

cata con la diagnosi di frattura del collo del femore e con uno dei seguenti trattamenti chirurgici: sostituzione parziale dell'anca, riduzione aperta della frattura con fissazione interna del femore o riduzione chiusa della frattura con fissazione interna del femore.

## RISULTATI

Un totale di 22.048 soggetti è risultato eleggibile per lo studio, 3508 dei quali affetti da diabete e 315 con frattura dell'anca. Più alto era il valore del BMI, maggiore la prevalenza del diabete: con un'obesità moderata (BMI  $\geq 30$ ), il rischio di diabete è stato pari al 33,33%. Si è riscontrata una differenza significativa nel rischio di frattura dell'anca tra i pazienti diabetici e quelli non diabetici. Inoltre, i soggetti con BMI basso (BMI  $< 18,5$ ) hanno mostrato un tasso di frattura dell'anca più alto (3,56%) rispetto ad altri sottogruppi di BMI. Ci sono differenze significative tra i partecipanti con diabete e quelli senza diabete relativamente a BMI, frattura all'anca, sesso, età, urbanizzazione dell'area di residenza, reddito mensile, CCI, DCSI ed esercizio fisico settimanale.

L'analisi ha evidenziato anche differenze significative nell'incidenza della frattura dell'anca tra i partecipanti in termini di valori di BMI, stato del diabete, età, reddito mensile, CCI e DCSI. Il modello di Cox ha evidenziato che il rischio di fratture dell'anca nei pazienti diabetici è 1,64 volte superiore a quello dei pazienti non diabetici. I pazienti in sovrappeso, lievemente obesi o moderatamente obesi presentano un rischio inferiore di frattura rispetto ai pazienti con BMI normale, ma le differenze non sono statisticamente significative. Il rischio di fratture in pazienti di sesso femminile è di 1,29 volte maggiore di quello nei pazienti di sesso maschile. Rispetto al gruppo baseline (40-49 anni), i pazienti più anziani hanno mostrato un rischio maggiore di frattura dell'anca: tra i soggetti  $\geq 80$  anni, il rischio è 52,16 superiore al rischio base. I pazienti con punteggi CCI più alti hanno mostrato un rischio maggiore di frattura rispetto al gruppo di riferimento (CCI = 0) e il rischio di frattura dell'anca in coloro che hanno speso  $\geq 500$  kcal/settimana in esercizio fisico è 0,67 volte inferiore rispetto a quelli che non hanno fatto attività. Nel rischio di frattura all'anca è stata infine evidenziata una significativa associazione tra la presenza del diabete e il livello di BMI.

## CONCLUSIONI

Come già evidenziato da altri studi, anche questa indagine ha confermato che i fattori che possono causare un metabolismo osseo anomalo e aumentare l'incidenza di fratture e le conseguenti complicanze sono molteplici. Dopo aver stratificato in base ad altre variabili (incluso BMI), in questo studio è stato anche riscontrato che il rischio di frattura dell'anca nei pazienti con diabete di tipo 2 era 1,64 volte superiore a quello nei pazienti non diabetici. Il diabete e il basso indice di massa corporea, separatamente, sono quindi importanti fattori di rischio per la frattura dell'anca. Infine l'esercizio fisico può effettivamente ridurre il rischio di fratture, indipendentemente dal fatto che i pazienti abbiano o meno il diabete.

Letizia Orzella

Agenas, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

## Diabete: meglio l'incidenza della prevalenza per valutarne l'andamento globale

Magliano D, Rakibul M, Barr E

*Trends in incidence of total or type 2 diabetes: systematic review*

BMJ 2019;366: l5003

## INTRODUZIONE

Il gruppo di ricercatori del Baker Heart and Diabetes Institute in Australia ha pubblicato da poco un'interessante revisione sistematica che pone il focus sui dati di incidenza del diabete a livello globale, come misura per certi aspetti più rilevante della prevalenza per capire l'effettivo andamento della malattia nel mondo. Gli autori infatti evidenziano come, negli ultimi decenni, la prevalenza del diabete sia cresciuta molto sia nei paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo e questo ha reso la malattia diabetica un problema sanitario globale. Le stime di prevalenza (numero di persone con la malattia) suggerirebbero dunque che il diabete stia ancora crescendo nella maggior parte del mondo. Questo dato potrebbe però essere interpretato come la prova che esista un rischio crescente di ammalarsi nella popolazione e, d'altra parte, i pochi studi che si focalizzano invece sull'incidenza (nuovi casi registrati in un determinato lasso di tempo) sembrano suggerire l'opposto.

