

# GESTIONE DEL PAZIENTE DIABETICO: NUOVO ALGORITMO AIFA E NUOVE LINEE GUIDA ADA

## Diabetes management according to novel AIFA algorithm and ADA guidelines

Antonio C. Bossi

Unità Operativa Malattie Metaboliche e Diabetologia. Azienda Ospedaliera Treviso, BG.

### Keywords

Diabetes mellitus  
Italian Medicines Agency  
algorithm  
American Diabetes  
Association guidelines  
antidiabetic drugs

### Abstract

The Italian Medicines Agency (AIFA) is the national authority responsible for drugs regulation in Italy. In accordance with the mission of the agency (to promote independent information and to support cultural activities aiming at a correct use of medicines), and in accordance with the Italian scientific societies of diabetes (AMD: Italian Association of Clinical Diabetologists; SID: Italian Diabetes Society) an AIFA algorithm to manage Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) was recently proposed. It provides information on therapeutic choices, promoting appropriateness of prescriptions and education for health professionals. This paper explores the web-tool and its three branches, each with proper decision trees: identification of glycemetic (HbA1c) target; treatment options (with metformin as first choice); therapy for patients who cannot be treated with metformin. Thereafter, 2015 American Diabetes Association's (ADA's) "Standards of Medical Care in Diabetes" are evaluated. Education, nutrition, physical activity, smoking cessation, psychosocial care, immunization: they all are considered to be the foundations of care. Glycemic targets and HbA1c goals are intended to reduce microvascular complications of diabetes, and, if implemented soon after the diagnosis of diabetes, may be associated with long-term reduction in macrovascular disease. Peculiar attention is to be paid to hypoglycemia, as well as to the existence of advanced chronic complications, extensive comorbid conditions, long-standing diabetes, or limited life expectancy: in these cases, less stringent HbA1c goals may be more appropriate. Therapeutic algorithms for diabetes are well elucidated. Blood pressure control, dyslipidemia management, and antiplatelet treatments are summarized. Nephropathy, retinopathy, neuropathy, and foot care require prevention, appropriate diagnosis, and correct treatment. Specific sections are devoted to older adults, children and adolescents with diabetes. A new section related to pregnancy and diabetes was added. Finally, recommendations for diabetes care in the hospital are detailed, considering that clear diabetes management instructions should be provided at discharge.

## Introduzione

Da fine gennaio 2015 è disponibile, sul portale dell'Agenzia Italiana del Farmaco (Pillole dal Mondo n.696), il nuovo algoritmo realizzato dall'AIFA stessa in collaborazione con la Società Italiana di Diabetologia (SID) e l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) per la gestione del diabete mellito di tipo 2 (T2DM). Si tratta di un innovativo sistema online, disponibile ad accesso libero nella sezione "Percorsi Decisionali dei Farmaci", in grado di definire il percorso logico ottimale per la definizione della terapia personalizzata per il trattamento di questa patologia [1]. Al fine di ridurre la mortalità e l'incidenza di complicanze (acute e croniche della malattia diabetica), è stato raccolto l'invito formulato dalle principali Società Scientifiche internazionali per un approccio individualizzato al trattamento del T2DM, sia in termini di obiettivi glicemici (valore di emoglobina glicata, HbA1c, da raggiungere e mantenere nel tempo), che di opzioni terapeutiche. In questi ultimi anni la ricerca farmacologica ha messo a disposizione dei medici nuove classi di farmaci anti-iperlicemizzanti, anche di costo elevato, per cui AIFA, in qualità di ente regolatore, ha ritenuto opportuno proporre agli operatori

Corrispondenza: Antonio C. Bossi. P.le Ospedale, 1 – 24047 Treviso (Bg).  
antonio\_bossi@ospedale.treviso.bg.it

sanitari e ai pazienti una “guida” all’approccio terapeutico individuale. Obiettivo dichiarato è quello di armonizzare le più recenti evidenze scientifiche con la necessaria appropriatezza prescrittiva nel rispetto della rimborsabilità sostenibile a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

## L’algoritmo AIFA

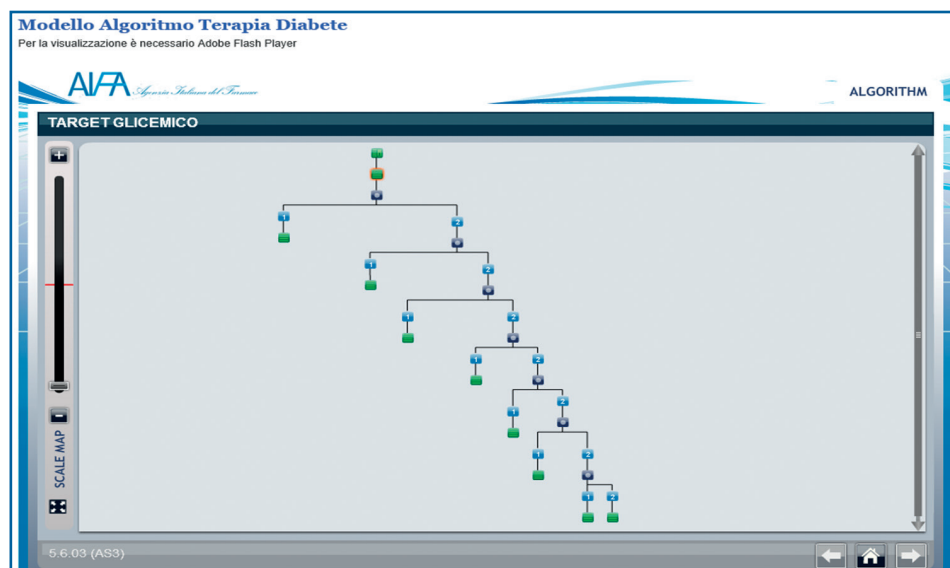
*Struttura decisionale e suggerimenti per una corretta scelta terapeutica.*

