei partecipanti era curata bene (ndr: ma che la PA sia curata bene è proprio quanto dovrebbe accadere con tutti i pazienti. Per inciso, curare "bene" ha significato portare la PA media a circa 135 mm Hg, non ai valori "target" raccomandati dalle LG di <130 o <125, irrealistici e con vantaggi complessivi non provati, neppure per diabetici).
Nel sottogruppo diabetici di HPS, infine, gli outcome CV si sono ridotti con le riduzioni di cLDL circa nella stessa percentuale (anche se i valori assoluti sono molto minori) anche nel sottogruppo che in partenza aveva cLDL minori di 2 mmol/l, cioè <116 mg/dl; tuttavia non è stato reperibile il dato sulla mortalità totale di questo sottogruppo e le ripetute richieste al *Corresponding Author*, dopo la prima risposta cortese ma non pertinente (*vedi allegato scambio di e-mail*), sono rimaste senza esito
- 4° file*: la geniale revisione Cochrane sulla sovrastima dei benefici a seguito di interruzione precoce di un RCT (*Bassler D, 2010*), indipendentemente dalla presenza di una predefinita regola per l'interruzione, mostra in modo convincente che la pratica di interrompere uno studio anzitempo rispetto al protocollo stabilito "per evidenti benefici" causa una sistematica sovrastima dei benefici stessi. Tale sovrastima si può quantificare in tre grandi gruppi in base al numero di eventi verificatisi: schematizzando, con meno di 200 eventi la sovrastima è stata in media del 63%, con 200-500 eventi circa del 35%, con >500 eventi circa del 12%, comunque statisticamente significativa

- 5° file*: un calcolatore, basato sulla suddetta revisione Cochrane (*Bassler D, 2010*), consente di simulare, per qualsiasi RCT prematuramente interrotto, l'applicazione di una correzione per l'esagerazione dei risultati. L'effetto di tale correzione sul RCT CARDS (atorvastatina su diabetici ad alto rischio, ma con cLDL in media di 118 mg/dl) mostra che la riduzione di eventi CV si ridurrebbe a un misero e n.s. - 3%, e che la mortalità totale corretta tenderebbe addirittura ad aumentare. La credibilità di tale strumento di correzione sistematica non è certo assoluta, ma è forse maggiore di quella dei risultati di un RCT sponsorizzato dal produttore di atorvastatina e interrotto due anni prima dopo soli 210 eventi per "evidenti benefici".
- 6° file*: anche nel RCT ASCOT LLT (*Sever PS, 2003*), con 10.300 pazienti ad alto rischio con cLDL medio 131-2 mg/dl trattati con 10 mg di atorvastatina o placebo, la correzione per la conclusione anticipata di 2 anni riduce il beneficio CV e fa del tutto sparire quello (che già non era significativo) per la mortalità totale. Anche senza usare la correzione, tuttavia, il beneficio CV per il sottogruppo diabetici era inferiore a quello dell'insieme dei pazienti e non raggiungeva la significatività statistica (*vedi Fig. 5 del RCT ASCOT LLT*)
- 7° file*: il RCT ASPEN ha trattato con 10 mg di atorvastatina per i 4 anni prestabiliti 2.400 diabetici ad alto rischio, ma con un cLDL in media di soli 113 mg/dl. La pubblicazione nel 2006 non ha avuto eco. Forse ciò è accaduto per il fatto che non ha ottenuto alcun beneficio sulla mortalità CV e un lieve trend al peggioramento in quella non CV, tanto che la mortalità totale nel braccio atorvastatina ha avuto un RR 1,02
- tirando le somme sui tre RCT con atorvastatina 10 mg, dunque, si dovrebbe concludere che nei diabetici con cLDL da 113 (ASPEN) a 131 mg/dl (ASCOT LLT) non emerge affatto un evidente beneficio, in particolare se si tiene conto della distorsione da interruzione precoce dei due RCT più noti. Solo con simvastatina in HPS si sono rilevati benefici significativi anche nel sottogruppo diabetici con cLDL mediamente basso alla baseline, anche se i dati pubblicati non lasciano capire se le riduzioni di eventi CV siano equamente spalmate su tutto il sottogruppo, o si concentrino nella fascia di LDL relativamente più alta (es. in pazienti con cLDL tra 100 e 116 mg/dl), né quale sia stato l'effetto netto sulla mortalità totale nei diabetici di questo sottogruppo
- 8° file*: ha senso considerare una diagnosi di diabete un equivalente di malattia coronarica? Il rischio CCV dei diabetici è paragonabile a quello di un soggetto in prevenzione secondaria (>20% a 10 anni secondo il calcolatore ISS)? La risposta è: **assolutamente no**. Specifiche revisioni sistematiche (*Bulugahapitiya U, 2009*) negano questa vistosa forzatura, ma basterebbe fare qualche simulazione con il calcolatore ISS, che mostra quanto accade davvero nella popolazione italiana, anche di diabetici. Si può così mostrare che moltissime combinazioni di fattori di rischio in diabetici configurano rischi CCV a 10 anni <10%, o <5%, o anche <1%. Il fatto che un diabetico abbia un RR CCV maggiore di chi il diabete non ce l'ha non significa che debba assumere statine a prescindere dal valore assoluto di tale rischio. Sarebbe come pretendere di dare statine a tutti gli uomini perché hanno un R CCV sistematicamente più alto delle donne. O di darle a tutte le donne di 60 anni perché hanno un R CCV sistematicamente più alto delle cinquantenni. O di darle a tutte le cinquantenni perché hanno un R CCV sistematicamente più alto delle quarantenni, e così via ... (anche se questa pare proprio la logica con cui sembrano muoversi alcune Società scientifiche)
- Quanto sopra non significa negare l'utilità delle statine in pazienti diabetici, se cardiopatici oppure in prevenzione primaria, ma in questo caso se con cLDL effettivamente elevato e non correggibile con dieta e stile di vita. E – in base alle prove disponibili da RCT - la statina da scegliere ad oggi sembra essere simvastatina (*Collins R, 2003*)
- 9° file*: purtroppo abbassare continuamente le soglie di trattamento, ancorandole ad esiti surrogati come la colesterolemia LDL, porta all'aberrazione di ricorrere a statine sempre più potenti (e diabetogene) e, se non basta, aggiungere ezetimibe, dimenticando che questo farmaco non ha mai vinto (o ha fatto tendenzialmente peggio) nei confronti randomizzati contro simvastatina da sola e addirittura contro placebo, in termini di esiti CV o surrogati che non fossero il puro dato laboratoristico del livello di cLDL (*v. lettera tipo per specialisti che prescrivono ezetimibe: Agor@sl*).

- Si è perso di vista qual è lo scopo *patient oriented* di un trattamento (allungare la vita, in quantità e qualità, informando anche in modo esauriente delle aree di incertezza o dei dilemmi tra diversi valori allo stato delle conoscenze, in modo che l'interessato possa fare scelte consapevoli tra possibili alternative) e si è sostituito tale scopo con il raggiungimento di esiti surrogati *disease oriented*, che hanno l'effetto di aumentare invadenza e aggressività delle terapie e di far crescere a dismisura i loro costi
- 10° file*: gli “*Standard SIMG 2011*” parlano poi di “ulteriori obiettivi”: “trigliceridi <150 mg/dl e cHDL >40-50 mg/dl in uomo e donna”, proponendo di considerare la terapia con fibrati, e notano “il fenofibrato assieme alle statine non sembrerebbe aumentare il rischio di miopatia”. Sembrano però dimenticare che il punto è **quale sia il beneficio netto complessivo di fenofibrato**. Infatti i **fibrati da soli non hanno sinora dimostrato di ridurre la mortalità totale**; nel RCT FIELD (*Keech A, 2005*), dove si dice che il **fenofibrato** “ha protetto i diabetici dalle amputazioni”, si dovrebbe aggiungere che fenofibrato ha avuto: **+11% di mortalità CV**, **+13% di mortalità tumorale** e **+13% di mortalità totale** rispetto al placebo, anche se le differenze non hanno raggiunto la significatività statistica. In numeri assoluti fenofibrato ha dato:
2 amputazioni maggiori in meno (differenza non statisticamente significativa),
16 amputazioni minori in meno (differenza statisticamente significativa), ma
34 morti in più (6,6% con placebo, 7,3% con fenofibrato: differenza non statisticamente significativa). Con l'insieme di queste informazioni, cosa sceglierebbe un paziente per sé o per i propri cari?
- 11° file*: allo stato delle conoscenze, non dovremmo parlare di farmaci mirati ad alzare il cHDL. Infatti, dopo le delusioni dei fibrati e il drammatico fallimento di torcetrapib in ILLUMINATE (*Barter PJ, 2007*), è stato il RCT AIM-HIGH (*NIH, 2011*) con niacina a essere interrotto “per futilità” (non aggiunge benefici a simvastatina da sola), senza contare un tasso di ictus leggermente maggiore con niacina rispetto al placebo.

L'aggressività nel trattare con statine i diabetici “a prescindere” dal livello di colesterolemia va anche “pesata” con una serie di studi che mostrano in modo indiscutibile **l'effetto diabetogeno delle statine**.

- 1° file*: in PROVE IT (*Cannon CP, 2004*) atorvastatina 80 mg/die ha raddoppiato in due anni i casi di diabete vs pravastatina 40 mg
- penultimo file*: in JUPITER (*Ridker PM, 2008*) per ogni 2 eventi CV evitati con rosuvastatina 20 mg c'è stata una nuova diagnosi di diabete (il RCT è stato interrotto precocemente dopo meno di due anni: applicando la correzione per le distorsioni da interruzione precoce gli effetti CV sono molto meno eclatanti di quanto affermato, riducendosi a un più modesto -14%, mentre la protezione da mortalità totale sparisce completamente)
- 2° file*: una revisione sistematica (*Sattar N, 2010*) ha tolto ogni dubbio sull'effetto diabetogeno delle statine e l'esame dei dati (salvo dati in conflitto per pravastatina) depone per un effetto proporzionale alla potenza della statina impiegata
- 3° file*: un RCT specificamente disegnato per testare l'effetto iperglicemizzante e di riduzione della sensibilità all'insulina di atorvastatina (*Koh KK, 2010*) ha tolto dubbi sull'effetto lineare dose-risposta e potenza-risposta
- 4° file* (e riassunto in 5°): Pfizer ha sponsorizzato una metanalisi (*Waters DD, 2011*) per valutare e quantificare tale effetto: la risposta è stata: **+ 37% vs placebo in 5 anni con 80 mg di atorvastatina**. Gli autori hanno proposto un argomento difensivo: “anche per clortalidone c'è stato un effetto iperglicemizzante”

(*ndr*: es. in ALLHAT clortalidone ha dato un eccesso di quasi 5 mg/dl di glicemia vs lisinopril – che è stato riportato come eccesso di “diabete di nuova diagnosi” di +40%. Però tale eccesso a 2 anni vs lisinopril si attenua a 4 anni e a 6 anni non è più significativo e addirittura risulta azzerato rispetto ad amlodipina. Probabilmente l'effetto vs placebo a 5 anni di clortalidone sarebbe stato ben inferiore a un + 37%, anche perché lisinopril, come altri ACE-i, ha un effetto modestamente **ipoglicemizzante** rispetto al placebo, dunque è un *comparator* che tende a esagerare le differenze precoci).

