

a cura di Francesco Giorgino

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

L'“Aggiornamento dalla Letteratura”, Rubrica già presente nelle precedenti edizioni de il Diabete si modifica nella struttura in questa nuova edizione. Lo scopo di questa Rubrica rimane quello di aggiornare i lettori sulle più recenti ricerche in ambito diabetologico, affrontando problematiche di ricerca di base e di pratica clinica, con l'obiettivo di evidenziare approcci innovativi per la prevenzione e il trattamento della malattia diabetica e delle sue complicanze.

In ogni numero vengono selezionati due articoli da prestigiose riviste scientifiche con elevato Impact Factor. Gli articoli scelti affrontano temi inerenti il diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2, l'obesità e la sindrome metabolica. Oltre alla descrizione del razionale dello studio, delle metodologie impiegate e dei risultati conseguiti, vengono riportate figure e tabelle relative ai risultati più significativi contenuti nella pubblicazione scientifica, al fine di accompagnare il lettore nella lettura critica e nella discussione di un singolo dato sperimentale o clinico di particolare rilievo.

Francesco Giorgino

---

ARTICOLI SELEZIONATI E COMMENTATI

### Il Diabete n. 1/2014

Francesco Giorgino, Anna Leonardini

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

#### ARTICOLO N. 1

### Netrin-1 promotes adipose tissue macrophage retention and insulin resistance in obesity – *Netrin-1 trattiene i macrofagi nel tessuto adiposo e promuove l'insulino-resistenza in presenza di obesità*

Ramkhelawon B, Hennessy EJ, Ménager M, Ray TD, Sheedy FJ, Hutchison S, Wanschel A, Oldebeken S, Geoffrion M, Spiro W, Miller G, McPherson R, Rayner KJ, Moore KJ.

*Nat Med* 2014 Mar 2.

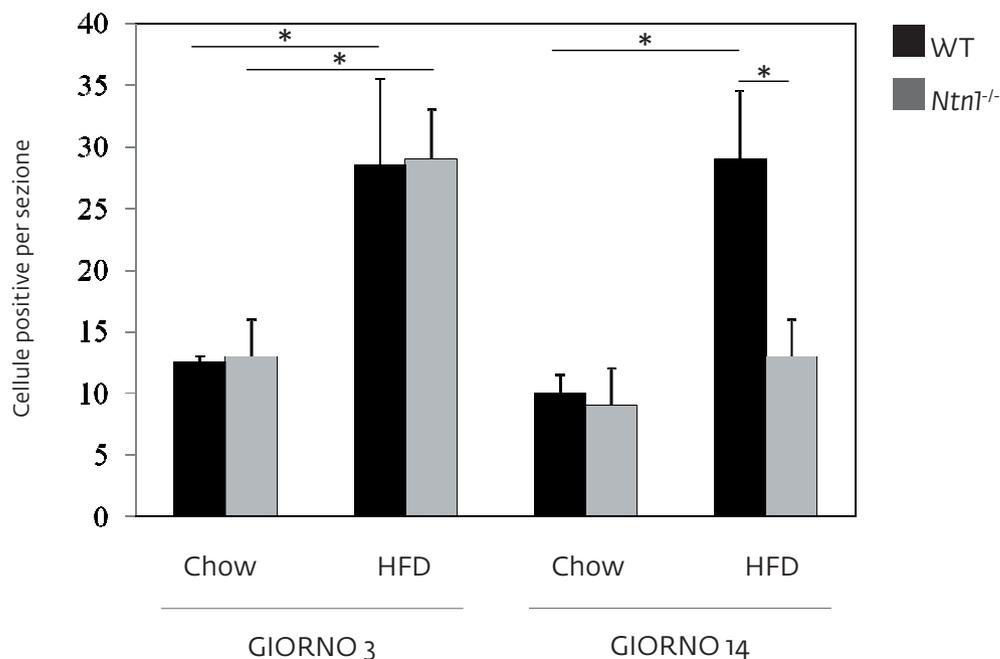
L'accumulo di macrofagi nel tessuto adiposo promuove l'infiammazione cronica e l'insulino-resistenza associate con il diabete di tipo 2. I macrofagi residenti nei tessuti sono una popolazione eterogenea e il loro fenotipo e la loro funzione riflettono il metabolismo locale e il microambiente immunitario. Si è ipotizzato che i macrofagi che popolano il tessuto adiposo in assenza di obesità siano simili ai macrofagi M2 che caratteristicamente secernono citochine anti-infiammatorie (per esempio IL-10) e promuovono il rimodellamento del tessuto. Con l'aumento dell'introito calorico e l'incremento dell'obesità, nel tessuto adiposo vengono richiamati macrofagi attivati M1 che secernono fattori pro-infiammatori in grado di alterare l'omeostasi glucidica a livello dello stesso tessuto adiposo e di altri tessuti. Nonostante le scoperte recenti sui meccanismi che regolano le cellule del sistema immunitario che si vanno accumulando nel tessuto adiposo quando è presente l'obesità, restano da chiarire i meccanismi che guidano il reclutamento dei macrofagi