L’algoritmo si divide in tre sezioni (**Figura 1**): la prima è dedicata ad individuare l’obiettivo glicemico attuale del paziente, le altre orientano la scelta della terapia. Per misurare il target glicemico è necessario verificare la percentuale di HbA1c (valore che riflette i valori di glicemia degli ultimi mesi e consente di prevedere eventuali complicanze micro- e macrovascolari del diabete). Selezionando tale opzione si apre un “albero decisionale” dicotomico (**Figura 2**) che permette la personalizzazione dell’obiettivo da raggiungere. Si parte dal presupposto che livelli ottimali di HbA1c (<7% o 53 mmol/mol) hanno dimostrato di ridurre l’incidenza di complicanze microangiopatiche (retinopatia, nefropatia e neuropatia diabetica). Si considera che con il buon controllo, mantenuto sin dalla diagnosi, si riescono a ridurre anche le complicanze macroangiopatiche (patologie vascolari coronariche, carotidee, cerebrali, arteriose periferiche). Pertanto l’algoritmo propone tale obiettivo per la maggior parte dei pazienti adulti con

**Figura 1**  
Suddivisione in 3 sezioni dell’algoritmo decisionale per la terapia del diabete mellito tipo 2 [1]



**Figura 2**  
Albero decisionale dicotomico per l’individuazione del target glicemico personalizzato [1]



T2DM senza comorbidità macrovascolari, senza deficit cognitivi, né disagio sociale o non autosufficienti, non disabili e senza elementi di fragilità. Soggetti più giovani, con diagnosi recente di T2DM, basso rischio di ipoglicemie e assenza di patologie cardiovascolari potrebbero avere come obiettivo una HbA1c <6,5% (48 mmol/mol), mentre livelli di HbA1c meno stringenti (ad esempio <8%), unitamente all'obiettivo essenziale di evitare le ipoglicemie, sono consigliati nei pazienti più anziani, fragili e con malattia avanzata o complicata. Viene infine precisato che il target glicemico, oltre a differenziarsi a seconda dei pazienti, deve essere riconsiderato nel corso del tempo anche nel singolo individuo con T2DM.

## Stile di vita salutare

### L'importanza delle corrette abitudini alimentari e della regolare attività fisica.

La proposta iniziale richiama la necessità di una modifica e del mantenimento di uno stile di vita salutare: si sottolinea che le corrette abitudini alimentari, un regolare esercizio fisico e il controllo del peso corporeo sono alla base dell'approccio terapeutico del T2DM. A questo proposito è possibile scaricare, mediante apposito link, l'opuscolo "La Terapia Medica Nutrizionale nel Diabete Mellito" prodotto dal gruppo di studio ADI-AMD-SID "Nutrizione e Diabete" nell'ambito delle "Raccomandazioni nutrizionali 2013-2014" [2]. Si tratta di un documento completo ed esaustivo che affronta in maniera molto completa le problematiche alimentari, con capitoli dedicati al bilancio energetico, al calcolo del fabbisogno calorico, alla suddivisione in macronutrienti, micronutrienti, fibre, alcol e minerali. Vengono affrontati anche temi specifici (la nutrizione del paziente diabetico in ospedale, le scelte per il diabetico anziano o per pazienti non europei). Sono associate anche interessanti appendici di consultazione (la termogenesi non associabile ad esercizio fisico; l'evoluzione dei consumi alimentari in Italia; la Dieta Mediterranea; la dieta per il diabetico con malattia celiaca; i valori giornalieri di riferimento; gli alimenti "per diabetici" e i nutraceutici; gli effetti delle diete iperproteiche). Viene anche reso disponibile, mediante altro specifico link, il riassunto della posizione congiunta su esercizio fisico e diabete espressa dall'Associazione Americana di Medicina dello Sport e dall'Associazione Americana del Diabete [3]. Questo documento sintetizza i benefici che una attività fisica può apportare al controllo metabolico, ma affronta anche le cautele che devono essere prese in considerazione per pazienti con complicanze croniche evolutive della malattia, fornendo livelli di evidenza secondo gli schemi utilizzati per la stesura di linee guida.

