

POINT OF VIEW / PUNTO DI VISTA

La precisione clinica

Clinical precision

A. De Micheli¹

¹ ACISMOM, Genova

Corresponding author: a.de.micheli@alice.it



Citation A. De Micheli (2019) La precisione clinica JAMD Vol. 22/1-2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received March, 2019

Published June, 2019

Copyright © 2019 De Micheli. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

L'approccio "rivoluzionario" alla terapia ipoglicemizzante proposto da Maria Chantal Ponziani⁽¹⁾ si inserisce nell'ampio contesto della terapia personalizzata o sartoriale del diabete,^(2,3) della dialettica in corso sull'inadeguatezza delle linee guida⁽⁴⁾ e delle fonti su cui si basano⁽⁵⁾ nell'affrontare le sempre più diffuse⁽⁶⁾ pluripatologie nel singolo individuo, della plurifarmacologia e della necessità di essenzializzare i trattamenti^(7,8). In particolare l'accento posto sulle patologie associate è nodale, vista la loro frequenza ed il trend in crescita in relazione soprattutto all'aumento della prevalenza del diabete⁽⁹⁾.

Sulle indicazioni ed i benefici dei farmaci per la cura del diabete le prove si sono moltiplicate nel tempo, ma esistono ancora ampi margini di dubbio sia sugli obiettivi terapeutici che sulla scelta dei farmaci^(10,11,12).

Esiste concordanza pressoché assoluta sulla prescrizione di adeguate norme igienico dietetiche, sulla prescrizione della metformina come primo farmaco, sulla aggiunta di un secondo farmaco in caso di compenso inadeguato con metformina⁽¹³⁾. Negli ultimi anni si sono aggiunte solide prove sull'utilizzo di gliflozine e GLP1 RA agonisti per la prevenzione secondaria delle complicanze cardiovascolari nei diabetici^(14,15,16,17) e delle gliflozine nella insufficienza cardiaca e nella progressione della malattia renale⁽¹⁸⁾.

Invece la scelta del secondo o eventualmente terzo farmaco rimane ancora largamente guidata da considerazioni cliniche basate su studi con livelli di evidenza diversi, non sempre elevati⁽¹⁹⁾.

L'accurata revisione di Chantal Ponziani risponde ad una esigenza clinica quotidiana che tutti abbiamo: la scelta del farmaco più adatto nel singolo paziente, oltre che in relazione al suo fenotipo diabetico, in relazione al suo fenotipo patologico globale, costituito dalle comorbilità che un clinico esperto ed accurato deve necessariamente individuare e valutare. Un approccio simile era già stato parzialmente proposto dall'algoritmo terapeutico AMD⁽²⁰⁾.

Il limite degli studi disponibili è sottolineato dall'autrice che scrive: «La presente rassegna non vuole essere esaustiva e alcune osservazioni potranno essere emendate alla luce di nuovi studi. Lo scopo del lavoro è quello di aprire un dibattito e fornire uno spunto di riflessione su una possibile nuova modalità di approccio alla cura del diabete e sulla creazione di un diverso algoritmo terapeutico».

L'invito al dibattito è certamente da accogliere e si realizzerà certamente. Può essere utile ricordare alcune regole del gioco.

Il livello di attenzione sulla qualità degli studi^(21,22,23) e sulla coerenza delle loro conclusioni^(24,25) deve essere tenuto molto alto, perché nella maggioranza dei casi si tratta di studi svolti dalle aziende farmaceutiche a fini registrativi o con l'obiettivo di esplorare possibili nicchie di mercato^(26,27).

Altrettanta attenzione deve essere posta agli studi osservazionali post immissione in commercio sugli effetti indesiderati dei farmaci, che hanno spesso necessità di anni per essere evidenziati ed hanno portato a limitazioni nell'uso di farmaci utilizzati a lungo e su grandi numeri di pazienti⁽²⁸⁾. In questa prospettiva le nuove tecnologie dei big data potranno fornire dati migliori e forse in tempi più brevi⁽²⁹⁾. Ci avviamo quindi ad una prospettiva sempre più documentata nella "precisione clinica" della terapia anti-diabetica, nell'attesa, verisimilmente breve, di una vera "precision medicine" anche nella cura del diabete⁽³⁰⁾.