e il loro mantenimento nel tessuto adiposo. È stato ipotizzato che in aggiunta ai segnali che dirigono i macrofagi nel tessuto adiposo, l'obesità provochi segnali che promuovono il trattenimento dei macrofagi nel tessuto stesso.

Recentemente è stata posta attenzione al ruolo di molecole secrete a livello neuronale in grado di regolare la risposta immunitaria, incluse la migrazione e l'adesione di cellule infiammatorie, e che possono in ultima analisi regolare il cosiddetto "immuno-metabolismo". Tra le diverse molecole individuate, in questo lavoro gli Autori hanno concentrato la loro attenzione sulla netrin-1, molecola fondamentale per orientare gli assoni dei neuroni per la sinaptogenesi. Per netrin-1 è stato ipotizzato un ruolo nel mantenimento dei macrofagi a livello del tessuto adiposo. Gli Autori hanno dimostrato che la netrin-1 è molto espressa nel tessuto adiposo sia umano che murino, dove controllerebbe il reclutamento e il mantenimento in sede dei macrofagi. La netrin-1, la cui espressione è indotta nei macrofagi dall'acido grasso saturo palmitato, agisce tramite il suo recettore *Unc5b* per bloccare la migrazione dei macrofagi.

In un modello murino di obesità indotta dalla dieta, gli Autori hanno dimostrato che i macrofagi del tessuto adiposo hanno una ridotta capacità migratoria, che può essere ripristinata bloccando la netrin-1. A tal fine gli Autori hanno utilizzato un protocollo che prevede un'iniezione intravenosa retro-orbitale di una sostanza fluorescente in grado di marcare i monociti in vivo e di seguirli nel tempo. Il primo gruppo di topi era sacrificato dopo tre giorni, tempo necessario per il reclutamento di monociti marcati da parte dei tessuti e la clearance dei rimanenti da parte del sangue. Il secondo gruppo di topi, sacrificato al quattordicesimo giorno, era utilizzato per quantificare il numero di macrofagi marcati rimanenti nel tessuto adiposo. Al giorno tre, una dieta ad alto contenuto in grassi (HFD) aumentava, rispetto a quella normale (chow), il reclutamento di monociti marcati nel tessuto adiposo di due volte e mezzo sia in topi controllo (WT) che in topi geneticamente modificati e privi di netrin-1 (*Ntn1*<sup>-/-</sup>). Dopo quattordici giorni nel tessuto adiposo di topi privi di netrin-1 si osservavano pochi monociti mentre un maggior numero si rinveniva nei linfonodi mesenterici suggerendo che i monociti del tessuto adiposo lasciano il tessuto in assenza di netrin-1.

**Figura 1** ♦ Analisi del reclutamento e del trattenimento di macrofagi nel tessuto adiposo di topi sottoposti a dieta controllo ("Chow") o dieta ad alto contenuto in grassi ("HFD") utilizzando un tracciante fluorescente. In nero, topi di controllo (WT); in grigio, topi privi di netrin-1. Mod. da Ramkhalawon B et al., Nat Med 2014



Questi dati suggeriscono che in presenza di obesità indotta da una dieta iperlipidica netrin-1 agisce a valle dei segnali che richiamano i monociti per promuoverne la ritenzione a livello del tessuto adiposo. Inoltre, l'eliminazione di netrin-1 dalle cellule ematopoietiche facilita la fuoruscita dei macrofagi dal tessuto adiposo, riducendo l'infiammazione e migliorando la sensibilità all'insulina.