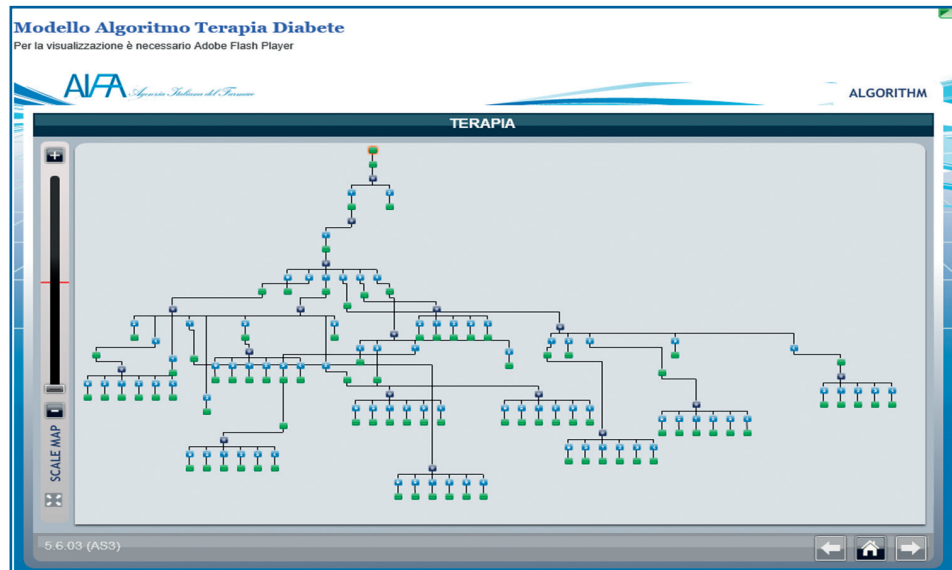
## Le opzioni terapeutiche: gli alberi decisionali

### Come effettuare una scelta terapeutica personalizzata

La scelta di quale terapia intraprendere (**Figura 3**) va quindi orientata alle caratteristiche del paziente con il quale è opportuno condividere la decisione terapeutica, al fine di migliorare il più possibile l'aderenza al trattamento. Infatti, secondo i dati dell'Osservatorio AIFA sull'impiego dei medicinali (OsMed) [4] relativi al periodo gennaio-settembre 2014, il 61,7% dei pazienti italiani affetti da T2DM ha seguito correttamente le terapie assegnate. Le proposte terapeutiche sono sviluppate per pazienti con neo diagnosi e/o non ancora in trattamento farmacologico; tuttavia è possibile utilizzare l'algoritmo anche nel caso di pazienti già in terapia ipoglicemizzante, accedendo direttamente al punto relativo al trattamento in atto. Il passaggio ad ogni step successivo dell'algoritmo è previsto qualora il target desiderato di HbA1c non sia stato raggiunto alla dose massima tollerata della terapia assunta. Ovviamente, il sistema può anche essere percorso al contrario nel caso in cui le mutate condizioni cliniche suggeriscano una riduzione della posologia attuale.

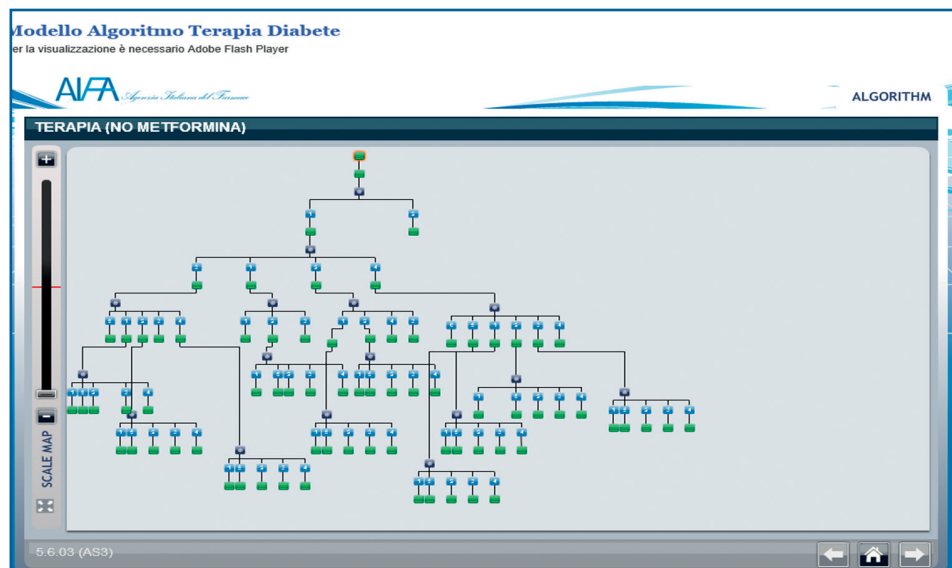
Farmaco di prima scelta è la metformina, indipendentemente dal peso corporeo del paziente, perché presenta ridotto rischio di indurre ipoglicemie, adeguata efficacia nel tempo (*durability*), riconosciuta sicurezza cardiovascolare e basso costo. Qualora non si raggiunga il valore di HbA1c desiderato si forniscono diverse opzioni, ben riassunte in 2 tabelle schematiche [5]. In esse vengono riepilogate le famiglie di farmaci disponibili (sulfoniluree e repaglinide; inibitori DPP-IV; acarbosio; pioglitazone; agonisti GLP-1R; insulina basale) indicandone i vantaggi e gli svantaggi, con riferimento anche al costo diretto. Si sottolinea l'importanza di una personalizzazione della scelta terapeutica in base a eventuali comorbidità, alle caratteristiche cliniche e alle preferenze del paziente, tenendo conto proprio dei vantaggi e degli svantaggi che i singoli farmaci

