

VI convegno

PREVENIRE LE COMPLICANZE DEL DIABETE: DALLA RICERCA DI BASE ALL'ASSISTENZA

Istituto Superiore di Sanità

Roma, 5-6 marzo 2012

Il trattamento farmacologico per l'ottimizzazione dei valori della HbA1c

Francesco Nonino

Nicola Magrini



“Il trattamento farmacologico mirato a ottimizzare i valori di HbA1c nelle persone adulte con diabete tipo 2 migliora gli esiti della malattia?”

RACCOMANDAZIONE

Il trattamento intensivo mirato ad ottimizzare i valori di HbA1c è raccomandato negli adulti con diabete mellito tipo 2, tenendo come target di HbA1c il valore di 7%.

| Indicatore | Frequenza minima consigliata dei controlli |
|------------------------------------|---|
| Misurazione dell'HbA1c | Ogni 3-4 mesi (semestrale in presenza di un buon controllo) |
| Misurazione della microalbuminuria | Annuale se negativa |



Raccomandazione 2008

Il trattamento intensivo mirato ad ottimizzare i valori di HbA1c è raccomandato negli adulti con diabete mellito tipo 2

HbA1c

Indicatore di compenso metabolico / outcome surrogato

Una distinzione necessaria

É un buon indicatore
di (s)compenso
metabolico su pazienti
in terapia

Non è un buon
indicatore di outcome
(le variazioni di HbA1c
non hanno una
relazione lineare con
la frequenza di
outcome clinici)

HbA1c

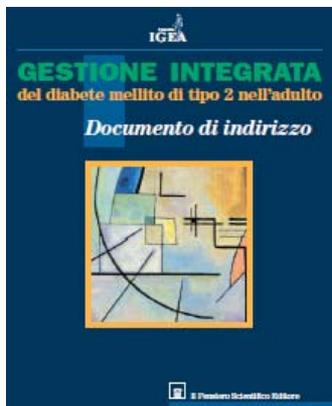
Indicatore di compenso metabolico / outcome surrogato

Una distinzione necessaria

La variazione del livello di HbA1c è un outcome surrogato relativamente scarso in relazione a eventi CV nel DM2.

Rapporto tra HbA1c ed esiti clinicamente rilevanti: cosa sapevamo nel 2008

- In persone con DM2 neo-diagnosticato una strategia terapeutica intensiva a base di sulfaniluree o insulina riduce il rischio di complicanze microvascolari (UKPDS 33)
- In persone obese con DM2 neo-diagnosticato una strategia terapeutica intensiva a base di metformina riduce la frequenza di IMA, mortalità totale e diabete-specifica. (UKPDS 34)



Il trattamento intensivo mirato ad ottimizzare i valori di HbA1c è raccomandato negli adulti con diabete mellito tipo 2

Rapporto tra HbA1c ed esiti clinicamente rilevanti: cosa è successo dopo il 2008

Alcuni grandi RCT hanno confrontato strategie terapeutiche intensive diverse su pazienti più “anziani”, con durata di malattia maggiore, e a maggior rischio CV rispetto agli studi registrativi e a studi post-marketing precedenti

Risultati contrastanti

Rapporto tra HbA1c ed esiti clinicamente rilevanti: cosa è successo dopo il 2008

ACCORD – ADVANCE – VADT (totale 23.182 pz.)

- Pazienti di età media “elevata” (62 – 66 - 60 anni) ad aumentato rischio CV
- Lunga durata di malattia (10 – 8 – 11,5 anni)
- Regimi terapeutici intensivi con target di HbA1c < 6% - 6,5% - < 6% (-1,5 punti % vs. braccio di controllo)
- Differenze nel tipo prevalente di farmaci usati nel braccio intensivo (secretagoghi+glitazoni nell'ACCORD – gliclazide nell'ADVANCE – glimepiride+rosiglitazone nel VADT)

Rapporto tra HbA1c ed esiti clinicamente rilevanti: cosa è successo dopo il 2008

RISULTATI

- Aumento di mortalità nel braccio intensivo (*ACCORD*)
- Riduzione dell'incidenza cumulativa di eventi micro- e macrovascolari (outcome composito: IMA o ictus non fatali, morte da causa CV, nefro- o retinopatia) nel braccio intensivo (*ADVANCE*);
- Nessuna differenza (*VADT*)

Rapporto tra HbA1c ed esiti clinicamente rilevanti: cosa è successo dopo il 2008

Nessun singolo RCT dimostra che un controllo più stringente della HbA1c riduce la frequenza dei più importanti eventi clinici (mortalità totale, mortalità CV, eventi CV)

Non è chiaro qual è il livello target di HbA1c ottimale

Rapporto tra HbA1c ed esiti clinicamente rilevanti: cosa è successo dopo il 2008

2009: 5 revisioni sistematiche valutate nel documento IGEA (Kelly, Ma, Mannucci, Ray, Turnbull)

Risultati cumulativi dei principali studi su DM2 ed esiti vascolari (oltre 27.000 pazienti)

Rapporto tra HbA1c ed esiti clinicamente rilevanti: cosa è successo dopo il 2008

BENEFICI

- rispetto a un trattamento convenzionale, il trattamento intensivo produce una riduzione statisticamente e clinicamente significativa di eventi CV (soprattutto IMA non fatali).
- Ictus, scompenso cardiaco, mortalità (globale e specifica per cause vascolari): beneficio non misurabile.
- **Target HbA1c < 7% non offre sostanziali vantaggi su outcome micro- o macrovascolari rispetto a un target meno stringente (HbA1c 7% - 7,9%) [Ma 2009]**

Rapporto tra HbA1c ed esiti clinicamente rilevanti: cosa è successo dopo il 2008

RISCHI

- ACCORD: prematuramente interrotto per eccesso di decessi nel braccio intensivo (non vi sono interpretazioni univoche sui determinanti di tale differenza)
- Rischi principali del trattamento intensivo: ipoglicemie (frequenza poco più che doppia rispetto a un trattamento di tipo convenzionale)
- L'aumento della frequenza di episodi di ipoglicemia mostra una relazione diretta con target più stringenti di HbA1c.