Le attuali strategie che mirano a modulare l'infiammazione del tessuto adiposo hanno fornito risultati non ottimali e ad oggi non completi: ad esempio, il blocco del segnale del TNF-alfa in soggetti obesi con diabete tipo 2 produceva effetti sub-ottimali mentre studi clinici che hanno valutato l'inibizione dell'IL-1 sembrerebbero essere più promettenti. Comunque, queste terapie disegnate per bloccare le citochine prodotte in presenza di infiammazione cronica potrebbero essere meno efficaci di trattamenti che mirano alla fonte del problema, cioè all'accumulo di macrofagi e di altre cellule del sistema immunitario nel tessuto adiposo patologico. Questo lavoro suggerisce che la modulazione di fattori locali che promuovono la ritenzione dei macrofagi nel tessuto adiposo, come la netrin-1, potrebbe ridurre i mediatori locali e sistemici dell'infiammazione che conducono alla disfunzione metabolica.

## ARTICOLO N. 2

### Compromised gut microbiota networks in children with anti-islet cell autoimmunity – *Alterazioni delle reti di interazione del microbiota intestinale in bambini con autoimmunità anti-insula pancreatica*

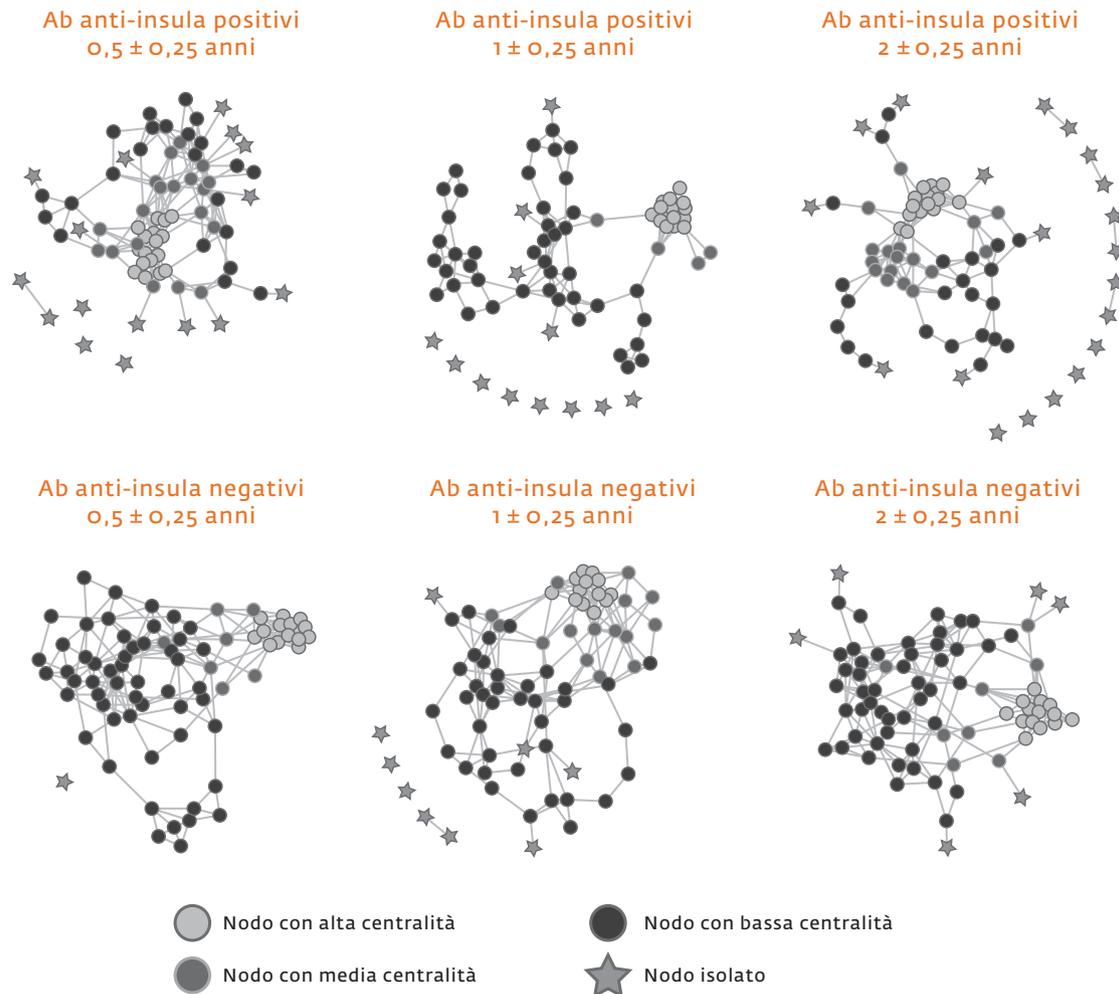
Endesfelder D, zu Castell W, Ardisson A, Davis-Richardson AG, Achenbach P, Hagen M, Pflueger M, Gano KA, Fagen JR, Drew JC, Brown CT, Kolaczowski B, Atkinson M, Schatz D, Bonifacio E, Triplett EW, Ziegler AG.