**Figura 3**  
Albero decisionale complesso per pazienti che utilizzano metformina come farmaco di prima scelta [1]



possono presentare. Con onestà scientifica, si ricordano le problematiche legate alle ipoglicemie, all'insufficienza renale, alla presenza di neuropatia autonoma, al problema del peso corporeo, al grado di scompenso metabolico di partenza. E' presente un link che ricorda le condizioni di rimborsabilità delle incretine. Successivamente, l'algoritmo presenta le varie opzioni di associazione di 3 principi attivi (triplice terapia), permettendo di scaricare (ad ogni diversa pagina) le tabelle di associabilità, con vantaggi, svantaggi e costi. Proponendo la terapia insulinica multi-iniettiva si fa diretto riferimento agli standard italiani per la cura del diabete mellito, elaborati da AMD e SID nel 2014, fornendo il link diretto per la loro consultazione [6]. L'algoritmo, infatti, sottolinea come l'impostazione di regimi complessi di terapia insulinica presupponga l'educazione del paziente alla corretta somministrazione di insulina, alla titolazione del dosaggio e a un automonitoraggio glicemico più strutturato: argomenti che vanno al di là degli obiettivi dell'algoritmo stesso. L'individuazione del trattamento è possibile anche in presenza di pazienti eventualmente intolleranti o che presentino controindicazioni associate all'uso della metformina, il farmaco di scelta per la cura del T2DM (**Figura 4**). Entrando in questa sezione si affronta un complesso albero decisionale che ripropone, all'inizio, l'importanza delle abitudini comportamentali, con disponibilità di scaricare i documenti citati per la precedente sezione [2,3]. Si può ac-

**Figura 4**  
Albero decisionale complesso per pazienti che non utilizzano metformina come farmaco di prima scelta [1]



cedere poi all'opzione della terapia orale (con annessa tabella dei farmaci disponibili ad esclusione, ovviamente, della metformina); quindi, come nella sezione basata sulla metformina come prima scelta, vengono via via proposte le possibili associazioni in duplice e in triplice terapia, con rinvio agli standard AMD-SID per gli schemi insulinici più complessi. È interessante sottolineare come sia possibile accedere ai vari "nodi" dell'algoritmo anche dalla "mappa" dell'algoritmo stesso: il link automatico apre inizialmente un banner che ricorda la pagina a cui è possibile accedere; cliccando sul riferimento prescelto, quindi, si può giungere al livello di percorso ritenuto adatto alla scelta che si intende operare per quel determinato paziente.

## Le nuove linee guida per la cura del diabete dell'American Diabetes Association (ADA)

### Storico passaggio da "raccomandazioni cliniche pratiche" a "standard di cura"

Da quest'anno, la pubblicazione di riferimento per la cura del diabete, a cura dell'ADA, ha cambiato nome, ma continua a riassumere le raccomandazioni cliniche basate sull'evidenza per la miglior cura della malattia diabetica [7]. Nell'introduzione si ricorda che le indicazioni intendono fornire a medici, pazienti, ricercatori e "pagatori" (coloro che concorrono a far fronte alle spese sostenute per la cura del diabete, come enti, assicurazioni o privati) le indicazioni per una adeguata cura della malattia diabetica, gli obiettivi da raggiungere, gli strumenti per valutare la qualità della cura stessa. Gli standard non precludono il giudizio medico e devono essere applicati nel contesto di un sistema clinico d'eccellenza, con aggiustamenti personalizzati in relazione alle preferenze e alle comorbidità del paziente. Sebbene possa essere considerato un singolo documento, è stato suddiviso in 14 sezioni, per meglio sottolineare altrettante aree di particolare interesse. Il capitolo introduttivo è sempre dedicato alle strategie per migliorare la qualità di cura del diabete, sottolineando la centralità del paziente, la cronicità della malattia, la necessità di sviluppare politiche di supporto attivo per migliorare la qualità di vita dei soggetti con diabete. Il capitolo della classificazione del diabete registra il diabete mellito tipo 1 (T1DM) dovuto a distruzione delle beta-cellule pancreatiche; il T2DM (legato a un progressivo difetto della secrezione di insulina, sulla base di una resistenza all'azione dell'insulina stessa); il diabete gestazionale (GDM); altri tipo di diabete, come il MODY (*maturity-onset diabetes of the young*); oppure le forme legate a malattie del pancreas esocrino (es.: fibrosi cistica) o causate da farmaci (es.: terapie anti-retrovirali per HIV). Si conferma la possibilità di giungere alla diagnosi basandosi sul valore di HbA1c o della glicemia basale (FPG, *fasting plasma glucose*), così come della glicemia dopo 2 ore da una curva da carico orale di glucosio 75 gr. (OGTT, *oral glucose tolerance test*). Si pone sempre attenzione sulle varie categorie di persone "asintomatiche" a rischio di sviluppare diabete (come i soggetti sedentari, sovrappeso, con familiarità o appartenenti a etnie ad elevato rischio), senza dimenticare le donne che hanno avuto un bimbo macrosomico o con GDM, i soggetti ipertesi, dislipidemiche, con valori di HbA1c compresi fra 5,7 e 6,4% o con glicemie non rientranti nella norma (IFG, *impaired fasting glucose*; IGT, *impaired glucose tolerance*). Si sottolinea però che, trattandosi di variabili biologiche, il rischio è continuo. Già in questa sezione si pone l'accento sul GDM, sull'importanza di effettuare una appropriata valutazione delle gestanti, senza dimenticare di sottoporre a controllo anche le donne con GDM dopo 6-12 settimane dal parto per un eventuale T2DM persistente. Relativamente al T1DM si rammenta la possibilità di coesistenza di altre patologie autoimmuni (celiachia, disfunzioni tiroidee). La valutazione medica iniziale del soggetto portatore di diabete mellito deve essere completa ed esaustiva, portando a classificare il diabete stesso, a riconoscere eventuali complicanze, a trattare adeguatamente il diabete e le altre co-patologie o altri fattori di rischio. L'anamnesi, la visita clinica completa, gli esami di laboratorio, l'accesso a consulenti esterni: tutto deve essere orientato alla miglior comprensione della malattia per giungere al trattamento più appropriato.