"Tuttavia" dicono gli autori della metanalisi su atorvastatina, in relazioni finanziarie con lo sponsor Pfizer, "con clortalidone non ci sono prove degli effetti CV negativi del diabete (dunque anche atorvastatina potrebbe non averne)"

(nдр: anche dopo 14,3 anni di follow-up, come è stato verificato in SHEP (*Kostis JB, 2005*), non si sono rilevati effetti cardiovascolari negativi dell'iperglicemia da clortalidone, il che ha legittimato il dubbio se il "diabete" da diuretici esista davvero o se invece non sia un effetto metabolico, ma eventualmente solo un effetto emodinamico non dannoso, ma demonizzato per motivi commerciali).

NB: tuttavia per i diuretici c'è plausibilità biologica di un effetto non metabolico o comunque correggibile evitando l'ipopotassiemia (*Rapoport M, Arch Intern Med 1963 // Moser M, Ross H., Diabetes Care, 1993 // Zillich A, Hypertension, 2006 // Cutler JA, Hypertension, 2006 // Carter BL et al, Hypertension, 2008*) e un follow-up rassicurante; invece per atorvastatina (e per rosuvastatina, e per simvastatina-ezetimibe) al momento non c'è né l'uno né l'altro.

- 6° file: nel grande studio prospettico di coorte WHI, su 154.000 donne USA in postmenopausa di 50-79 anni (*Culver AL, 2012*), senza diabete in partenza e con un follow-up di oltre 1 milione di anni-persona, l'uso di statine è risultato associato con un maggior rischio di incidenza di diabete di tipo 2 del 71% (del 48%, sempre statisticamente significativo, dopo correzione multivariata), senza significative differenze per tipo di statina (anche se in tendenza apparentemente un po' minore per lova- e simvastatina rispetto a fluva-, atorva- e pravastatina), il che fa pensare a un "effetto classe".

L'aumento di incidenza di diabete, sempre statisticamente significativo, è risultato simile sia per donne con malattie CV (HR corretto 1,46), sia senza malattie CV (HR corretto 1,48); e maggiore in donne con BMI <25 (HR corretto 1,89), rispetto a donne in sovrappeso (HR 1,66) od obese (HR 1,20).

Pertanto:

I target di colesterolemia invocati per i diabetici di tipo 2 e legittimati dalla nuova Nota 13 dell'AIFA (come minimo cLDL <100 mg/dl, per tutti) non sembrano sostenuti da forti prove a prescindere da altri fattori di rischio e in particolare le prove sono conflittuali in soggetti con cLDL non elevato e mancano in diabetici con cLDL basso o intermedio con il calcolatore del Progetto Cuore

- le prove sopra richiamate non sembrano supportare un trattamento con atorvastatina per diabetici con un cLDL medio di 113 mg/dl (RCT ASPEN) o con pravastatina per diabetici con cLDL medio <130 mg/dl (RCT ALLHAT LLT); si suggerisce cautela nell'impostare trattamenti ipolipemizzanti che prescindano dal livello di cLDL dei pazienti
- le prove supportano un beneficio CV per valori di cLDL anche mediamente inferiori a quelli sopra indicati con simvastatina (nel RCT HPS), ma comunque in pazienti che presentavano un R CCV medio di base >27% con il calcolatore ISS
- l'esposizione per decenni a statine di pazienti diabetici con cLDL non elevato e a basso R CCV (dunque con lunga aspettativa di vita) deve bilanciare i benefici attesi per alcuni contro effetti avversi noti diffusi e sottovalutati (*Hippisley-Cox J, 2010 // Pillola di ES 61, 2010*) e contro lo stesso rischio di aggravare il diabete, con peggioramento della glicemia e della resistenza all'insulina

NB: il rischio a lungo termine di indurre un diabete in chi ancora non ce l'ha non è trascurabile (il trattamento di 255 pazienti per 4 anni causa 1 caso extra di diabete - *Sattar N, 2010*, il che in 20 anni fa stimare un extra-caso di diabete ogni 50 trattati con statine di potenza e dose media; ma ad es. con 20 mg di rosuvastatina il rischio sarebbe tre volte maggiore)

I risultati del grande studio prospettico di coorte WHI (*Culver AL, 2012*) fanno pensare che in donne in postmenopausa il rischio di indurre un diabete possa essere maggiore, aumentando in pochi anni del 50% circa, con tutti i tipi di statina (e ancor più in donne normopeso), anche in prevenzione primaria.

- le conoscenze in proposito sono in evoluzione, ma la scelta di trattare con statine pazienti diabetici a basso rischio CV non dovrebbe prescindere da chiare informazioni sulle incertezze sul bilancio tra benefici attesi e rischi a medio-lungo termine.
- ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. *JAMA* 2002; 288:2998
 - Barter PJ et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357:2109
 - Bassler D et al, for the STOPIT-2 Study Group. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects. Systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2010; 303:1180
 - Bulugahapitiya U et al. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009; 26:142
 - Cannon CP et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495
 - Carter BL et al. Thiazide-Induced Dysglycemia Hypertension, 2008; 52:30
 - CCT Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18.686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371:117
 - Colhoun HM et al. Primary prevention of CV disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685
 - Collins R et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003, 361:2005
 - Culver AL et al. Statin Use and Risk of Diabetes Mellitus in Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012; online January 9
 - Cutler JA. Thiazide-associated glucose abnormalities: prognosis, etiology, and prevention: is potassium balance the key? *Hypertension* 2006; 48:198
 - Hippisley-Cox J et al. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch Database. *BMJ* 2010; 340:c2197
 - Keech A et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): RCT. *Lancet* 2005; 366:1849
 - Kjekshus J et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383
 - Koh KK et al. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients., *JACC* 2010; 55:1209
 - Kostis JB et al. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95:29
 - Moser M, Ross H. The treatment of hypertension in diabetic patients. *Diabetes Care*. 1993; 16:542
 - Rapoport MI et al. Thiazide-induced glucose intolerance treated with potassium. *Arch Intern Med* 1964; 113:405
 - Ridker PM et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *NEJM* 2008; 359:2195
 - Sattar N et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 357:735
 - Sever PS et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentration in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre RCT. *Lancet* 2003; 361:1149
 - Waters DD et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin. *JACC* 2011; 57:1535

- Zillich AJ et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes. A quantitative review. *Hypertension* 2006; 48:219

Allegato 9 - Diete

Dieta mediterranea

Un RCT (*Esposito K, 2009*) su 215 pazienti in sovrappeso con diabete di nuova diagnosi ha dimostrato la superiorità di una dieta mediterranea rispetto alla dieta dell'American Heart Association/AHA, entrambe lievemente ipocaloriche in ugual misura (1800 kcal al giorno per i maschi e 1.500 per le donne). Infatti, per restare entro il 7% di Hb glicata ha richiesto farmaci ipoglicemizzanti il 70% dei pazienti con dieta AHA, ma solo il 44% di quelli con dieta mediterranea, che è stata anche più efficace nel ridurre il peso, nel controllo glicemico e dei fattori di rischio CV.

Caratteristiche della dieta mediterranea adottata sono state: ricchezza di verdura e cereali integrali, ridotto contenuto di carne rossa, sostituita da pollame e pesce, 50% delle calorie da carboidrati complessi e non meno del 30% da grassi, costituiti soprattutto da olio d'oliva (30-50 g/die).

Dieta vegana

Diete vegetariane hanno prevenuto o migliorato il diabete (*Jenkins DJA, 2003 / Fraser GE, 2003*).

Un RCT di 5 mesi su 100 diabetici di tipo 2 obesi (*Barnard ND, 2006*) ne ha trattati 50 secondo la linea guida dell'**American Diabetes Association (ADA)**, con il 15-20% di calorie da proteine, <7% da grassi saturi (e ≤200 mg/die di colesterolo), 60-70% da carboidrati + grassi monoinsaturi (es. olio d'oliva), personalizzata rispetto al peso, per creare un deficit di 500-1000 calorie al dì. E ha trattato gli altri 50 con una **dieta vegana** (+ vit. B₁₂) con ≥65% di calorie da carboidrati a basso IG, <20% da grassi e <15% da proteine, basata su **verdura, frutta fresca e secca oleosa, cereali integrali e legumi, a volontà**, ma con poco olio aggiunto. A tutti era permesso 1 drink di alcol al dì alle donne e 2 agli uomini.

Per misurare l'effetto specifico delle diete non si è modificata l'usuale sedentarietà. Incontri di gruppo di 1 ora a settimana con medico e dietista hanno fornito specifiche istruzioni alimentari e su come cucinare. I risultati sono esposti in tabella:

	Dieta vegana	Dieta ADA
Aderenza	67 %	44 %
Riduzione farmaci antidiabetici	43 %	26 %
Riduzione di Hb glicata in chi è rimasto aderente e non ha cambiato farmaci	-1,48 % *	-0,81 %
Albuminuria (mg/24 h)	-16	-11
Peso (kg)	- 6	- 4
" (kg) in chi non ha cambiato farmaci	- 6,5	- 3
PAS (mm Hg)	- 4	- 4
Colesterolo LDL (mg/dl)	-23	-11
Trigliceridi (mg/dl)	-22	-22

* equivale a una monoterapia con i migliori ipoglicemizzanti orali

In conclusione, le due diete hanno dato miglioramenti, ma quella vegana maggiori risultati clinici e accettabilità e dovrebbe costituire la prima scelta.

Un altro RCT (*Turner-McGrievy GM, 2011*) ha randomizzato 99 diabetici obesi a una dieta vegana (a basso indice glicemico/GI [vedi [Allegato 2](#)] e naturalmente ricca di fibra alimentare: 35 g/die) o alla dieta ADA per 5 mesi, con le stesse quantità di calorie. La dieta vegana, pur avendo più carboidrati (70% vs 48% delle calorie) e dunque un maggiore carico glicemico/GL [v. [Allegato 2](#)] e meno proteine (14,7% vs 21%), è stata significativamente più efficace nella perdita di peso e di conseguenza nella riduzione dell'Hb glicata e ha avuto una buona aderenza.