*Diabetes* 2014 Mar 7.

In questo lavoro, gli Autori hanno cercato di determinare se vi fossero differenze nella composizione del microbiota intestinale dalla nascita ai tre anni di età in bambini che hanno sviluppato autoimmunità cellulare anti-insula pancreatica. L'analisi è stata condotta su 298 campioni prelevati da 44 bambini (22 bambini con positività per gli anticorpi anti-insula e 22 bambini controllo con negatività per tali anticorpi) che partecipavano allo studio BABYDIET. Lo studio BABYDIET è uno studio randomizzato che coinvolgeva 150 bambini con un familiare di primo grado affetto da diabete tipo 1 e con un genotipo di rischio HLA DR3/4-DQ8 o DR4/4-DQ8 o DR3/3 a 6 e 12 mesi di età. I campioni di sangue e feci venivano raccolti ogni tre mesi dai tre ai trentasei mesi e successivamente ogni sei mesi. In ogni visita erano dosati gli anticorpi anti-insulina, anti-GAD, anti fosfo-tirosin-fosfatasi e contro l'isoforma 8 del trasportatore dello zinco. L'analisi si è incentrata sulla valutazione della diversità batterica, sulla composizione del microbiota, sulle singole specie di batteri e sulle reti d'interazione del microbiota.

Non si sono osservate differenze nella composizione microbica o nell'abbondanza dei singoli generi tra i bambini con autoanticorpi positivi e quelli con autoanticorpi negativi. Dato che il microbiota intestinale costituisce un ecosistema, dove i batteri dipendono uno dall'altro e competono per il loro sostentamento, gli Autori hanno ipotizzato che una interazione funzionale dei batteri fosse cruciale per lo sviluppo del microbiota intestinale e che differenze nell'interazione tra batteri potessero associarsi con lo sviluppo di autoimmunità anti-insula pancreatica. Gli Autori hanno quindi utilizzato due differenti *score* per indagare le interazioni batteriche: l'"Eigenvector centrality" e il numero di nodi isolati. I nodi rappresentano i generi batterici. In particolare l'"Eigenvector centrality" misura l'importanza relativa e la connettività di ciascun nodo nella rete. Questo tipo di analisi è stata recentemente applicata con successo ad altri lavori che hanno analizzato il microbiota intestinale. La correlazione basata sulle reti di interazioni batteriche è stata valutata all'età di sei mesi, 1 e 2 anni in entrambi i gruppi. Nella Figura i cerchi bianchi rappresentano i nodi che hanno un'alta centralità, in grigio sono rappresentati quelli che hanno una media centralità, in nero quelli con bassa centralità, mentre le stelle individuano i nodi isolati. Le differenze nell'"Eigenvector centrality" indicano che le reti di bambini positivi agli autoanticorpi anti-insula mostravano una significativa differenza nella distribuzione a