### Educazione, corretta alimentazione, attività fisica

#### I pilastri della terapia

Fondamentali per la cura del paziente sono le indicazioni per un corretto stile di vita: queste proposte sono richiamate più volte, in varie sezioni degli "Standard", proprio per sottolinearne la centralità e la necessità che il paziente collabori attivamente alla propria cura. Quest'anno il capitolo dell'attività fisica è stato ulteriormente rivisto, ag-

giungendo la raccomandazione di limitare il tempo in cui si rimane seduti: in caso di sedentarietà che supera i 90 minuti, ci si deve alzare per fare movimento. Nell'ambito dell'educazione, poi, trova un ruolo particolare l'automonitoraggio (DSME, *diabetes self-management education*) e la terapia medica nutrizionale (MNT, *medical nutrition therapy*). Per quest'ultima, non esiste una regola valida per tutti, ma è necessario un approccio individualizzato. Oltre a questi argomenti, si pone enfasi alla cessazione del fumo, all'attenzione allo stato psicosociale del paziente e ad un corretto programma di immunizzazione vaccinale. Per prevenire o ritardare l'insorgenza del diabete tipo 2 vengono sottolineate le possibilità offerte dalle modificazioni dello stile di vita e dalla terapia farmacologica. Tra i medicinali che hanno dimostrato efficacia sono ricordati la metformina, gli inibitori dell' $\alpha$ -glucosidasi, l'orlistat e i tiazolidinedioni.

**Obiettivi di glicemia e HbA1c**

**Efficacia con ragionevole prudenza**

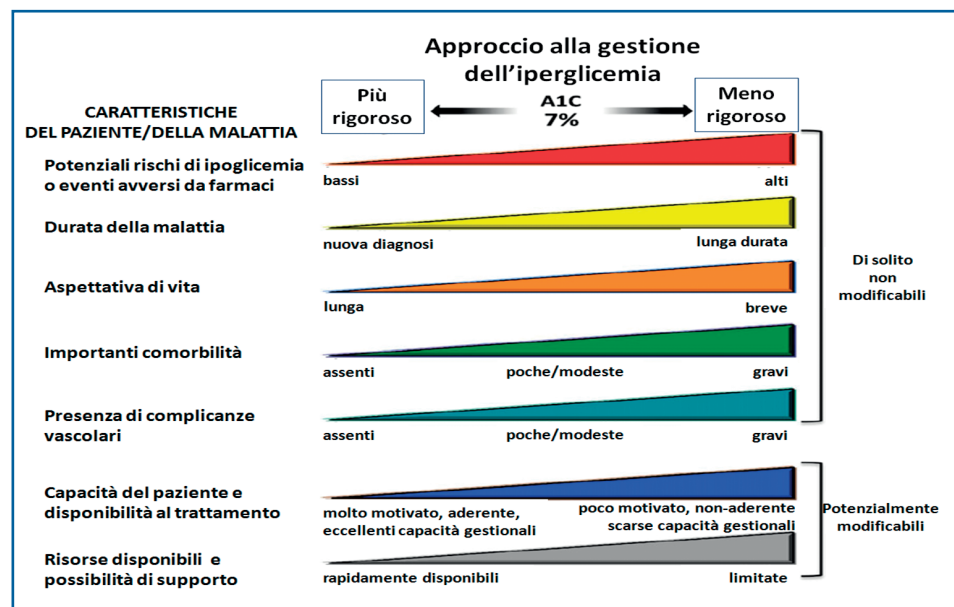
I nuovi target per le glicemie prima dei pasti sono stati portati a 80-130 mg/dL (rispetto ai precedenti 70-130 mg/dL) per non rischiare eccessiva aggressività terapeutica e per meglio adeguarsi ai corrispettivi livelli di HbA1c consigliati. I valori massimi di glicemia post-prandiale ottimali non dovrebbero superare i 180 mg/dL (utilizzando l'automonitoraggio capillare). È dimostrato che un valore di HbA1c inferiore al 7% (53 mmol/mol) è in grado di ridurre le complicanze microvascolari del diabete. Se tale compenso è ottenuto subito dopo la diagnosi, si possono ottenere riduzioni anche delle complicanze macrovascolari nel tempo. Obiettivi più rigorosi (HbA1c <6,5%) possono essere suggeriti a pazienti selezionati che non rischiano ipoglicemie o eventi avversi dal trattamento. Tali soggetti, ad esempio, possono essere coloro con diabete T2DM di breve durata trattati con modificazioni dello stile di vita o solo con metformina, chi ha una lunga aspettativa di vita, chi non ha malattie cardiovascolari. Livelli di HbA1c maggiori (>8%) possono essere appropriati per pazienti con storia di ipoglicemia grave, con limitata aspettativa di vita, con complicanze micro- o macrovascolari avanzate, con comorbilità o con diabete di lunga durata per cui, in generale, gli obiettivi di un miglior controllo sono difficili da ottenere nonostante adeguata educazione sanitaria, automonitoraggio glicemico domiciliare e dosi efficaci di molteplici agenti ipoglicemizzanti (compresa l'insulina) (Figura 5) [8].