## Come cambia il mercato dei farmaci a seguito dell'introduzione di farmaci competitor

San-Juan-Rodriguez A, Prokopovich MV, Shrank WH et al

*Assessment of price changes of existing tumor necrosis factor inhibitors after the market entry of competitors*

JAMA Intern Med, Published online February 18, 2019

Fino alla fine del 2008, etanercept, infliximab e adalimumab erano le uniche molecole inibitrici della necrosi tumorale (TNF) approvate per il trattamento dell'artrite reumatoide dalla Food and Drug Administration (FDA). Fra aprile 2009 e luglio 2013, tre nuove terapie sono state autorizzate negli USA: golimumab sottocutaneo, certolizumab pegol e golimumab intravenoso, corrispondenti a 6 nuovi farmaci. Obiettivo dello studio del gruppo di ricerca dell'Università di Pittsburgh (Pennsylvania) è stato valutare se vi sia stato nel mercato americano un cambiamento nel trend dei prezzi dei farmaci esistenti prima del 2009 a seguito dell'ingresso nel

Infatti la prevalenza, secondo gli autori dello studio, potrebbe non essere la misura più adeguata da considerare. Una prevalenza in crescita può essere dovuta sia a un aumento dell'incidenza sia a un miglioramento della sopravvivenza. Inoltre, gli effetti dei cambiamenti nei fattori di rischio della popolazione si manifestano prima negli andamenti dell'incidenza che in quelli della prevalenza. Per valutare poi se le campagne di salute pubblica per la prevenzione del diabete stiano o meno avendo un qualche risultato positivo, l'incidenza è il dato più rilevante. Se la prevalenza può crescere semplicemente perché c'è un declino nel dato di mortalità, i nuovi casi di diabete in un determinato lasso temporale sono influenzati solo dal rischio della popolazione e dall'attività generata da eventuali campagne di prevenzione mirate. Dati relativi all'incidenza del diabete, evidenziano gli autori, hanno suggerito che questa potrebbe avere un andamento decrescente nonostante il dato di prevalenza sia in crescita o stabile.

Per capire cosa stia davvero succedendo a livello globale, Magliano e colleghi hanno dunque svolto una revisione sistematica degli studi che riportano dati sull'andamento dell'incidenza del diabete.

## METODO

Per reperire la letteratura gli autori hanno consultato sistematicamente i database Medline, Embase, CINAHL, ricercando studi che riportassero i trend di incidenza del diabete negli adulti dal 1980 al 2017. Hanno poi esaminato i record, individuando studi

di coorte basati su popolazione, studi di registro e studi basati su dati provenienti da database. Sono stati esclusi studi con dati di incidenza solo per alcuni gruppi di popolazione (per esempio, per pazienti con scompenso cardiaco) e studi in cui fossero presenti dati solo su bambini e adolescenti.

## RISULTATI

Gli autori hanno esaminato gli abstract dei 22.833 record identificati dalla ricerca di letteratura e incluso, per la lettura dell'intero testo, 80 studi. Circa la metà degli articoli è stata poi esclusa in seguito alla lettura completa, perché non rispondente ai criteri di inclusione.

Sono stati dunque 47 gli studi inclusi nella revisione, dai quali gli autori hanno estratto i dati. Tra il 1960 e il 1989 nel 36% delle popolazioni studiate (8/22) c'è stato un aumento dell'incidenza di diabete, nel 55% (12/22) un andamento stabile e nel 9% (2/22) una diminuzione di tale incidenza. Nel secondo periodo considerato dagli autori, dal 1990 al 2005, l'incidenza del diabete è cresciuta nel 66% (33/50) delle popolazioni, è rimasta stabile nel 32% (16/50) ed è diminuita nel 2% (1/50). Dal 2006 al 2014 nel 30% (10/33) e nel 36% (12/33) delle popolazioni studiate si è riscontrata una incidenza stabile o in diminuzione del diabete, mentre un trend in aumento è stato riportato nel 33% (11/33) delle popolazioni (tabella). Sebbene i dati per le popolazioni non caucasiche siano scarsi, il che rende il trend dell'incidenza globale del diabete non certo,

mercato delle nuove molecole. I costi di acquisto all'ingrosso 2006-2016 ottenuti dalla base dati Analysource e le relative stime dei costi annuali del trattamento con inibitori del TNF sono stati confrontati con i dati relativi alle prescrizioni estratte da un campione casuale (5%) dei beneficiari di Medicare. Per verificare come i nuovi prodotti abbiano influenzato i prezzi dei medicinali già presenti, è stato costruito un modello di regressione lineare e in base ad esso è stato stimato l'andamento dei costi della terapia che ci si sarebbe aspettati in assenza dell'ingresso sul mercato dei nuovi principi attivi. Per comprendere in che modo le variazioni dei costi abbiano avuto un impatto sul mercato, sono stati inclusi nell'analisi i costi extra, gli sconti sulla copertura e altri pagamenti relativi ai costi totali del trattamento con TNF rimborsati da Medicare. L'andamento dei costi annuali di trattamento con le 'vecchie molecole', stimati in base ai costi di acquisto all'ingrosso è aumentato significativamente dopo l'ingresso sul mercato di nuovi prodotti. Questo andamento è stato confermato anche dal campione di Medicare.