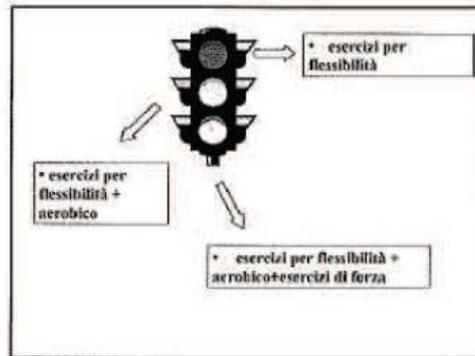
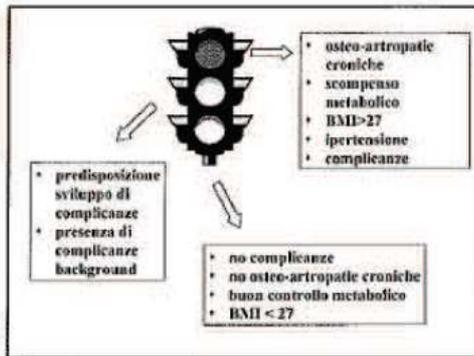
La **buona accettazione rispetto a diete classiche, legata al consumo a volontà** (e al concreto insegnamento di un nuovo modello alimentare), dovrebbe incoraggiare a proporre attivamente questo modello alimentare, a partire dai circa 70 pazienti diabetici, in gran parte sovrappeso e obesi, che un MMG ha ogni 1000 assistiti.

Allegato 10
La prescrizione dell'esercizio fisico

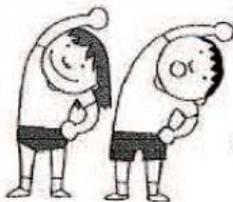
MODALITA' ESERCIZIO FISICO

- ALLENAMENTO CARDIOVASCOLARE
- ALLENAMENTO MUSCOLARE
- ALLENAMENTO ALLA FLESSIBILITA'

Ovvero le "3 F"



ESERCIZI PER ALLENARE LA FLESSIBILITA'



- Per mantenere o aumentare la naturale flessibilità delle articolazioni e ridurre il rischio di traumi muscolari e tendinei.
- Ci sono vari metodi, tra cui lo stretching e il FPN (facilitazione propriocettiva neuromuscolare)

ALLENAMENTO DEL SISTEMA CARDIORESPIRATORIO

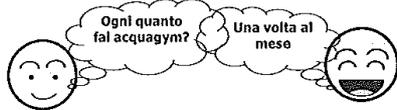
- FREQUENZA
- INTENSITA'
- DURATA
- ENJOYMENT



FREQUENZA

Almeno 3/5 volte alla settimana

Allenamenti inferiori alle due volte alla settimana inducono modificazioni trascurabili



INTENSITA'

- % FC MAX (carico interno)
- Scala di Borg
- Talk test



% FC MAX (carico interno)

La resistenza viene adattata alla FC obiettivo, determinata tramite la formula di Karvonem o la FC massimale.



FC massimale (220 - età)

Es: uomo di 30 anni, con cui si debba lavorare all'80%

$$0.8 \times (220 - 30) = 0.8 \times 190 =$$

152 b/min

SCALA DI BORG

Quantifica lo sforzo in base alla sensazione soggettiva del paziente



0	nessuno
0,5	leggerissimo
1	molto leggero
2	leggero
3	moderato
4	abbastanza duro
5	duro
6	
7	molto duro
8	
9	
10	durissimo



TALK TEST

Metodo empirico; consiste nel far parlare il paziente senza che questo abbia affanno



DURATA

Dipende dalle caratteristiche psico-fisiche del soggetto, da un minimo di 10 minuti a 30 minuti e oltre



ALLENAMENTO DELLA FORZA

- aumenta la massa magra e di conseguenza il consumo calorico a riposo (incremento del metabolismo)
- migliora la densità ossea ed aumenta i livelli di colesterolo HDL
- riduce la pressione arteriosa
- aumento della sensibilità insulinica



ALLENAMENTO DELLA FORZA

- Selezione degli esercizi
- Sequenza degli esercizi
- Velocità di esecuzione
- Serie/ripetizioni



SELEZIONE DEGLI ESERCIZI

Almeno un esercizio per gruppo muscolare:

- arti inferiori: quadricipiti, femorali, adduttori, abduttori
- arti superiori: deltoidi, tricipiti, bicipiti
- tronco: pettorali, dorsali, addominali, lombari



SEQUENZA DEGLI ESERCIZI

1. parte alta del busto
2. grandi muscoli degli arti inferiori
3. piccoli muscoli degli arti superiori

VELOCITA' DI ESECUZIONE

movimenti lenti e controllati, circa 2 secondi per la fase concentrica (contrazione del muscolo in accorciamento) e circa 3 secondi per quella eccentrica (contrazione del muscolo in allungamento).

E' utile abbinare la respirazione al movimento.



SERIE E RIPETIZIONI

Le serie possono essere singole o multiple: in quest'ultime l'intensità sarà inferiore, ma di maggior durata

Le ripetizioni devono essere mantenute ad un'intensità tra il 65% e l'85% del massimale

RIPETIZIONE MASSIMALE (RM)

- carico massimo che si riesce a sollevare con una sola ripetizione.
- si determina attraverso dei test da eseguire direttamente con i pesi o con i macchinari.



esercizio aerobico		esercizio di forza	
Durata 30-45'	↑ a c c o n t i n u o	Durata 30-40'	↓
Intensità 40-80%		Ripetizioni 8-12	
Tipo corsa		Pausa 15''-2'	
Durata 30-45'		Intensità 40-60% max	
Intensità 40-74%		Gruppi muscolari* 3/6 alternati	
Tipo cammino veloce		Serie 1-3	
Durata 30-45'		Tipo esercizi con piccoli pesi	
Intensità 40-50%		Durata 30-45'	
Tipo esercizi senza il peso del corpo		Gruppi muscolari* 1/6 alternati	
		Tipo elettrostimolazione	

*gambe, netto, spalle, dorsali, braccia, addominali

Allegato 11 – Confronti prezzi farmaci

Tabella sinottica di dosi, effetti medi su Hb glicata, costo annuo e principali effetti avversi di farmaci ipoglicemizzanti (*Federfarma 27-2-2012*).

Farmaci	Dose giornaliera abituale	Riduzione HbA _{1c} % in monoterapia (Nathan DM, 2007; Treatment Guidelines 2011; 9:91)	Costo indicativo (€/anno) *	Effetti avversi principali finora rilevati
Metformina generico	1500 – 2000 mg (in più dosi, ai pasti, fino a 2.500 mg)	1,5	33	Sapore metallico, nausea, diarrea e dolori addominali; carenza di vit. B ₁₂ ; rischio di acidosi lattica, che però va molto ridimensionato
Clorpropamide	125 – 500 mg	1,5	10	Ipoglicemia (ancor di più con gliburide) e aumento di peso. Rischi cardiaci per molecole poco selettive. Dubbi per il fatto che una iperinsulinemia endogena è associata a molti tumori
Glimepiride gener.	1- 4 mg, 1 dose	1,5	13	
Glibenclamide o gliburide	2,5 -15 mg, ≥1 dose	1,5	18	
Gliclazide generico	40–160 mg, 2 dosi	1,5	15	
Glipizide	2,5-20 mg, ≥1 dose	1,5	26	
Repaglinide generico	0,5-4 mg (in 3 dosi, ai pasti)	1	32	Ipoglicemia e aumento di peso (come sulfoniluree, ma molto meno studiata)
Pioglitazone	15 - 45 mg, 1 dose	≤ 1	477	Aumento di peso, fratture, scompenso cardiaco, edema periferico e maculare con riduzione dell'acuità visiva, disturbi epatici e biliari. Cancerogeno in diverse specie animali (BIF 2007; 6:255) e associato nell'uomo con maggior rischio di cancro alla vescica
Pioglitazone + Metformina	30 mg + 1,7 g		733	
Pioglitazone + Glimepiride	30 mg + 4 mg		733	
Acarbosio	50-150 mg (pasti)	0,5-0,8	68	Dolori addominali, diarrea, flatulenza; aumenti transaminasi
Sitagliptin	100 mg, 1 dose	0,5-0,9	772	Modesto aumento di peso, infezioni urinarie e respiratorie acute, orticaria/angioedema, depressione, cefalea, aumento creatinemia, possibile aumento di pancreatiti, tumori pancreatici e reazioni da ipersensibilità. Dubbi su sicurezza a lungo termine, per depressione immunitaria e perché, oltre a incretine, DPP4 scinde altri peptidi (neuropeptidi, chemiochine, citochine...)
	50 mg, 1 dose		772	
	25 mg, 1 dose		772	
Sitagliptin + metformina	100 mg + 1,7 g (in due dosi)		772	
Vildagliptin	50-100 mg, 1 o 2 dosi	0,5-0,9	386-772	Come per sitagliptin; potenziale tossicità CV?
Vildagliptin + metformina	100 mg + 1,7 g (in due dosi)		772	
Saxagliptin	5 mg, 1 dose	0,5-0,8	767	Come per sitagliptin?

Exenatide	5-10 µg SC (prima di colazione e cena)	1	1.549	Nausea, vomito e diarrea; pancreatite e tumori pancreatici e tiroidei; reazioni da ipersensibilità; disfunzione renale; sicurezza a lungo termine sconosciuta
Liraglutide	1,2-1,8 mg (in unica somministrazione.)	≥ 1	1.604	Come per exenatide

* Costo al pubblico di una terapia di un anno al dosaggio più basso riportato in tabella.

Insuline (e dosi*)	Formulaz. e contenuto ml/unitario	Contenuto Totale unità	Riduzione HbA_{1c} % in monoterapia (Nathan DM, 2007; Treatment Guidelines 2011; 9:91)	Costo* Indic.€/anno 0,4 unità kg x 70kg	Effetti avversi principali finora rilevati
Isofano	flacone 10 ml	1000	≥2,5	150	Ipoglicemia e forte aumento di peso; più dati su sicurezza a lungo termine vs insuline più recenti
Lispro Protaminata	penne 3 ml	1500	≥2,5	357	Ipoglicemia e forte aumento di peso
	cartucce 3 ml	1500	≥2,5	357	
Glargine	flacone 10 ml	1000	≥2,5	535	Ipoglicemia e forte aumento peso; sicurezza a lungo termine? Retinopatia, aumento di tumori?
	penne 3 ml	1500	≥2,5	535	
Detemir	penne 3 ml	1500	≥2,5	535	Ipoglicemia e aumento peso; sicurezza a lungo termine (...)?