**La terapia del diabete**

**Un approccio progressivo per un controllo ottimale**

La sezione 7 degli standard è tutta dedicata alla terapia sia per il T1DM, che per il T2DM: traspare una diffusa "ragionevolezza" propositiva, volta al raggiungimento delle migliori condizioni senza, però, rischiare ipoglicemie o eventi avversi da farmaci. Per il T1DM si fa ovvio riferimento alla indicazione che la maggior parte di questi

**Figura 5**  
Approccio alla gestione dell'iperglicemia, con indicazione dei target più o meno rigorosi di HbA1c in relazione alle caratteristiche dei pazienti e alle condizioni cliniche complessive. Modificata da Inzucchi et al. [8]



pazienti dovrebbe essere curata con multiple iniezioni di insulina (MDI, *multiple-dose insulin*), cioè 3-4 iniezioni giornaliere di insulina prandiale e basale, lasciando l'opzione della terapia insulinica sottocutanea continua mediante microinfusore (CSII, *continuous subcutaneous insulin infusion*) a casi selezionati. Si ricorda che la maggior parte di questi pazienti dovrebbero essere educati a gestire la dose di insulina ai pasti in relazione alla glicemia pre-prandiale e al contenuto di carboidrati presenti nelle pietanze, considerando anche l'attività fisica programmata. Si rammenta anche che l'utilizzo di analoghi rapidi dell'insulina umana può ridurre il rischio di ipoglicemia. Oltre alle insuline, peraltro, si citano anche altri farmaci (alcuni non presenti sul mercato italiano), ad esempio la pramlintide, un analogo dell'amilina, che è in grado di ritardare lo svuotamento gastrico (aumentando il senso di sazietà), riducendo anche la secrezione pancreatica del glucagone. Peraltro tale farmaco è iniettivo e implica una ulteriore puntura in soggetti che già devono somministrarsi 3-4 dosi giornaliere di insulina. Oppure si sottolinea come l'aggiunta di metformina potrebbe ridurre il fabbisogno insulinico, migliorando il compenso metabolico, in soggetti sovrappeso o obesi con T1DM e scarso controllo glicemico. Per il T2DM viene proposto l'algoritmo del "Position statement" della stessa ADA e della consorella società europea EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) [8]: così come per l'algoritmo AIFA, si pone l'accento sull'importanza di un approccio centrato sul paziente, considerando anche le sue preferenze, i costi dei farmaci, i potenziali effetti collaterali dei farmaci (specialmente per il rischio di ipoglicemia e di aumento del peso corporeo). La **Figura 6** riassume la progressione del trattamento (da mono, a duplice, a triplice terapia, sino a schemi che prevedono farmaci iniettabili in combinazione). Anche in questo caso il farmaco di scelta, qualora i cambiamenti dello stile di vita non portassero a un adeguato controllo dell'HbA1c, è la metformina. Se non tollerata, si passa alle proposte successive che sono considerate nel livello della "duplice terapia": la scelta tra le varie classi di farmaci proposta e concordata con il paziente si deve basare su efficacia, rischio di ipoglicemia, aumento potenziale del peso corporeo, effetti collaterali, costi. Rispetto alla proposta italiana troviamo già inserita la categoria degli inibitori del riassorbimento tubulare prossimale del glucosio (SGLT2, *sodium-glucose cotransporter 2*) di recente inserimento nel prontuario farmaceutico italiano. Da sottolineare che non tutte le associazioni tra le varie classi previste dall'algoritmo ADA-EASD sono rimborsabili, secondo le recenti note che AIFA ha destinato alla prescrivibilità dei farmaci per il controllo del T2DM. Un altro punto da evidenziare è la proposta della terapia chirurgica bariatrica per soggetti adulti con T2DM e BMI >35 kg/m<sup>2</sup>, specialmente se sono associate comorbidità e se si riscontrano difficoltà a raggiungere un buon controllo metabolico con un adeguato stile di vita e la politerapia farmacologica.