**Figura 1** ♦ Reti di interazioni batteriche in bambini che sviluppano positività o restano negativi per gli autoanticorpi anti-insula dalla nascita ai tre anni di età. Mod. da Endesfelder D et al., Diabetes 2014



sei mesi e a 2 anni. La maggior parte dei generi che avevano un'alta centralità all'età di 6 mesi avevano anche un'alta centralità all'età di 2 anni sia per i bambini positivi (88%) che negativi (77%) per gli autoanticorpi. Nessuna differenza significativa tra i due gruppi si osservava all'età di un anno; dal momento che molti bambini modificano la loro alimentazione passando dal latte materno ai cibi solidi tra i sei mesi e l'anno, è stato ipotizzato che questo cambiamento potesse svolgere un forte effetto e che fosse in grado di mascherare l'associazione dell'autoimmunità anti-insula con la rete batterica all'età di un anno.

Inoltre, i bambini con positività per gli autoanticorpi anti-insula avevano un aumento del numero di nodi isolati, in figura rappresentati dalle stelle, che causano un ridotto numero di possibili percorsi di comunicazione e che quindi possono compromettere la flessibilità della rete e l'adattabilità della comunità batterica.

A oggi questo è il più grande studio che collega il microbiota intestinale allo sviluppo dell'autoimmunità nei bambini. Questi risultati potenzialmente rilevanti per lo sviluppo dell'autoimmunità anti-insula pancreatica non sembrano essere focalizzati sul microbiota individuale, ma sulla loro connettività. Inoltre, il microbiota intestinale in età precoce è fortemente influenzato da fattori come i cambiamenti nella dieta e il passaggio a un microbiota più simile a quello dell'adulto. Gli Autori concludono suggerendo la necessità di una visione sistemica per capire la complessa relazione tra lo sviluppo del diabete di tipo 1, l'ambiente e il microbiota intestinale.

a cura di Roberto Trevisan

*Direttore USC Malattie Endocrine e Diabetologia, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII di Bergamo*

Questa sezione del Diabete, già presente nelle precedenti edizioni, è dedicata a contributi che descrivono il complesso e in continua evoluzione modello dell'assistenza diabetologica in Italia e nel mondo. Siamo in presenza di una crisi del welfare tradizionale che appare sempre meno sostenibile di fronte a una continua riduzione delle risorse disponibili. D'altra parte il costante aumento delle persone con diabete (anche per l'invecchiamento della popolazione) che spesso presentano altre malattie croniche e fragilità pone le strutture diabetologiche in crescente difficoltà nel far fronte alla domanda di cura e follow-up. Inoltre la crisi della finanza pubblica spinge le organizzazioni sanitarie a ridurre le risorse disponibili alla cura del diabete. Stanno emergendo modelli di gestione della malattia cronica che tendono a marginalizzare la figura dello specialista. Per questo motivo questa sezione si propone non solo di aggiornarci sulla situazione della diabetologia, ma anche come un "Forum" di proposte per una diabetologia sostenibile che valorizzi la professionalità e le competenze del diabetologo.

Per il numero odierno, abbiamo scelto di pubblicare la presa di posizione comune di SID e AMD nei riguardi di AIFA per la prescrivibilità delle incretine. In particolare non appare giustificata la scelta di AIFA di non rimborsare le incretine in associazione con insulina basale, una combinazione efficace nel migliorare il controllo glicemico senza aumentare il rischio di ipoglicemie. Grazie alle osservazioni di SID e AMD, AIFA ha promesso di riconsiderare nel prossimo futuro i criteri di rimborsabilità dei nuovi farmaci. Attendiamo con fiducia e speranza degli sviluppi positivi.

Roberto Trevisan

---

## Nota di commento congiunta della Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia sui nuovi piani terapeutici per le incretine

Il nuovo schema per la prescrizione in regime di rimborsabilità di farmaci basati sulle incretine (inibitori della DPP4 e agonisti recettoriali del GLP1) presenta varie criticità, che elenchiamo di seguito.