Survival as a function of HbA_{1c} in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study

Craig J Currie, John R Peters, Aodán Tynan, Marc Evans, Robert J Heine, Oswaldo L Bracco, Tony Zagar, Chris D Poole

Disegno: osservazionale controllato, retrospettivo di coorte (1986-2008)

Scopo: studiare l'associazione tra mortalità globale e HbA_{1c} in pazienti con DM2 in medicina generale. Stabilire se eventuali associazioni siano indipendenti dal regime terapeutico utilizzato.

Pazienti:

Coorte 1 : pazienti che per la prima volta passano da una monoterapia con ipoglicemizzanti orali a una politerapia metformina + sulfonilurea (N=27.965)

Coorte 2 : pazienti in terapia con insulina con/senza ipoglicemizzante orale (già trattati in monoterapia con ipoglicemizzanti orali) (N=20.005)

Outcome: mortalità globale

Outcome secondario: evento macrovascolare (IMA, stroke, rivascolarizzazione coronarica, angina)

Currie 2010

MORTALITA' TOTALE

Coorte ipoglicemizzanti orali
(metformina + sulfaniluree)

Coorte insulina

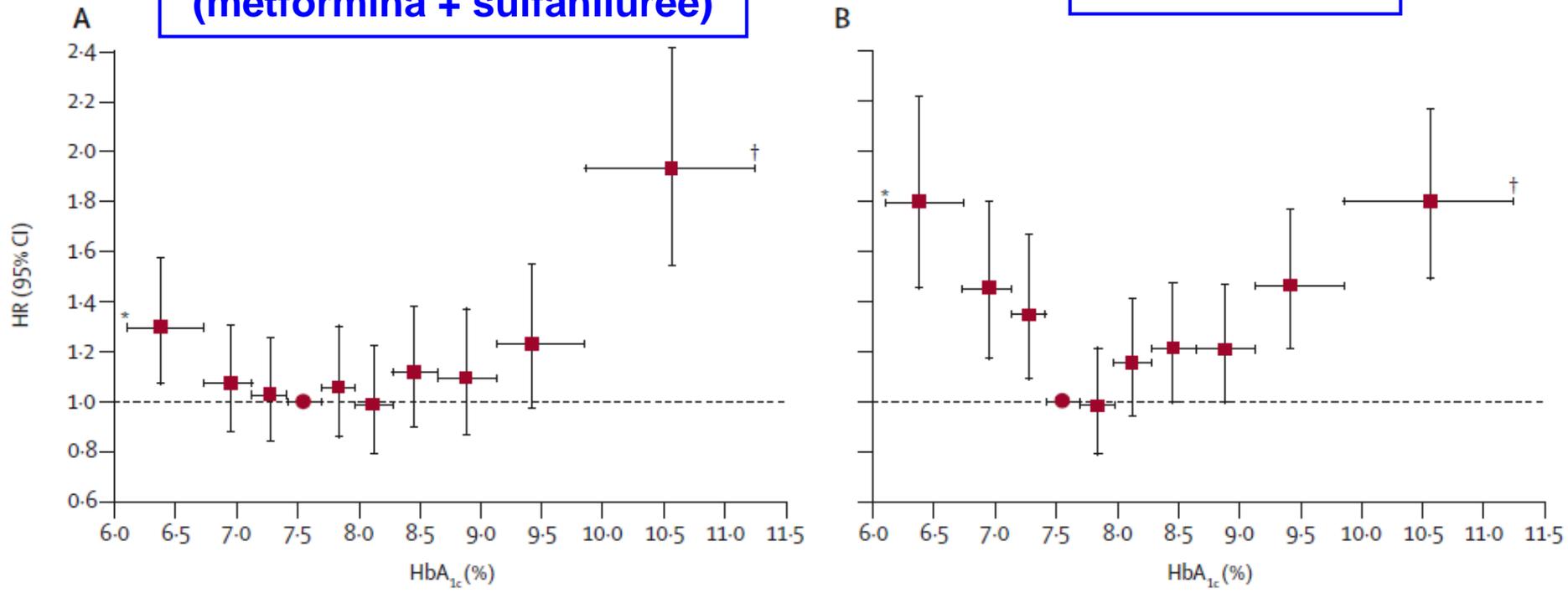


Figure 1: Adjusted hazard ratios for all-cause mortality by HbA_{1c} deciles in people given oral combination and insulin-based therapies
 Cox proportional hazards models were used, with the HbA_{1c} base case scenario. Vertical error bars show 95% CIs, horizontal bars show HbA_{1c} range. Red circle=reference decile. *Truncated at lower quartile. †Truncated at upper quartile. Metformin plus sulphonylureas (A); and insulin-based regimens (B).

HbA1c divisa in decili nelle due coorti

il gruppo di lavoro ha confermato la raccomandazione già formulata secondo cui è opportuno adottare un management intensivo del DM2.

Si è ritenuto inoltre opportuno specificare che 7% è un valore desiderabile di HbA1c in quanto non è chiaro se adottare target glicemici inferiori offra ulteriori vantaggi per la salute del paziente.