## Malattia cardiovascolare

### Una attenta gestione dei vari fattori di rischio.

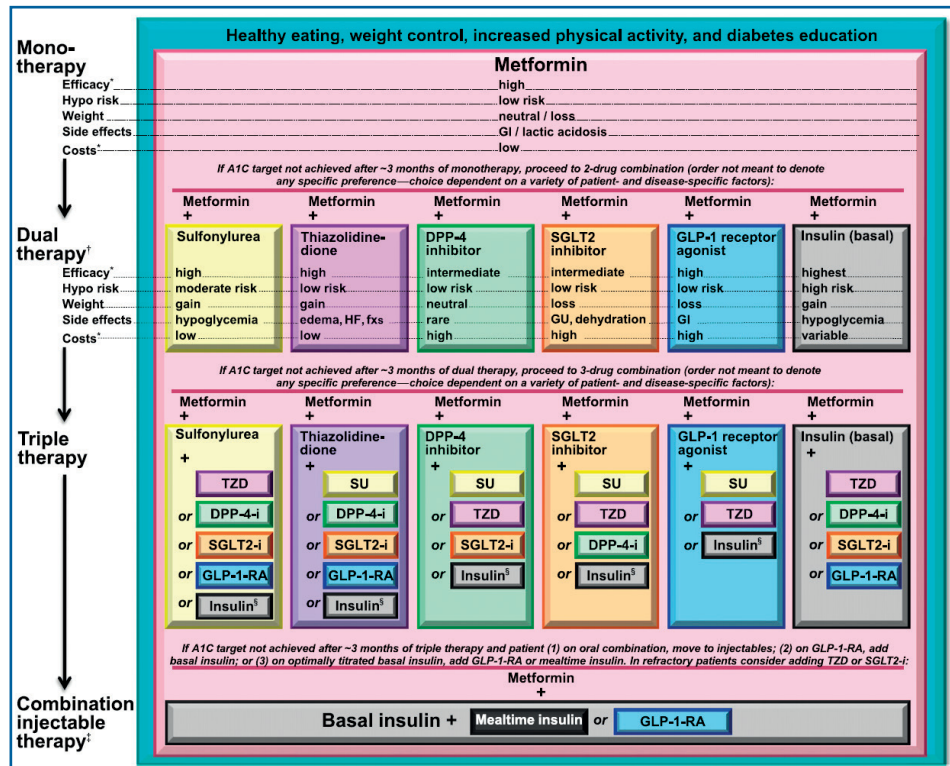
La sezione 8 degli Standard ADA è completamente dedicata al controllo e alla terapia dei vari fattori di rischio cardiovascolari (CV). Si propone una breve selezione degli argomenti innovativi o più interessanti e controversi.

#### Pressione Arteriosa

Rispetto alle indicazioni degli anni precedenti, l'obiettivo terapeutico per la pressione arteriosa (PA) diastolica è stato portato da 80 a 90 mmHg, in relazione alle evidenze dei più recenti studi clinici randomizzati, pur se livelli inferiori possono essere ragionevoli in particolari individui.

Si pone l'accento sulla necessità di misurare la PA ad ogni visita, confermando eventuali valori elevati in almeno una successiva occasione. Obiettivo della PA sistolica rimane 140 mmHg, con livelli inferiori (130 mmHg) in particolari categorie di pazienti (come i soggetti più giovani) purché non vi siano rischi o effetti indesiderati da farmaci ipotensivi. Sempre indispensabile iniziare con un approccio comportamentale, come la dieta DASH (*dietary approaches to stop hypertension*), la riduzione dell'apporto di alcol, l'aumento dell'attività fisica quotidiana. La terapia farmacologica dovrebbe comprendere un farmaco attivo sul sistema Renina-Angiotensina (ACE-inibitori o sartani). Scelte farmacologiche più complesse, peraltro, sono spesso necessarie per ottenere soddisfacenti risultati.

**Figura 6**  
Raccomandazioni per la  
terapia anti-iperglicemica  
nel diabete mellito tipo 2.  
*Modificata da Inzucchi et al.*  
[8]



L'ordine di elencazione dei farmaci è determinato dalla disponibilità storica e dalla via di somministrazione, con sostanze iniettabili a destra; ciò non denota alcuna specifica preferenza. La potenziale sequela di associazione è indicata a sinistra, dall'alto al basso, ma sono possibili anche movimenti in linea orizzontale, in relazione alle condizioni cliniche.

DPP-4-i: inibitori DPP-4; fxs: fratture; GI: gastrointestinali; GLP-1-RA: agonisti recettoriali del GLP-1; GU: genitourinari; HF: scompenso di cuore; Hypo: ipoglicemia; SGLT2-i: inibitori SGLT2; SU: sulfonilurea; TZD: tiazolidinedione.

\*Vedasi riferimento bibliografico 7 per la descrizione dell'efficacia delle varie classi di farmaci.

†Considerare di partire già da questo livello se HbA1c  $\geq 9\%$ .

‡Considerare di iniziare a questo livello se la glicemia è  $\geq 300$ – $350$  mg/dL (16.7–19.4 mmol/L) e/o HbA1c  $\geq 10$ – $12\%$ , specialmente in pazienti sintomatici o con manifestazioni cataboliche, nel qual caso l'insulinizzazione (basale e pre-prandiale) è da considerare la scelta preferibile.

§Solitamente insulina basale (NPH, glargine, detemir, degludec).

### Dislipidemia

Anche qui vi sono novità in relazione alla pubblicazione delle recenti linee guida delle Società Americane dei Cardiologi (ACC, *American College of Cardiology*; AHA, *American Heart Association*) [9]. Le raccomandazioni per instaurare la terapia con statine sono ora guidate prevalentemente dallo stato del rischio CV globale, più che dal livello di LDL-colesterolemia. Uno screening del profilo lipidico è consigliabile alla diagnosi del diabete e/o all'età di 40 anni, ripetendo l'esame periodicamente. I trattamenti di combinazione (statina con fibrati, o con niacina, o con ezetimibe oppure con sequestranti degli acidi biliari) non hanno dimostrato benefici CV addizionali e non sono generalmente raccomandati. Solo la severa ipertrigliceridemia merita un trattamento aggressivo con fibrati o acidi grassi polinsaturi (al fine di evitare pancreatiti acute). Si rammenta, poi, la controindicazione dell'utilizzo di statine in gravidanza. Infine, si ammette il rischio relativo di aumentata incidenza di diabete con l'utilizzo di statine, specie ad elevata potenza, ma il beneficio CV che ottiene il paziente è ben maggiore rispetto all'incremento del valore di glicemia.