* il consumo di insulina è molto variabile. Per determinare un costo medio annuo, si è calcolato il costo medio per Unità, lo si è rapportato a una dose medio/bassa di mantenimento (0,4 U/kg), moltiplicandolo per un peso-tipo di 70 kg e per 365 gg (Nota: ci sono diverse segnalazioni in letteratura della necessità, tra gli analoghi, di maggiori dosi di insulina detemir).

? quesito

Le prove dell'efficacia degli omega-3 nel prevenire mortalità cardiovascolare (CV) e totale sono definitive? I consumi raccomandati dalle linee guida sono sostenibili?

novembre-dicembre 2010

Pillole di buona pratica clinica

scheda
77-78

Fonti: 1) Hooper L et al. Omega-3 fatty acids for the prevention of CVD. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, issue 4 – 2009, issue 1: no change to conclusions (e *BMJ* 2006; 332:752).
2) Jenkins D et al. Are dietary recommendations for the use of fish oils sustainable? *CMAJ* 2009; 180:633.



emergono effetti chiari sugli esiti. C'è una **tendenza non significativa all'aumento di tumori (RR 1,07 nei RCT, 1,02 in studi di coorte)**, dunque non si escludono possibili danni. Gli autori auspicano nuove ricerche di alta qualità per confermare un effetto protettivo CV di questi acidi grassi.

Premessa. Gli omega-3 sono acidi grassi polinsaturi a catena lunga di origine marina (DHA ed EPA) o da vegetali terrestri (acido α -linolenico o ALA). I risultati favorevoli di alcuni RCT e interessi commerciali hanno creato un fiorente mercato per omega-3 come farmaci e integratori estratti dai pesci. Il SSN ha speso nel 2009 **183 ml di €** per rimborsare questi farmaci, nei limiti della nota AIFA 13 (pregresso infarto, dislipidemie familiari e iperlipemie/trigliceridemie non corrette dalla sola dieta), cui si aggiungono acquisti privati di cittadini sani convinti di proteggersi da malattie CV e di ricevere tanti altri benefici. Ma questa prassi è basata su solide prove?

Fonte 1. È una revisione sistematica Cochrane, che ha incluso 48 RCT con 37.000 partecipanti e 41 studi di coorte con altri 563.000, durati da 6 mesi a 25 anni. La validità è alta per gli studi inclusi e il rigore metodologico; le conclusioni sono **credibili, non ha sponsor commerciali**, né risultano conflitti di interesse.

Risultati. In chi assume una quantità extra di omega-3 l'analisi combinata degli studi **non mostra riduzioni significative di mortalità totale** (negli studi migliori, con meno rischi di distorsione, il RR è vicino all'indifferenza). Non emerge neppure una riduzione di **eventi CV complessivi**, che negli studi più validi tendono addirittura ad aumentare (**RR 1,09, ns**). In analisi di sottogruppo che separano consigli dietetici da uso di supplementi, rischio CV di base, dosi di omega-3, non

Commento. Queste conclusioni possono sorprendere, data la (dis)informazione che il marketing ha fatto sugli omega-3, anche se l'ASL di Milano fa da tempo controinformazione in proposito, e il PDTA aziendale sulle dislipidemie approvato anche da Aziende Ospedaliere e Medicina Generale ¹ **sconsiglia espressamente integratori a base di omega-3 per la prevenzione primaria CV**, e segnala possibili valide alternative per la prevenzione secondaria in cardiopatici.

Un importante limite della revisione Cochrane è che dei **48 RCT** considerati **solo 3 riguardano anche pesce grasso** (tra cui i due di Burr in conflitto fra loro, di cui si dirà), mentre **tutti gli altri riguardano capsule (cps) di omega-3 o di olio di pesce**. Inoltre la **revisione ha escluso ben 108 studi di coorte** perché "valutavano solo l'introduzione totale di pesce... e questo non è correlato chiaramente con il consumo di omega-3" (sic!). Ciò consente di affermare che:

A) **le conclusioni deludenti della revisione valgono per omega-3 come supplementi**, ma non si possono automaticamente trasferire a **cibi** contenenti omega-3
B) è singolare il modo di ragionare (anche) di ricercatori indipendenti, che non considerano fondamentale misurare anzitutto l'effetto di classi di cibi o di "modelli di alimentazione", che non si esauriscono in quello di singoli "principi attivi" contenuti. Pensando invece verosimilmente a possibili impieghi farmacologici, si concentrano nel misurare l'effetto di singole sostanze, **depurate** da tutto il resto che compone gli alimenti naturali, così come sono di norma consumati.

? risposta

NO

No. Revisioni sistematiche dei migliori studi non mostrano nell'insieme riduzioni di mortalità totale, né cardiovascolare. Il consumo di pesce 2-3 volte/sett. consigliato da linee guida può essere utile ma non è sostenibile a livello mondiale, e lo è ancor meno quello di omega-3 venduti come (costosi) farmaci.

© 2011 CIS Editore S.r.l. Via San Siro 1 - 20149 Milano - Tel. 02 4694542 - Fax 02 48193584 - www.ciseditore.it. DIRETTORE RESPONSABILE: Franco Berrino. PROGETTO GRAFICO: Barbara Capozzi, Yvonne Cossi. STAMPA: Artè Grafiche Colombo s.r.l., Cesate (MI). REGISTRAZIONE: Tribunale di Milano n. 111 del 21/02/2006. Sped. in abb. post. DL 24/12/2003 n. 353 convertito in legge 27/03/2004 n. 46, art. 1, comma 1 - LO/M - Pubblicazione mensile - ISSN 1828-0366 - Abbonamento annuo € 9,00 - Una copia € 1,20.

Gli oli di pesce per prevenire le malattie

La prevenzione della **malattia coronarica** è l'esito con più prove. Gli studi di coorte sono in genere molto favorevoli, ma il consumo di pesce di solito si associa anche ad altre abitudini salutari, e la correzione per queste può essere incompleta. Dunque questo **beneficio**, pur **molto probabile**, va forse ridimensionato.

Il primo RCT a dimostrare benefici era sulla prevenzione della restenosi dopo angioplastica. Ma la più recente metanalisi di studi su questo esito mostra benefici clinicamente rilevanti solo in 5 studi su 12².

Sono seguiti RCT di prevenzione secondaria. Il primo (DART)³ ha mostrato un'importante beneficio su oltre 2.000 maschi con infarto recente esortati a mangiare pesce 2 volte a settimana: ne è seguito un consumo di pesce di 300 g/sett. più del gruppo di controllo, e ciò ha **ridotto del 30% la mortalità coronarica** e del **29% la mortalità totale** nei 2 anni di RCT (ma le differenze nei consumi si sono ridotte e il vantaggio si è perso nei 3 anni successivi di estensione del follow-up).

Il RCT italiano GISSI Prevenzione⁴, con cps di 1 g di omega-3 o di placebo date a 11.300 infartuati da ≤3 mesi, ha confermato i benefici di DART (benché un po' minori: es. **mortalità totale -14/-20%**).

Un successivo RCT di Burr, DART-2⁵, non più su pazienti instabili, ma con angina **stabile**, ha dato **risultati opposti, aumentando mortalità cardiaca e improvvisa** (Tabella 1), essenzialmente a carico del sottogruppo che ha usato **omega-3 in capsule** [Ndr: in **Appendice** si darà un'interpretazione].

Tab.1 – Sopravvivenza di soggetti con consigli di consumare pesce o cps di olio di pesce ricco di omega-3: HR corretto rispetto a chi non ha ricevuto tali consigli⁵

	Pesce		Cps di olio di pesce	
	HR*	(IC 95%)	HR*	(IC 95%)
Morti totali	1,13	0,94-1,37	1,19	0,92-1,54
Morti cardiache	1,20	0,93-1,53	1,45	1,05-1,99
Morti improvvise	1,43	0,95-2,15	1,84	1,11-3,05

* HR corretto per età, fumo, previo infarto cardiaco, storia d'ipertensione, diabete, IMC, colesterolemia, uso di farmaci

Il RCT JELIS⁶, su 18.600 giapponesi con 5 mg/die di simva- o 10 mg/die di pravastatina^a + 600 mg/die di EPA o placebo, ha mostrato nel braccio con l'omega-3 una riduzione del 19% degli eventi coronarici maggiori (NNT = 143), significativa solo nel 20% di pazienti in prevenzione secondaria, ma **non** in tutti gli altri in prevenzione primaria. La **mortalità totale**, però, è stata del **3,1% con EPA** e del **2,8% con placebo** (HR 1,09, ns). Gli autori hanno "spiegato" l'effetto nullo (in tendenza peggiore!) sulla mortalità con il basso tasso di eventi, dato l'elevato consumo basale di pesce in Giappone; ma la spiegazione non regge: seguendo la stessa logica non si sarebbe dovuto vedere un effetto neppure per gli eventi coronarici.

Oggi l'interesse sull'olio di pesce sembra focalizzato sulla **stabilizzazione dell'attività elettrica del cuore**. Analisi secondarie del GISSI Prevenzione hanno mostrato una riduzione del 40% nella morte cardiaca improvvisa, interpretata come prova della protezione degli omega-3 da aritmie ventricolari mortali. Ma questo non si è visto in pazienti scompensati (GISSI-HF⁷), ipercolesterolemici (JELIS) o anginosi (DART 2). Una metanalisi di tre grandi studi su defibrillatori impiantabili⁸ ha mostrato una forte eterogeneità con l'assunzione di cps di omega-3, con **benefici per una parte** dei pazienti, ma **danni per altri**^b.

Altri benefici potenziali. Nonostante l'interesse per l'effetto degli omega-3 per: salute mentale, demenza, cancro, malattie autoimmuni (morbo di Crohn), colite ulcerosa, asma, sclerosi multipla, diabete, nessuna metanalisi ha finora concluso per un chiaro effetto benefico degli oli di pesce, salvo una sull'utilità di DHA per lo sviluppo neurologico precoce (Ndr: benché molte non escludano possibili interessanti benefici).

Il RCT Alpha Omega (Kromhout D. *N Engl J Med* 2010)

È uno studio di alta validità, in cui quasi 5.000 pazienti di 60-80 anni con infarto in media da 4 anni, divisi in 4 gruppi, hanno ricevuto per 3,3 anni 4 tipi di margarine, contenenti: 400 mg/die di EPA+DHA, o 2 g di ALA, o entrambi, o margarina placebo.

L'esito primario (tasso di eventi CV maggiori) non si è ridotto significativamente: EPA+DHA HR **1,01**; ALA **0,91**, pur raggiungendo quasi la significatività nel sottogruppo predefinito delle donne: **0,73**. HR per mortalità totale: EPA+DHA 1,01; ALA 0,97.

Gli eventi CV nei diabetici si sono ridotti (a volte significativamente) **con i supplementi**, ma nei non diabetici gli effetti sono stati **in tendenza sempre positivi con ALA**, ma **negativi con EPA+DHA** (Tabella 2), specie se la distanza di tempo dall'infarto aumentava.