1. La soglia di 7,5% di emoglobina glicata (58 mmol/mol), nella definizione del "Fallimento terapeutico" quale Limitazione generale alla rimborsabilità, è arbitraria e in contrasto con la maggior parte delle linee guida e raccomandazioni, che indicano come livello di intervento 7% (53 mmol/mol) nella maggior parte dei pazienti, proponendo addirittura obiettivi più ambiziosi (6,0% - 48 mmol/mol) nei giovani/adulti senza malattie concomitanti o complicanze macrovascolari.
2. La soglia di 8,5% oltre la quale non si avrebbe sufficiente efficacia è arbitraria. La riduzione media di HbA1c è infatti funzione della HbA1c iniziale e singoli pazienti possono

ottenere riduzioni assai maggiori della media. È opportuno ricordare che nessuna terapia per il diabete riduce (mediamente nei trial) la HbA1c di oltre 1,0-1,5% - a parte forse uno schema intensivo con insulina; questo non significa che i pazienti con oltre 9% di HbA1c non possano essere trattati con successo, raggiungendo i target terapeutici.

3. Non è chiaro perché la soglia di 8,5% dovrebbe essere valida solo per i nuovi farmaci. Come già detto, nessuna terapia per il diabete riduce la HbA1c di oltre 1,0-1,5%. Non si capisce perché, con pari efficacia, dimostrata da decine di studi di non inferiorità, la limitazione dovrebbe essere valida solo per i farmaci incretinici.

4. Nella parte "Limitazioni generali alla rimborsabilità" dei Piani Terapeutici per la prescrizione di Exenatide e di Liraglutide, analogamente a quelli per gli inibitori della DPP-4, è riportato il paragrafo: "[...] il livello di HbA1c può estendersi al 9%

nel caso in cui sussistano uno o più elementi di fragilità quali l'età >75 anni, l'insufficienza renale cronica di grado severo (GFR <30 ml/min) e/o complicanze e/o patologie concomitanti che riducano l'aspettativa di vita". Se ne evince che exenatide e liraglutide possano essere prescritti e rimborsati fino a una HbA1c del 9% se vi è un'insufficienza renale cronica di tale gravità. Questa rappresenta una rilevante (e potenzialmente pericolosa) contraddizione con quanto riportato nelle indicazioni delle Schede Tecniche Ministeriali di tali farmaci (RCP, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto), che **non sono prescrittibili** con clearance <30 ml/min.

5. Il valore di HbA1c non sempre corrisponde fedelmente alla media delle glicemie del paziente. In un soggetto con anemia cronica, trasfuso di recente o affetto da emoglobinopatie (quale una condizione talassemica, patologia a elevatissima prevalenza in alcune aree e regioni del Paese), una soglia di HbA1c 7,5% corrisponde a un grado di compenso glicemico nettamente peggiore rispetto a un soggetto non affetto da tali condizioni. Di contro, il valore di HbA1c può risultare falsamente aumentato in presenza di insufficienza renale, alcoolismo, ipertrigliceridemia.

6. Quanto sopra contrasta con le linee guida e le raccomandazioni delle principali società scientifiche a livello internazionale, che indicano che la terapia del diabete deve essere personalizzata, essendo la risposta dei singoli pazienti assai variabile in base alle loro caratteristiche cliniche (Inzucchi et al., *Diabetes Care* 35: 1364, 2012; Standard Italiani di Cura del Diabete Mellito, 2010). L'imposizione - di fatto - di una o due classi di farmaci a scapito delle altre riduce la possibilità per molti pazienti di ottenere cure pienamente adeguate per le loro esigenze.

7. La prescrizione di farmaci capaci di indurre ipoglicemie gravi comporta limitazioni per la guida di veicoli commerciali e per l'uso di altri macchinari. La mancata possibilità di utilizzare farmaci alternativi a sulfoniluree e insulina, per coloro che non possono permettersi di acquistarli personalmente, renderà impossibile ad alcuni pazienti con rischio professionale per possibili ipoglicemie (ad esempio, autotrasportatori, autisti, gruisti, lavoratori su impalcature) di proseguire la propria attività lavorativa, e limiterà il rinnovo della patente di guida a molti altri. Il rischio di ipoglicemie rappresenta quindi un criterio per togliere alla persona con diabete opportunità lavorative per limitarne la libertà di movimento e peggiorarne la qualità di vita, mentre non sempre rap-

presenta un motivo sufficiente per privilegiare trattamenti non gravati da tale effetto collaterale.