In particolare, da aprile 2009 a dicembre 2016, rispetto ad un aumento di prezzo programmato del 34% (da 15.809 a 21.184 dollari) in assenza dell'ingresso di nuovi farmaci, i costi di trattamento annuali con gli inibitori esistenti sono aumentati del 144% dopo l'ingresso dei nuovi farmaci (costo annuo del

trattamento da 15.809 a 38.574 dollari). Utilizzando i dati di Medicare, i costi di trattamento annuali sono aumentati del 139% (da 14.901 a 35.613 dollari) rispetto a un aumento del 43% previsto in assenza dell'ingresso di nuovi farmaci (da 14.901 a 21.308 dollari).

La spesa di Medicare è quindi aumentata parallelamente all'aumento dei costi di trattamento annuali; tuttavia, i costi a carico dei cittadini e gli sconti al produttore sono rimasti relativamente costanti nel tempo. Se il trend dei prezzi non fosse cambiato dopo l'entrata dei nuovi prodotti, alla fine dell'anno 2016 i costi di etanercept, infliximab e adalimumab sarebbero stati inferiori del 40-45% rispetto a quanto effettivamente si è verificato. Anche se le cause di tali aumenti non sono chiare e ulteriori indagini e ricerche sono pertanto necessarie, il trend potrebbe riflettere una maggiore disponibilità a pagare gli inibitori del TNF dopo l'ingresso nel mercato di nuovi agenti più costosi. Utilizzando gli inibitori del TNF come caso di studio, viene mostrato come l'aumento della concorrenza nel mercato farmaceutico non si traduca necessariamente in riduzioni di prezzo e viene evidenziato un fallimento del mercato, che contribuisce all'aumento dei costi dei farmaci da prescrizione.

Letizia Orzella

*Agenas, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali*

### Sintesi dei trend di incidenza del diabete (DMT1 e 2 o DMT2) per fasce temporali nelle popolazioni studiate

Anni	N. popolazioni studiate	Distribuzione dell'incidenza nelle popolazioni studiate		
		Cresciuta n. (%)	Stabile n. (%)	Diminuita n. (%)
1960-79	9	4 (44)	5 (56)	0
1980-89	13	4 (31)	7 (54)	2 (15)
1990-99	32	22 (69)	9 (28)	1 (3)
2000-05	18	11 (61)	7 (39)	0
2006-14	33	11 (33)	10 (30)	12 (36)
<b>Totale</b>	<b>105</b>	-	-	-

quelli individuati dal gruppo australiano suggeriscono che l'andamento nella diffusione del diabete in alcuni dei paesi ad alto reddito ha avuto un cambiamento positivo rispetto al passato. I paesi che hanno mostrato un trend stabile o in diminuzione nell'ultima fascia temporale considerata sono i paesi europei e dell'Asia orientale. Il gruppo di ricerca dell'istituto australiano sottolinea che, se si fosse utilizzato come indicatore il dato di prevalenza, il messag-

gio sarebbe stato differente: per esempio, in Corea la prevalenza di diabete dal 2000 al 2010 è in crescita e lo stesso in Svezia, dove la prevalenza del diabete trattato farmacologicamente è cresciuto dal 2006 al 2014. È infine necessario notare che i risultati della revisione si applicano principalmente al diabete di tipo 2 (DMT2), anche se molti studi tra quelli selezionati non distinguono tra diabete di tipo 1 e 2. D'altra parte, evidenziano i ricercatori che hanno condotto la revisione, l'incidenza del diabete di tipo 2 tra gli adulti è molto più ampia rispetto a quella del diabete di tipo 1.

### CONCLUSIONI

L'incidenza del diabete diagnosticato clinicamente ha continuato a crescere solo in una minoranza delle popolazioni studiate dal 2006 in poi, mentre in oltre un terzo delle popolazioni si è riscontrato un calo dell'incidenza nello stesso periodo di tempo. Le strategie preventive e le campagne di educazione alla salute potrebbero avere contribuito a questo risultato, il che suggerisce che i tentativi di arginare la diffusione del diabete tramite campagne di sanità pubblica nel mondo abbiamo ottenuto validi risultati. I dati disponibili sono però limitati per i paesi a basso e medio reddito, in cui le tendenze nell'incidenza potrebbero essere diverse.

Alessandra Lo Scalzo

Area Innovazione, Sperimentazione e Sviluppo

Agenas, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

[www.diabeteitalia.it/gmd](http://www.diabeteitalia.it/gmd) | [facebook.com/giornatadeldiabete](https://facebook.com/giornatadeldiabete)

  
Giornata Mondiale del Diabete  
14 Novembre

  
Diabete Italia onlus  