Tab. 2 – Eventi CV in relazione al tipo di omega-3 usato come supplemento

Evento	HR (ns) con EPA + DHA	HR (ns) con ALA
Eventi CV maggiori	1,10	0,91
Malattia CV incidente	1,05	0,88
Morte da malattia CV	1,21	0,97
Morte da malattia coronarica	1,21	0,98
Eventi connessi ad aritmie ventricolari	1,04	0,93

Fonte 2. È una revisione narrativa, che ragiona sulla sostenibilità delle raccomandazioni sanitarie sugli oli di pesce. Un'indagine trasversale sulla popolazione USA (NHANES III) mostra consumi medi di 100 mg/die di omega-3 dal pesce, che le Agenzie Sanitarie propongono di aumentare del 50% (due porzioni

di pesce grasso a settimana) per prevenire malattie croniche, e addirittura di 10 volte (1 g/die) per la prevenzione secondaria della malattia coronarica, o di 20-40 volte (2-4 g/die) per trattare livelli elevati di trigliceridi (in questo caso, senza dati su esiti clinicamente rilevanti – *Dynamed 20-8-2010*). Il problema è che già con gli **attuali** consumi di pesce la pesca è in grave crisi, con **collasso delle riserve globali di pesce**: le attuali raccomandazioni sono del tutto incoerenti.

Macro-aspetti socio-economici. Per la crescente domanda di pesce, USA, Giappone ed Europa ne importano grandi quantità da paesi in via di sviluppo, sottoponendoli a forti pressioni per sfruttare i loro territori costieri di pesca. Questi paesi rischiano di essere privati di un'importante fonte proteica e nutritiva, per l'interesse di un mondo sviluppato il cui maggior problema è la sovralimentazione. Per non dire dello **spreco di pesce per produrre cps** di omega-3.



Allevamento e acquacoltura come soluzioni?

L'acquacoltura nei paesi sviluppati significa soprattutto allevare pesci carnivori (salmone, tonno pinna blu, branzino) con diete ricche di aringhe, sardine, acciughe che l'uomo potrebbe mangiare direttamente. Per paradosso l'acquacoltura impoverisce le riserve di pesce azzurro selvaggio: per avere 1 kg di pesce carnivoro di allevamento servono 2,5-5 kg di pesce azzurro. Senza parlare dell'inquinamento ambientale.

Fonti alternative di omega-3. Il DHA per arricchire il latte in formula per lattanti oggi è prodotto da alghe. L'ALA, di cui sono ricchi semi di lino, noci, colza a basso acido erucico, portulaca, soia, può a sua volta ridurre il rischio di infarto^{9-9'} (inoltre il corpo umano trasforma parte dell'ALA in EPA) e potrebbe sostituire omega-3 a più lunga catena in chi ne consuma pochi (NB: invece sono ragionevolmente certi i benefici di **cibi contenenti ALA**, e tanto altro, come **frutta secca oleosa** o **cibi tradizionali a base di soia**).

Appendici

Come spiegare i risultati opposti di DART e DART 2?

Dopo il successo di DART³ su infartuati recenti, gli autori hanno attuato il DART 2⁵ su >3.100 anginosi stabili seguiti fino a 9 anni. In DART 2, oscurato dai media, il rischio di morte totale non è diminuito con il consiglio di mangiare pesce grasso (forse anche perché in UK il pesce è spesso **fritto**, e la **frittura inverte i benefici** per cuore, fibrillazione atriale e ictus¹⁰); ma il **gruppo cps** ha dato **risultati allarmanti** (Tabella 1). Si è cercato di spiegarlo in vari modi:

■ l'"ipotesi mercurio, diossina o PCB" non regge: l'esposizione alimentare ai PCB è in calo dal 1982; ma soprattutto, in questa ipotesi, **il gruppo cps avrebbe dovuto andar meglio, ma è successo il contrario**

■ la **"compensazione del rischio"** (documentata in altri campi¹¹, ma solo in studi in aperto, in RCT è impossibile): se la gente pensa che prendere una cps riduca molto il rischio di morte, può sentirsi libera di aumentare/mantenere stili di vita a rischio

■ un'**azione pro-aritmica**: se si prendono le cps a stomaco vuoto, il bolo di omega-3 che entra rapidamente in circolo potrebbe agire in modo diverso da cibi a base di pesce, assorbiti lentamente, e forse non prevenire ma favorire le aritmie

■ l'effetto degli omega-3 potrebbe essere utile nei primi mesi o anni dopo un infarto, come in DART o GISSI, ma dannoso in condizioni di stabilità, come in DART 2. Il RCT Alpha Omega pare confermarlo.

Pesce e rischio di inquinanti. E le capsule?

L'inquinamento da **mercurio**, nonostante misure di contrasto, sta tuttora aumentando. Pesce azzurro, ma anche salmone e tonno in scatola, sono ancora ben sotto ai limiti di legge, ma **grossi predatori** (spada, palombo, tonno fresco, maccarello reale) possono raggiungere e vanno consumati molto meno, specie nelle gravide. Ai livelli di solito rilevati, gli effetti sfavorevoli del mercurio sono superati da quelli benefici del pesce, anche in aree di grande consumo (es. in 800 coppie madre-figlio delle Seychelles seguite per 9 anni¹²), o in 12.000 coppie madre-figlio in UK, dove consumi **>340 g/sett. di pesce in gravidanza** si associavano a **miglior sviluppo neurologico dei bambini**¹². Ma l'evoluzione del problema va monitorata.

PCB e pesticidi organoclorurati (tipo DDT) sono ridotti a metà o meno nella raffinazione dell'olio di pesce per le cps. Ma questi inquinanti (non presenti solo nel pesce!) sono vietati da decenni, e sono in lenta ma continua diminuzione. Inoltre, poiché l'assorbimento di omega-3 dal pesce è da 2 a 9 volte più efficiente di quello degli omega-3 in cps¹³, basterebbe mangiare pesce in quantità tali da dare 1/2-1/3 degli omega-3 prescritti in cps¹⁴ per "pareggiare" la situazione.

Le **cps** hanno **altri svantaggi**: fenomeni ossidativi, plausibili in grassi "esposti" a luce e lunga conservazione. E non saziano quanto una porzione di pesce che dia pari quantità di omega-3¹⁴, dunque per saziarsi si mangerà anche altro, spesso meno salutare del pesce (es. carne rossa) e/o più ingrassante, comunque anch'esso inquinato, da sommare agli inquinanti introdotti con le cps. Infine, effetti utili del pesce sulla salute possono esser dovuti a componenti diversi, es. **selenio**, o **vit. D**, di cui il pesce è ricco.

Novità sullo scompenso cardiaco?

L'RCT GISSI-HF⁷ su 7.000 pazienti scompensati, finanziato dai produttori di omega-3 cps e di rosuvastatina, ha chiuso gli spazi per statine ad alta intensità nello scompenso, ma è presentato come un (modesto, Ndr) successo degli omega-3, che in 4 anni hanno

ridotto dell'8% morti o ricoveri per cause CV (57% vs 59%, HR corretto 0,92, signif.).

Un successivo studio prospettico di popolazione su 39.400 maschi svedesi¹⁵ ha mostrato una **protezione dallo scompenso del 12-33%** in chi consumava **omega-3 con cibi** (1 porzione di pesce/sett. o poco più), ridotta a un misero **-1-3%** ns in chi consumava 2 o ≥3 porzioni (curva a U: protezione significativa solo per chi mangiava con cibi **0,32-0,40 g/die** di omega-3). Nelle donne (36.000, seguite 18 anni)^{15'} il beneficio massimo (**-30%**) si raggiungeva con 2 porzioni/sett., poi diminuiva. Anche in altri studi c'era un effetto soglia, e altro pesce non dava ulteriori benefici, mentre nelle 84.500 donne di WHI¹⁶ la **protezione del 30%** in chi consumava ≥ 5 porzioni/sett di **pesce al forno**, o grigliato si trasformava in **maggior rischio del 48%** in chi consumava ≥1/sett porzioni di **pesce fritto**.

Lo studio Rischio e Prevenzione (R&P)

È un RCT di qualità, in corso nelle cure primarie su 12.500 pazienti ad alto rischio CV (diabetici o con ≥4 fattori di rischio, o con malattia CV diversa da infarto cardiaco), trattati con 1 g/die di omega-3 o placebo.

R&P darà molte utili informazioni, ma **ha alla base un errore strategico**: ha un braccio sperimentale **solo** con omega-3 in cps, **anziché** (almeno anche) con pesce o noci. Così non potrà dimostrare una probabile efficacia anche in prevenzione primaria di cibi naturali certo più disponibili degli omega-3 in cps, e senza costi per il SSN. E il suo esito comunque non favorirà il SSN, in due possibili scenari opposti. Infatti, se le cps:

A) risulteranno efficaci, la nota AIFA che le confina in prevenzione secondaria cambierà e la spesa SSN per omega-3 sverterà, sommandosi alla spesa per statine (hanno meccanismi d'azione diversi, e non sarebbero in alternativa). Dato però che la spesa pubblica totale non potrà crescere più di tanto, ciò competerà con diversi usi di tali risorse. Purtroppo, con simili risultati in un RCT, si fatterà a parlare ancora di pesce, noci, soia ecc. come possibili alternative alle cps: si dirà "non sarebbe etico...". Il pesce diventerà "quanto di inquinato sta intorno agli omega-3 per cps".

B) non risulteranno efficaci in prevenzione primaria. In tal caso chi avrà/cercherà più finanziamenti per testare in prevenzione primaria pesce, noci, soia ecc.? Si dirà: se non ci si è riusciti (neppure) con le purissime cps, l'unica speranza (data per certezza!) in prevenzione primaria restano le statine ad alte dosi e/o potenza, su cui pilotare finanziamenti pubblici e privati.



Quanto pesce a settimana? E omega-3 in cps?

L'indicazione di consumare **almeno 1, o 2 porzioni/sett. di pesce** (anche 3 purché non fritto), meglio se non grossi predatori, nell'insieme si associa a **benefici sanitari netti**, ma la sostenibilità ambientale a lungo termine è dubbia. Quella di **1 g/die (o più!) di omega-3 marini in cps** dà benefici netti incerti per la maggior parte delle persone, non esclude rischi importanti^d, è **insostenibile** dal pianeta: sarebbe da abbandonare.