8. Il punto 3 della parte "Precisazioni" (Rischio di ipoglicemie) è tendenzialmente in contrasto con il punto 1 (HbA1c > 7,5%). Se un paziente in terapia con sulfoniluree presenta degli episodi di ipoglicemia, con una HbA1c < 7,5%, sembra che inibitori della DPP4 e agonisti del GLP1 non possano essere prescritti in sostituzione della sulfonilurea, in quanto il punto 1 non è soddisfatto. L'unica possibilità allora è quella di sospendere la sulfonilurea e attendere che la HbA1c risalga oltre 7,5, sperando che non superi 8,5%. Questa modalità comporta una inutile esposizione del paziente ad una fase di iperglicemia, con rischio di scompenso.

9. Il documento fa riferimento a valutazioni di costo-efficacia. Non siamo a conoscenza di valutazioni sui costi diretti relativi alle terapie incretiniche e ai farmaci alternativi effettuate in Italia. In particolare, sarebbe interessante conoscere quale è l'effetto dell'uso delle sulfoniluree e dell'insulina, in alternativa alle incretine, sul costo per l'automonitoraggio della glicemia, sugli interventi sanitari per ipoglicemia e sui ricoveri (per ipoglicemia o per altri motivi). Sarebbe paradossale se, per favorire l'uso di farmaci meno costosi, si determinasse, oltre ad un peggioramento della qualità della cura, anche un aumento della spesa sanitaria complessiva.

10. Secondo il nuovo schema di prescrizione, non è più rimborsabile l'associazione con insulina (per es., l'associazione insulina + sitagliptin, autorizzata da EMA e AIFA, e rimborsabile fino a dicembre 2013). Secondo quanto riportato nel paragrafo "Limitazioni alle indicazioni terapeutiche" a giustificazione della restrizione, l'analisi costo-efficacia a lungo termine di tale associazione non è ancora ben definita. Le Società Scientifiche scriventi fanno presente come siano disponibili evidenze di efficacia, tollerabilità e addirittura di vantaggi economici (correlati alla riduzione del dosaggio dell'insulina e alla diminuzione del rischio di ipoglicemie) per tale associazione terapeutica; è curioso a questo proposito rilevare come tali evidenze fossero state ritenute sufficienti fino all'autunno scorso mentre non lo siano più nei nuovi Pianti Terapeutici, non risultando pubblicati - a quanto a noi noto - nuovi studi con evidenze opposte rispetto a quelle succitate.

11. In relazione al punto precedente, si genera la surreale situazione di dover cambiare una prescrizione terapeutica (incretine con insulina) a individui in buon compenso

glicemico per effetto della stessa, e quindi indipendentemente dai risultati ottenuti; tutto questo a meno che il paziente non sia disposto a pagare tale terapia di tasca propria, generando un'inedita disparità di accesso alle cure sulla base delle condizioni economiche individuali.

12. Più in generale, l'obbligo di prescrizione attraverso Piani Terapeutici on line sempre più complicati, con differenze di rilievo tra i diversi farmaci appartenenti alla classe delle incretine, crea un ovvio deterrente che limita enormemente la possibilità di prescrizione di questi farmaci, ostacolando di fatto la fruibilità delle cure da parte dei pazienti e limitando la tutela della salute dei cittadini in relazione al diritto di accesso universale alle terapie. Tra le conseguenze di tali limitazioni, vi è la concreta probabilità che si tollerino valori glicemici più alti del normale o che aumenti la prescrizione di farmaci gravati da maggiori effetti collaterali e con costi complessivi analoghi (intensificazione dell'automonitoraggio glicemico, cadenza più elevata di visite di controllo, maggior rischio di ricovero per ipoglicemie ecc.).