Bibliografia

1. Ponziani MC. Da Tolomeo a Copernico: una nuova proposta per la cura del diabete. *JAMD –The journal of AMD* 22:19-27, 2019.
2. Kruger DF, Boucher JL, Banerji MA. Utilizing current diagnostic criteria and treatment algorithms for managing type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med* 123:54-62, 2011.
3. Bertsimas D, Kallus N, Weinstein AM, Zhuo YD. Personalized Diabetes Management Using Electronic Medical Records. *Diabetes Care* 40:210-217, 2017.
4. Hughes LD, McMurdo MET, Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age Ageing* 42:62-9, 2013.
5. Saunders C, Byrne CD, Guthrie B et al. Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. External validity of randomized controlled trials of glycaemic control and vascular disease: how representative are participants? *Diabet Med* 30:300-8, 2013.
6. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 380: 37-43, 2012.
7. American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. Patient-centered care for older adults with multiple chronic conditions: a stepwise approach from the American Geriatrics Society: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. *J Am Geriatr Soc* 60: 1957-68, 2012.
8. Markovitz AA, Hofer TP, Froehlich W, Lohman SE, Caverly TJ, Sussman JB, Kerr EA. An Examination of Deintensification Recommendations in Clinical Practice Guidelines: Stepping Up or Scaling Back? *JAMA Intern Med* 178:414-416, 2018.
9. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia* 62:3-16, 2019.
10. Draznin B, Nathan DM, Korytkowski MT, McDonnell ME, Golden SH, Schutta MH, Cefalu WT. Guidelines Versus Guidelines. *Ann Intern Med* 169:896-897, 2018.
11. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Pahan MA, Ranasinghe P, Block L, Nicholson WK, Hutfless S, Bass EB, Bolen S. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 154:602-13, 2011.
12. Abbasi J. For Patients With Type 2 Diabetes, What's the Best Target Hemoglobin A1C? *JAMA* 319:2367-2369, 2018.
13. Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 166:279-290, 2017.
14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373:2117-28, 2015.
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377:644-657, 2017.
16. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375:311-22, 2016.
17. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375:1834-1844, 2016.
18. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A2, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 393:31-39, 2019.
19. Ceriello A, Gallo M, Armentano V, Perriello G, Gentile S, De Micheli A; Associazione Medici Diabetologi. Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach. *Diabetes Technol Ther* 14:373-8, 2012.
20. La personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2. http://www.aemmedi.it/algorithmi_it_2017/
21. GRADE working group. <http://www.gradeworkinggroup.org/>
22. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. J Clin Epidemiol* 64:380-2, 2011.
23. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzendorf I, Mustafa RA, Manja V, Brignardello-Petersen R, Neumann I, Falavigna M, Alhazzani W, Santesso N, Zhang Y, Meerpohl JJ, Morgan RL, Rochwerf B, Darzi A, Rojas MX, Carrasco-Labra A, Adi Y,

AlRayees Z, Riva J, Bollig C, Moore A, Yepes-Nuñez JJ, Cuello C, Waziry R, Akl EA. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol* 81:101-110, 2017.

24. Holleman F, Uijldert M, Donswijk LF, Gale EA. Productivity of authors in the field of diabetes: bibliographic analysis of trial publications. *BMJ* 351: h2638, 2015.

25. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA* 290:921-8, 2003.

26. Smith R, Gøtzsche PC, Groves T. Should journals stop publishing research funded by the drug industry? *BMJ* 348:g171, 2014.

27. Wedzicha JA, Steinbrook R, Kassirer JP. Should medical journals publish sponsored content? *BMJ* 348:g352, 2014.

28. Shimoda M, Kaku K. Controversy about the relationship between sulfonylurea use and cardiovascular events and mortality. *J Diabetes Investig* 7:674-6, 2016.

29. HMA-EMA Joint Big Data Taskforce. EMA/105321/2019 https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/hma/ema-joint-task-force-big-data-summary-report_en.pdf, 2019.

30. Fitipaldi H, McCarthy MI, Florez JC, Franks PW. A Global Overview of Precision Medicine in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 67: 1911-1922, 2018.