Dott. A. Donzelli, Direttore SC Educ. Appropriata - ASL MI

1. Gruppo di lavoro ASL Milano, AA.OO. cittadine e MG. Raccomandazioni per l'uso di statine in ipercolesterolemie non corrette da sola dieta. 2008.
2. Balk EM et al. Effects of omega-3 on coronary restenosis, IMT and exercise tolerance: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006; 184:237.
3. Burr ML et al. DART trial. *Lancet* 1989; 2:757.
4. GISSI. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vit. E after MI: GISSI Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354:447.
5. Burr ML et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57:193.
6. Yokoyama M et al. JELIS: an open-label RCT. *Lancet* 2007; 369:1090.
7. GISSI HF investigators. *Lancet* 2008; 372:1223.
8. Jenkins DJ et al. Fish-oil supplementation in patients with implantable cardioverter defibrillators: a meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178:157.
9. Campos H et al. alpha-linolenic acid and risk of nonfatal acute MI. *Circulation* 2008; 118:339 / 9'. de Lorgeril M et al. *Circulation* 1999; 99:779.
10. Mozaffarian D. Cardiac benefits... *Circulation* 2003; 107:1372 / *AF Circulation* 2004; 110:368 / *Stroke*... *Arch Intern Med* 2005; 165:200.
11. Richens J. Condoms and seat belts: the lessons. *Lancet* 2000; 355:400.
12. Mercurio nei pesci. *The Medical Letter* 2010; XXXIX, 4:19.
13. Visioli F. et al. *Lipids* 2003; 38:415.
14. *Pillola di educazione sanitaria* 11. CIS Editore, settembre 2005.
15. Levitan EB. Fish, marine omega-3, HF: a population based prospective study. *Eur Heart J* 2009; 30:1495 // 15'. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64:587.
16. Belin RJ et al. *Circulation*, maggio 2011.
17. Galan P et al. SU.FOL.OM3. *BMJ* 2010; 341:c6273.
18. Rauch B et al. OMEGA. *Circulation* 2010; 122:2152.
19. Kowey PR. Omega-3 for prevention of AF. *JAMA* 2010; 304:2363.

(a) Qualcuno si stupirà delle dosi di statine in JELIS, molto basse per l'Occidente, ma ciò ha poco a che fare con differenze genetiche, perché i giapponesi emigrati negli USA tendono ad acquisire lipemia e rischi CV simili a quelli del paese ospite.

È una prova che, **con modelli alimentari meno impropri**, la colesterolemia è molto più bassa, e **le dosi di statine eventualmente necessarie sono 4 volte minori** di quelle usate in Occidente. Ciò rafforza il messaggio di lavorare sulla dieta, prima di affrettarsi a usare statine ad alte dosi e potenza.

(b) Ad es. in sottogruppi che usavano ipolipemizzanti o che non assumevano farmaci antiaritmici gli omega-3 hanno aumentato le morti del 48% (Brouwer IA et al. *Eur Heart J* 2009; 30:820).

(c) Negli studi di coorte il pesce risulta protettivo con la maggior parte delle cotture (es. al forno, o tonno in scatola), ma quello **fritto** all'opposto si associa a un **maggior rischio CV**.

(d) Dopo l'uscita della **Pillola vari RCT sugli omega-3 hanno dato risultati ancor meno favorevoli** (benché con differenze n.s.). Per prevenzione secondaria 2.500 francesi con un evento CV acuto nei 12 mesi prima sono stati seguiti per 4,7 anni¹⁷: i nuovi eventi CV sono stati 76 con placebo e **81** con 600 mg di omega-3 (**RR 1,08**).

Per prevenire la morte improvvisa 4.000 tedeschi con infarto acuto hanno ricevuto per un anno, oltre a terapie consolidate, placebo o 1 g di omega-3¹⁸. Le morti improvvise sono state l'1,5% in ciascun gruppo, ma la **mortalità totale** e gli **eventi CV** 4,6% e **10,4%** con omega-3, solo 3,7% e **8,8%** con placebo. I **tumori** sono stati **19** con omega-3 vs **8** con placebo, gli inserimenti di **pacemaker o defibrillatori** **16** vs **2**.

Per prevenire una **ricorrenza** di fibrillazione atriale 660 pazienti USA con FA sintomatica parossistica o persistente, in ritmo sinusale, hanno ricevuto 4 g/die di omega-3 o placebo per 24 sett.²⁰. Quelli con FA parossistica hanno avuto **ricorrenze con omega-3 nel 52%** dei casi, con **placebo nel 48%**; con FA persistente **con omega-3 nel 50%**, con **placebo nel 33%**.

Pillole di educazione sanitaria per cittadini-consumatori

scheda
62-63

novembre-dicembre 2010

Consumare più omega-3? Da alimenti o farmaci?

Ci sono forti prove che introdurre più grassi omega-3 prevenga la mortalità cardiovascolare (CV) e totale? I consumi di pesce raccomandati da molte linee guida, e ancor più quelli di capsule di omega-3, sono sostenibili dalla produzione mondiale?

No. L'insieme delle ricerche non mostra riduzioni di mortalità totale, né cardiovascolare (CV). Il consumo di pesce 2-3 volte/sett. può dare benefici netti alla salute, ma in questa misura non è sostenibile a lungo, e lo è molto meno quello di omega-3 venduti come (costosi) farmaci.

domanda ? risposta

Premessa. Gli omega-3 sono acidi grassi polinsaturi a catena lunga di origine marina (chiamati DHA ed EPA) o presenti in vegetali terrestri (ALA).

Basandosi sui risultati favorevoli di una parte delle ricerche, il marketing commerciale ha creato un fiorente mercato per farmaci e integratori a base di omega-3 estratti dai pesci. La Sanità Pubblica li rimborsa come farmaci a pazienti con infarto, alterazioni dei grassi del sangue familiari o gravi eccessi di grassi detti trigliceridi¹, non corretti dalla sola dieta. Si aggiungono forti consumi privati di cittadini sani, che li acquistano convinti di proteggersi da malattie CV e da tanto altro. Ma questa prassi è basata su solide prove?

Un'ottima revisione sistematica¹, senza sponsor commerciali, né conflitti di interesse, ha valutato 85 ricerche di alta validità, con 600.000 partecipanti, durate fino a 25 anni. Le conclusioni sono sorprendenti: chi introduce una quantità extra di omega-3 non mostra una riduzione significativa di mortalità totale. Non emerge neppure una riduzione di eventi CV complessivi, che tendono a diminuire combinando tutte le ricerche, ma in quelle di migliore qualità tendono addirittura ad aumentare (+9%, differenza non significativa = ns).

C'è pure una tendenza all'aumento di tumori (dal +2% al +7% ns), e dunque non si possono escludere neanche possibili danni.

Gli autori concludono che – pur non essendoci motivo di dire alla popolazione di smettere di assumere fonti ricche di omega-3 – occorrono nuove ricerche di alta qualità per confermare il suggerimento di un ef-



fetto protettivo di questi grassi sulla salute CV.

Commento. Queste conclusioni possono stupire, data la (dis)informazione che il marketing ha fatto sugli omega-3, anche se ASL come quella di Milano da tempo fanno controinformazione in proposito, e il percorso Preventivo Diagnostico Terapeutico Aziendale sulle alterazioni dei grassi del sangue formalmente approva-

to anche dalle Aziende Ospedaliere e dalla Medicina Generale² sconsiglia espressamente integratori a base di omega-3 per la prevenzione primaria CV, e segnala possibili valide alternative per la prevenzione secondaria in pazienti cardiopatici.

Un importante limite di questa revisione è che solo pochissime ricerche riguardano pesce grasso, mentre tutte le altre sono con capsule (cps) di omega-3 purificati o di olio di pesce. La revisione ha escluso ben 108 ampie ricerche con l'argomento che "valutavano solo l'introduzione totale di pesce... e questo non permetteva di stabilire chiaramente il consumo di omega-3" (!). Ciò consente di affermare che le conclusioni deludenti della revisione riguardano omega-3 introdotti come supplementi, ma non si possono automaticamente trasferire a cibi contenenti omega-3.

Gli oli di pesce per prevenire le malattie. La prevenzione della malattia coronarica ha le maggiori prove. Le ricerche che seguono nel tempo popolazioni non randomizzate danno in genere risultati favorevoli, ma il consumo di pesce di solito si associa anche ad altre abitudini più salutari, e queste potrebbero essere responsabili di parte del risultato. Dunque è pos-

sibile che questo **beneficio**, pur **molto probabile**, vada ridimensionato.

Molta ricerca sugli omega-3 si è fatta in prevenzione secondaria, su malati di cuore. Un primo studio di alta validità, DART², ha mostrato un importante beneficio su oltre 2.000 maschi con infarto recente esortati a mangiare pesce 2 volte a settimana: ne è seguito un maggior consumo di **pesce di 300 g/sett.** rispetto al gruppo di controllo, e ciò **ha ridotto del 30% la mortalità coronarica** e del **29% la mortalità totale** nei 2 anni di studio (ma le differenze nei consumi sono diminuite e il vantaggio si è perso nei 3 anni successivi di osservazione).

La ricerca italiana GISSI Prevenzione 2, con cps di 1 g di omega-3 o di placebo date a 11.300 pazienti con infarto da ≤3 mesi, ha confermato i benefici di DART, ma un po' minori: es. **mortalità totale -14/-20%**.

Ma una successiva ricerca, DART 2², non più su pazienti in condizioni instabili, ma con angina **stabile**, ha dato **risultati opposti, aumentando la mortalità cardiaca e improvvisa** (Tabella 1), essenzialmente a carico del sottogruppo che ha usato **omega-3 in capsule** [Ndr: ciò richiede un'interpretazione, che si proverà a dare in **Appendice**].

Tab. 1 – Sopravvivenza di soggetti con consigli di consumare pesce e cps di olio di pesce ricco di omega-3: rischio corretto rispetto a chi non ha ricevuto tali consigli

Morti	Pesce		Cps di olio di pesce	
	Rischio* significativo		Rischio* significativo	
Totali	+ 13%	no	+ 19%	no
Cardiache	+ 20%	no	+ 45%	sì
Improvvisi	+ 43%	no	+ 84%	sì

* rischio corretto per età, fumo, previo infarto cardiaco, ipertensione, diabete, indice di massa corporea, colesterolemia e uso di farmaci.

La ricerca JELIS², su 18.600 giapponesi che ricevevano 5 mg al giorno di simvastatina^b, e in aggiunta 600 mg/giorno di omega-3 o placebo, ha mostrato con l'omega-3 una riduzione del 19% di eventi coronarici importanti, significativa solo nel 20% di pazienti che avevano avuto un infarto, ma **non** in tutti gli altri in prevenzione primaria. La **mortalità totale**, però, è stata **un poco maggiore con le cps di omega-3 (+ 9%, ns)** rispetto al **placebo**. Gli autori hanno cercato di spiegare l'effetto deludente sulla mortalità con la "buona salute cardiaca dei giapponesi", dato il loro elevato consumo di base di pesce; ma la spiegazione non regge: seguendo questa logica, non si sarebbe dovuto vedere un effetto neppure per gli eventi coronarici.