In aggiunta a quanto sopra indicato, esistono alcuni punti in cui il testo non è chiaro o di difficile interpretazione. In particolare:

a. Al punto 1, si attesta che i farmaci in questione possono essere prescritti soltanto in caso di *“Fallimento terapeutico (HbA<sub>1c</sub> 47,5%) alla dose massima tollerata della terapia ipoglicemizzante corrente e dopo adeguata e documentata modifica dello stile di vita (dieta e attività fisica)”*. Al di là dell'arbitrarietà della soglia di HbA<sub>1c</sub> (vedi sopra), la dizione *“terapia ipoglicemizzante corrente”* è ambigua.

b. Allo stesso punto 1, non si capisce bene come si dovrebbe documentare la modifica dello stile di vita: se ciò che deve essere documentato è l'intervento terapeutico, i pazienti che non possono accedere a strutture che forniscano adeguati programmi di educazione terapeutica, già svantaggiati rispetto agli altri, si vedrebbero precludere anche la possibilità di accedere alle terapie innovative, aggravando la disparità di trattamento. Qualora si intenda che si deve documentare l'avvenuto mutamento dello stile di vita, ciò significa condizionare l'erogazione delle cure al comportamento del paziente; secondo lo stesso principio, si dovrebbero, ad esempio, negare le cure per la cirrosi epatica a chi continua ad assumere alcool, o le cure antitumorali a chi continua a fumare.

Nel complesso, le disposizioni contenute nel documento sembrano essere dettate da una lettura selettiva ed incompleta delle evidenze disponibili, non confrontata con

la pratica clinica. Se l'intento è quello (condivisibile) di contenere la spesa sanitaria, occorre che si tenga conto di tutti i costi, o almeno di tutti i costi diretti, e non soltanto di quelli direttamente dovuti all'acquisto di farmaci. È infatti possibile (ed in questo caso probabile) che la scelta del farmaco meno costoso generi altri costi, maggiori del risparmio ottenuto, tanto da provocare un danno all'erario. La spesa per farmaci per il diabete rappresenta meno del 10% dei costi diretti per la cura nei pazienti diabetici: una percentuale rimasta sostanzialmente invariata negli ultimi anni, mentre è progressivamente aumentata quella legata ai costi dei ricoveri (Osservatorio ARNO Diabete. Rapporto 2011 Volume XVII - Collana “Rapporti ARNO”). La decisione di promuovere l'uso di sulfoniluree ed insulina quali farmaci di seconda istanza, che deriva da questa disposizione, comporta un aumento della spesa per automonitoraggio domiciliare della glicemia (attualmente circa uguale a quella per i farmaci per il diabete) ed un aumento del costo per interventi di urgenza, accessi al pronto soccorso e ricoveri per le ipoglicemie e le loro conseguenze (N Engl J Med 2011, 365:2002; Exp Clin Endocrinol Diabetes, 118: 215, 2010).

Inoltre, l'uso di sulfoniluree ed insulina si associa ad aumento di peso, che genera ulteriori costi sanitari (Health Technol Assess 14: 1, 2010). Occorre poi ricordare che esistono dubbi crescenti sulla sicurezza sul piano cardiovascolare delle sulfoniluree. Una recente review della Cochrane Collaboration (Cochrane Database Syst Rev 4: CD009008, 2013) ha concluso che non ci sono dati di sicurezza sufficienti per raccomandare la prescrizione di sulfoniluree. È quindi presumibile che le forti limitazioni sulla prescrizione di incretine possano generare un incremento marcato di prescrizione di insulina, più che di sulfoniluree, con effetti sui costi opposti a quelli auspicati.

Si ritiene inoltre molto grave il fatto che a tutt'oggi non sia disponibile il piano terapeutico on line. La lunga (e per molti aspetti di opinabile utilità) raccolta di dati obbligatoria per la prescrizione è assolutamente inutile se non si è in grado di utilizzare in qualche modo i dati stessi. Certamente i dati in cartaceo non sono utilizzabili.

In conclusione, le limitazioni imposte alla prescrizione dei farmaci innovativi, così come configurate nel documento AIFA, comportano un peggioramento della qualità della cura per una parte dei pazienti con diabete ed espongono molte persone a eventi avversi gravi associati alle terapie alternative. L'impatto sulla spesa sanitaria in tali limitazioni è ignoto e potenzialmente negativo.