Poi l'interesse sull'olio di pesce si è focalizzato sulla **prevenzione delle arit-**

mie del cuore: ad es. nella ricerca GISSI Prevenzione c'è stata una riduzione del 40% nella morte cardiaca improvvisa (spesso dovuta ad aritmie ventricolari). Ma l'analisi combinata² di 4 ricerche su pazienti **anginosi senza infarto o infartuati stabilizzati** ha trovato un **possibile aumento del rischio di morte improvvisa**.

Un'altra analisi combinata di tre grandi ricerche su pazienti con impianto di defibrillatori cardiaci² ha mostrato forti differenze con le cps di omega-3, con **benefici per una parte** dei pazienti, **danni per altri**.

Anche un recente studio di alta validità³ sulla prevenzione della **fibrillazione atriale** sintomatica ricorrente **non ha mostrato alcun beneficio** con la prescrizione per 6 mesi di 4 g al giorno di **omega-3, semmai una tendenza a un maggior numero di episodi** ricorrenti. Infine, la valida ricerca francese SU.FOL.OM3⁴ ha testato supplementi di acido folico e altre vitamine del gruppo B e cps di omega-3 sulla **prevenzione di recidive CV** in 2.500 pazienti. La ricerca **non ha mostrato alcun beneficio con omega-3**, mentre le **vitamine hanno aumentato dell'80% la mortalità CV** e di un significativo **55% la mortalità totale**.

Altri supposti benefici delle cps di omega-3. Nonostante l'interesse per l'effetto degli omega-3 per: salute mentale, demenza, cancro, malattie autoimmuni come il morbo di Crohn, colite ulcerosa, asma, sclerosi multipla, diabete, nessuna analisi combinata ha finora concluso per un chiaro effetto benefico degli oli di pesce, salvo una sull'utilità del DHA per lo sviluppo del sistema nervoso infantile (Ndr: benché molte analisi combinate non escludano possibili interessanti benefici).

Un'altra revisione⁵ dimostra l'**insostenibilità** delle raccomandazioni sanitarie sugli oli di pesce. Un'indagine sulla popolazione USA² mostra consumi medi di 100 mg al giorno di omega-3 dal pesce, che le Agenzie Sanitarie propongono di aumentare del 50% (due porzioni di pesce grasso a settimana) per prevenire malattie croniche, e addirittura di 10 volte (1 g al dì) per la prevenzione secondaria della malattia coronarica, o di 20-40 volte (2-4 g al dì) per trattare alti livelli nel sangue di trigliceridi (in questo caso, senza avere dati su risultati importanti per la salute²).

Il problema è che già gli **attuali** consumi di pesce hanno portato a una grave crisi della pesca, con **collasso delle riserve globali di pesce**; ciò rende le attuali raccomandazioni del tutto irrealistiche.

Aspetti socio-economici su larga scala.

La crescente domanda di pesce fa sì che USA, Giappone ed Europa importino grandi quantità di pesce da paesi in via di sviluppo, e questi ultimi sono sottoposti a forti pressioni perché consentano a flotte di pescherecci stranieri l'accesso ai propri territori costieri di pesca. I merca-



ti locali di questi paesi rischiano di essere deprivati di un'importante fonte proteica e nutritiva, per l'interesse del mondo sviluppato, il cui maggior problema è la sovralimentazione. Per non dire dello spreco di pesce per produrre cps di omega-3.

Allevamento e acquacoltura sono soluzioni? L'acquacoltura nei paesi sviluppati consiste soprattutto nell'allevare pesci carnivori (salmone, tonno pinna blu, branzino) con diete ricche di proteine da aringhe, sardine e acciughe che l'uomo potrebbe mangiare direttamente. Per parados-

so, l'aumento dell'acquacoltura porta a una pressione crescente sulla riserva di pesce azzurro selvaggio, dato che **per avere 1 kg di questo pesce d'allevamento servono 2,5-5 kg di pesce azzurro**. Senza parlare dei problemi di inquinamento ambientale e di trasmissione di parassiti dai pesci allevati a quelli selvaggi.

Fonti alternative di omega-3. Il DHA per arricchire il latte in formula per la prima infanzia oggi è prodotto da alghe. L'ALA, presente in quantità in alcuni vegetali (semi di lino, noci, colza a basso tenore di acido erucico, portulaca, soia) può a sua volta ridurre il rischio di nuovi infarti² (inoltre il corpo umano riesce a trasformare parte dell'ALA in EPA) e potrebbe sostituire omega-3 di origine marina in popolazioni che mangiano pochissimo pesce. Non è scontato, però, che siano utili supplementi a base di ALA, mentre sono ragionevolmente certi i benefici di **cibi contenenti ALA** (e tanti altri utili principi nutritivi), come **frutta secca oleosa o cibi tradizionali a base di soia**.



Appendici

Come spiegare i risultati opposti di DART e DART 2?

Dopo il successo di DART su pazienti con infarto recente, i ricercatori hanno attuato il DART 2 su 3.100 pazienti anginosi stabili seguiti fino a 9 anni. I risultati di DART 2, ben poco divulgati, sono che il rischio di **morte totale** non è affatto diminuito con il consiglio di mangiare pesce grasso (forse anche perché nel Regno Unito il pesce è spesso **fritto**, e la **frittura inverte completamente i benefici** per cuore, fibrillazione atriale e ictus^{2, 6}); ma il **gruppo con omega-3 in cps** ha mostrato una **tendenza allarmante: morte +19%**. E ancor peggio per le **mortalità cardiaca e improvvisa**, dove i rispettivi **rischi nel gruppo cps (+45% e +84%)** sono risultati **significativamente maggiori** rispetto al placebo. Si è cercato di spiegarlo in vari modi:

■ l'ipotesi mercurio, diossina o PCB (bifenili poli-

clorurati) non regge: l'esposizione alimentare ai PCB nel Regno Unito è in calo dal 1982; ma soprattutto, in questa ipotesi, **il gruppo con cps avrebbe dovuto andar meglio, invece è quello che è andato male**

■ la **"compensazione del rischio"** (documentata in altri campi²): se la gente pensa che prendere un certo farmaco riduca molto il rischio di morte, può sentirsi libera di aumentare/mantenere stili di vita rischiosi

■ **aumento di aritmie**: se si prendono le cps a stomaco vuoto, la dose concentrata di omega-3 che entra rapidamente in circolo potrebbe agire in modo diverso da cibi a base di pesce, assorbiti lentamente, e forse non prevenire ma favorire le aritmie

■ l'effetto degli omega-3 potrebbe essere utile nei primi tempi dopo un infarto, come in DART o GISSI, ma dannoso in condizioni di stabilità, come nei pazienti anginosi di DART 2. La recente ricerca Alpha Omega² sembra confermare queste due tendenze.

Pesce e rischio di inquinanti. E le capsule?

L'inquinamento da **mercurio**, nonostante varie contro-misure, sta tuttora aumentando. Pesce azzurro, salmone e tonno in scatola, sono ancora ben sotto ai limiti di legge, ma **grossi predatori** (spada, palombo, tonno fresco, maccarello reale) possono raggiungerli e vanno consumati molto meno, specie in gravidanza. Ai livelli di solito rilevati, gli effetti benefici del pesce superano quelli sfavorevoli del mercurio anche in aree di grande consumo (es. in 800 coppie madre-figlio delle Seychelles seguite per 9 anni²), o nelle 12.000 coppie madre-figlio di una ricerca britannica, dove consumi **>340 g/sett. di pesce in gravidanza** si associavano a **miglior sviluppo neurologico dei bambini**². Ma l'evoluzione del problema va monitorata.

PCB e pesticidi organoclorurati (tipo DDT) sono molto ridotti nella raffinazione dell'olio di pesce per le cps. Ma il rilascio nell'ambiente di questi inquinanti (non presenti solo nel pesce!) è vietato da decenni, e sono in lenta ma continua diminuzione. Inoltre l'assorbimento di omega-3 dal pesce è da 2 a 9 volte più efficiente di quello degli omega-3 in cps², così basterebbe mangiar pesce in quantità tali da dare 1/2-1/9 degli omega-3 prescritti in cps per "pareggiare" la situazione. Le tabelle di composizione degli alimenti (Tabella 2)

Tab. 2 – Omega-3 di alcuni pesci (Fonte: INRAN)

Alimento fresco	DHA (g/100 g di parte edibile)	EPA	Tot. omega-3
Sardina	2,35	1,73	4,1
Aringa	1,01	1,09	2,1
Salmone	1,19	0,89	2,1
Sgombro	1,26	0,73	2,0
Sarda	1,16	0,51	1,7
Acciuga o alice	0,52	0,27	0,8

(www.inran.it) o una precedente *Pillola* sul tema⁶ mostrano che 200 g/settimana di pesce azzurro potrebbero bastare.

Le **cps** hanno **altri svantaggi**: possibili ossidazioni, in grassi "esposti" a luce e lunga conservazione. E non saziano certo quanto una porzione di pesce che dia pari quantità di omega-3⁶, così per saziarsi si mangerà anche altro, che può essere meno salutare del pesce (es. carne rossa) e/o più ingrassante, comunque a sua volta con alcuni inquinanti, da sommare a inquinanti introdotti anche con le cps^d. Infine, effetti salutari del pesce possono esser dovuti a componenti diversi dagli omega-3, es. **selenio**, o **vit. D**, di cui il pesce è la maggior fonte alimentare.

Novità sullo scompenso cardiaco?

La ricerca GISSI-HF² su 7.000 pazienti con scompenso, finanziata dai produttori di omega-3 cps, è presentata come un (modesto, Ndr) successo degli omega-3, che in 4 anni hanno **ridotto morti o ricoveri per cause CV** rispetto al placebo (57% vs 59%, **rischio corretto -8%**, differenza statisticamente significativa).

Una successiva ricerca che ha seguito nel tempo 40.000 maschi svedesi² ha mostrato una **moderata protezione dallo scompenso** in chi consumava **una porzione di pesce/sett.** o poco più, ridotta a un minimo vantaggio in chi consumava 2 o ≥3 porzioni (protezione significativa solo per chi mangiava con cibi **0,3-0,4 g** al giorno di omega-3, non di più). Nelle donne (36.000, seguite 18 anni)² il beneficio massimo (-30%) si raggiungeva con 2 porzioni/sett., poi diminuiva. Anche in altri studi c'è un livello oltre il quale altro pesce non dà ulteriori benefici.

Tab. 3 – Prezzo di omega-3 cps (Federfarma 27-08-10)

Omega-3 cps da 1 g *	Prezzo (€/anno di terapia)
Esapent, o Eskim, o Seacor	338*

* se sono prescritti ≥2 g al dì il prezzo sale in proporzione.

Quanto pesce a settimana? E omega-3 in cps?

L'indicazione di consumare **almeno 1 porzione/sett. di pesce** (anche 2-3 purché non fritto), meglio se non grossi predatori, nell'insieme si associa a benefici sanitari netti, ma la sostenibilità ambientale a lungo termine è dubbia. Quel-



la di **1 g al dì (o più!) di omega-3 marini in cps** si associa a benefici netti incerti per la maggior parte delle persone, senza escludere seri rischi per alcuni gruppi di consumatori, costa cara alla comunità (Tabella 3) ed è **insostenibile** dal nostro pianeta: allo stato delle conoscenze, meglio lasciar perdere.

Dott. A. Donzelli, Dr.sse Luisa Ronchi e Silvia Sacchi
Servizio Educazione all'Appropriatezza ed EBM – ASL di Milano

1. Hooper L et al. Omega-3 fatty acids for the prevention of CVD. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, issue 4 – 2009, issue 1: no change to conclusions; e *BMJ* 2006; 332:752.
2. Per i riferimenti bibliografici non indicati si veda la *Pillola di buona pratica clinica* 77-78, CIS Editore, novembre-dicembre 2010.
3. Kowey PR et al. *JAMA* 2010; 304:2363.
4. Galan P et al. *BMJ* 2010; 341:c6273.
5. Jenkins D et al. Are dietary recommendations for the use of fish oils sustainable? *CMAJ* 2009; 180:633.
6. *Pillola di educazione sanitaria* 11, CIS Editore, settembre 2005: si consiglia di (ri-)leggerla insieme a questa.

(a) Gli omega-3 **abbassano nel sangue i trigliceridi** ma, al contrario di quanto molti pensano, **alzano lievemente il colesterolo LDL** (o colesterolo cattivo).

(b) Qualcuno si stupirà di queste dosi di statina in JELIS, estremamente basse per l'Occidente, ma ciò ha poco a che fare con differenze genetiche, dato che i giapponesi emigrati negli USA tendono ad acquisire grassi nel sangue e rischi CV simili a quelli degli USA. È semmai la prova che, con modelli alimentari meno scorretti, la colesterolemia di base è molto più bassa, e **le dosi di statine eventualmente necessarie sono almeno 4 volte minori** di quelle impiegate in Occidente. Ciò rafforza il messaggio di impegnarsi a correggere la dieta, prima di affrettarsi a usare statine ad alte dosi o ad alta intensità.

(c) In ricerche che hanno seguito per anni ampie popolazioni, il pesce è risultato protettivo con la maggior parte delle cotture (es. **al forno**, o tonno **in scatola**), ma quello **fritto** all'opposto si associava a un **maggiore rischio CV**.

(d) Qualcuno dirà: se il medico mi prescrive cps di omega-3, non le pago io, mentre il pesce lo pago caro di tasca mia. Ma non si tratta solo di non scaricare sul

Servizio Sanitario costi rilevanti, pagati con le tasse di tutti. Dato che le cps danno poche calorie e non saziano come il pesce, anche il singolo che ne fa uso dovrà comprare dell'altro, e se questo fosse **carne rossa o lavorata**, oltre a svantaggi per la salute **spenderebbe in media di più** rispetto a pari quantità di **pesce azzurro**.

Bibliografia generale

(salvo bibliografia specifica abbinata ai singoli Allegati)

ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1575

ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560

American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocrin Pract* 2011;17Suppl2:1-53

American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 1:S11-S61

ADA. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. Position Statement. *Diabetes Care* Jan. 2012; 35 Suppl 1:S11-S63

ASL di Milano, Medicina Generale, Aziende Ospedaliere. Raccomandazioni per l'uso delle statine prescritte a carico del SSN nelle ipercolesterolemie non corrette dalla sola dieta. PDTA luglio 2008

ASL di Milano, Medicina Generale, Aziende Ospedaliere, Fondazioni e IRCCS cittadine. PDTA Ospedale-Territorio per il paziente con Ipertensione. Giugno 2009

ASL di Milano, Medicina Generale, Aziende Ospedaliere, Fondazioni e IRCCS. PDTA Ospedale-Territorio per il paziente con Scompenso Cardiaco. Dicembre 2011

Azoulay L et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. *BMJ* 2012;344:e3645

Bangalore S et al. BP Targets in subjects with type 2 Diabetes mellitus/Impaired fasting glucose. Meta-analysis of RCTs. *Circulation*. 2011;123:2799

Barnard JR et al. Long-term use of a high-complex-carbohydrate, high fiber, low-fat diet and exercise in the treatment of NIDDM patients. *Diabetes Care* 1983; 6:268

Barnard ND et al. A low fat vegan diet improves glycemic control and CV risk factors in a RCT in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1777

Barzilay JI et al. Long term effects of incident diabetes mellitus on cardiovascular outcomes in people treated for hypertension. The ALLHAT diabetes extension study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5:153

Bosi E et al. Il monitoraggio intensivo e strutturato della glicemia ...: lo studio PRISMA. Abstract 2012

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 randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169

Boussageon R et al. Reappraisal of Metformin Efficacy in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. PLoS Medicine 2012; 9: e1001204

Budnitz DS et al. Emergency hospitalizations for ADR in older Americans. N Engl J Med 2011;365:2002-12. V. anche Bonfiglio C. Farmacovigilanza

Carstensen B et al. Cancer occurrence in Danish diabetic patients: duration and insulin effects. Diabetologia 2012;55:948-58

Chi pang Wen et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. Lancet 2011; 378:1244

Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Société francophone du diabète. Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2010;39:S1-S342

Conferenza nazionale di consenso per raccomandazioni e implementazione delle nuove linee guida per lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale (GDM). 2010

Culver AL et al. Statin Use and Risk of Diabetes Mellitus in Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative. Arch Intern Med 2012; 172:144

Donzelli A. Gravi forme genetiche di ipertrigliceridemia sono rare, ma valori superiori ai desiderabili sono comuni, soprattutto nella sindrome metabolica. Rispondono bene a interventi non farmacologici? Pillola di BPC 90, febbraio 2012, CIS Editore

Dormandy JA et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study: a RCT. Lancet 2005;366:1279

Elashoff M et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagons-like peptide-1-based therapies. Gastroenterology 2011; 141:150

Garber AJ et al. Efficacy of metformin in type 2 diabetes: results of double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. Am J Med 1997; 102:491

Giorda C et al. The Impact of Adherence to Screening Guidelines and of Diabetes Clinics Referral on Morbidity and Mortality in Diabetes. PLoS ONE; 7: e33839

HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358:1991-2002

Hemmingsen B et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. BMJ 2011;343:d6898

Hillier T, et al. Screening for gestational diabetes mellitus. Evidence Synthesis No. 60. Rockville, Maryland: Agency for Healthcare Research and Quality, 2008

House AA et al. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy. A Randomized Controlled Trial. JAMA 2010; 303:1603

Hu EA et al. White rice consumption and risk of type 2 diabetes: meta-analysis and systematic review. *BMJ* 2012; 344:e1454

Hung AM et al. Comparative effectiveness of incident oral antidiabetic drugs on kidney function. *Kidney International* 2012; 81:698

International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82

Inzucchi SE et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care e Diabetologia* 2012; :

Lim E et al. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 2011; 54:2506

Kostis JB et al. Association between chlorthalidone treatment of systolic hypertension and long-term survival. *JAMA* 2011; 306:2588

Kostis JB et al. Life expectancy after treatment for systolic hypertension. *JAMA* 2012; 307:1368. Reply

Kwak SM et al. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (EPA and DHA) in the secondary prevention of CV disease. A meta-analysis of double-blind RCTs. *Arch Intern Med* 2012; 172:686

Matthews CE et al. Amount of time spent in sedentary behaviors and cause-specific mortality in US adults *Am J Clin Nutr.* 2012; 95:437

Nathan DM. Finding new treatments for diabetes – how many, how fast ... how good? *N Engl J Med* 2007; 356:437

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NCC-WCH). Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman. London: RCOG Press, 2008

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NCC-WCH). Diabetes in pregnancy. Management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. London: RCOG Press, 2008 (revised reprint July 2008)

Nobili A et al. Relation between outcomes, level of care and quality-of-care indicators: are conclusions based on data? Comment (25 Jun 2012) of: Giorda C et al. *PLoS ONE* 2012; 7:e33839

O'Connor PJ et al. Effect of intensive versus standard blood pressure control on depression and health-related quality of life in type 2 diabetes. The ACCORD trial. *Diabetes Care* 2012; 35:1479

ORIGIN Trial Investigators. n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes in Patients with Dysglycemia. NEJM 2012

Pan A et al. Red Meat Consumption and Mortality. Results From 2 Prospective Cohort Studies. Arch Intern Med 2012; 172: 555

Phung OJ et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycaemia in type 2 diabetes. JAMA 2010; 303:1410

Qaseem A et al. Oral pharmacological treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2012; 156:218

Rizos EC et al. Association between omega-3 fatty acids supplementation and risk of major CVD events. A systematic review and meta-analysis. JAMA 2012; 308:1024

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 MI: a nationwide study. Eur Heart J 2011;

SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2010

Simpson SH et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. BMJ 2006;333:15

SNLG-ISS Gravidanza fisiologica – aggiornamento 2011 (da verificare)

Story L et al. Adherence to high-carbohydrate, high-fiber diets: long-term studies of non-obese diabetic men. JADA 1985; 85:1106

Sun Q, et al. White rice, brown rice, and risk of type 2 diabetes in US men and women. Arch Intern Med 2010; 170:961

The InterAct Consortium. Tea Consumption and Incidence of Type 2 Diabetes in Europe: The EPIC-InterAct Case-Cohort Study. PLoS One 2012; 7:e36910

The Medical Letter. Farmaci per il diabete di tipo 2. Treatment Guidelines 2011; 9:91

Tomova GS et al. Relation between haemoglobin A1c and outcomes in heart failure patients with and without diabetes mellitus. Am J Cardiol 2012; 109:1767

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of Intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998. 352: 854-65

Van der Ploeg HP et al. Sitting time and all-cause mortality risk in 222 497 Australian adults. Arch Intern Med 2012; 172:494

Visioli F et al. Dietary intake of fish vs formulations leads to higher plasma concentrations of n:3 fatty acids. Lipids 2003; 38:1

Waugh N, et al. Screening for hyperglycaemia in pregnancy: a rapid update for the National Screening Committee. Health Technol Assess. 2010;14:1-183

Yardley JE et al. Effects of performing resistance exercise before versus after aerobic exercise on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:669

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