### Antiaggreganti piastrinici

Si raccomanda di considerare la terapia con aspirina (75-162mg/die) come strategia di prevenzione primaria per soggetti con T1DM o T2DM ad aumentato rischio CV ( $>10\%$  a 10 anni): in questo gruppo sono spesso inclusi uomini  $>50$  anni o donne  $>60$  anni che hanno almeno un altro fattori di rischio (familiarità per malattia CV, ipertensione arteriosa, fumo, dislipidemia, albuminuria). Per soggetti a basso rischio



non è raccomandato l'utilizzo di aspirina per i potenziali rischi di sanguinamento gastrointestinale.

#### Coronaropatia

Non viene raccomandato lo screening routinario dei pazienti asintomatici perché non è stato dimostrato un ulteriore miglioramento, a patto che tutti i fattori di rischio CV vengano adeguatamente trattati. Soggetti candidabili a accertamenti cardiaci più invasivi possono essere coloro con sintomi cardiaci tipici o atipici e pazienti con anomalie al tracciato ECG a riposo.

### **Complicanze microvascolari, cura del piede e anziani con diabete**

#### ***Una grande attenzione alla condizione "micro" e all'età avanzata.***

La diagnosi precoce e il trattamento delle complicanze microvascolari (nefropatia, retinopatia e neuropatia) meritano un commento ben più esaustivo, che va oltre gli obiettivi della presente trattazione. Si sottolinea l'enfasi destinata alla prevenzione del piede diabetico. Tutti i pazienti devono essere sottoposti a visita clinica per rilevare deformità, alterazioni dell'appoggio; bisogna sempre chiedere se c'è una storia di pregresse lesioni ulcerative per suggerire le strategie più adeguate per evitare ulteriori lesioni. Simile attenzione viene dedicata alla complessità del mondo dell'anziano con diabete, sottolineando l'importanza di una valutazione complessiva multidimensionale, sia per quanto riguarda la comprensione dello stato della malattia diabetica, sia per quanto relativo alle scelte terapeutiche più appropriate.

### **Età evolutiva e gravidanza**

#### ***Una particolare attenzione per pazienti particolari.***

Gli Standard 2015 suggeriscono un livello obiettivo di HbA1c di 7,5% per i giovani pazienti (ragazzi e adolescenti) in considerazione delle nuove evidenze cliniche e del rapporto rischio-beneficio, pur se una "individualizzazione" del target è sempre incoraggiata. Per raggiungere questo valore, la glicemia basale dovrebbe mantenersi tra 90 e 130 mg/dL, con valori prima e durante la notte oscillanti fra 90 e 150 mg/dL. Le glicemie post-prandiali dovrebbero essere misurate se si percepisce una discordanza tra le prove glicemiche effettuate e il livello di HbA1c, permettendo di "tarare" meglio i boli di insulina prandiale in coloro trattati con schema "basal-bolus". Si forniscono anche indicazioni per l'opportunità di effettuare lo screening delle complicanze croniche, avendo sempre presente l'aspetto psico-sociale e lo stress familiare, quali potenziali fattori che possono avere un impatto importante nella gestione del diabete: se necessario, fare riferimento a uno specialista psicologo, abituato alla gestione dei conflitti connessi alla malattia diabetica. E' comunque importante incoraggiare il coinvolgimento del nucleo familiare nella gestione del diabete per ragazzi e adolescenti, considerando che una "transizione" troppo precoce (assunzione di responsabilità nella gestione della malattia direttamente da parte del giovane paziente) potrebbe tradursi in una ridotta aderenza alla cura, con peggioramento del controllo metabolico. Come anticipato precedentemente, per dare risalto all'importanza della gestione del diabete in gravidanza, è stata aggiunta una apposita sezione che comprende anche raccomandazioni e consigli per il periodo pre-concezionale, l'utilizzo di farmaci adeguati, gli obiettivi glicemici e di monitoraggio.

### **Cura del diabete in ospedale e in residenze sanitarie**

#### ***Importanza del coinvolgimento del team diabetologico.***

Sezione densa di raccomandazioni e consigli per la corretta gestione dei pazienti durante ricoveri ospedalieri o degenze in ambienti protetti: importante che la diagnosi del diabete sia ben visibile nella documentazione clinica e che il programma terapeutico sia ben strutturato. Ancora una volta si scoraggia l'utilizzo di insulina "al bisogno" secondo le cosiddette "sliding-scale". La terapia insulinica rimane l'unica opzione per pazienti critici, possibilmente con protocolli che prevedano schemi infusionali e algoritmi gestionali, con obiettivi glicemici che non causino né scompenso iperglicemico, ma neppure rischi ipoglicemici. Un range di glicemie tra 140 e 180 mg/dL sembra rappresentare un ragionevole obiettivo, ma target ancor migliori possono essere proposti, a patto che non causino ipoglicemie. In pazienti non critici, si dovrebbero raggiungere glicemie pre-prandiali < 140mg/dL e post-prandiali < 180mg/dL, con obiettivi più ambiziosi in particolari soggetti, ma sempre a patto che non si rischino ipoglicemie. Per far ciò, un regime "basal-bolus" (con possibili ulteriori correzioni) può

essere considerato ottimale. In ogni reparto dovrebbe essere facilmente applicabile il protocollo per la gestione delle ipoglicemie, sia per la loro prevenzione, per il loro riconoscimento e l'adeguata terapia. Ogni eventuale "ipo" deve essere documentata in cartella. L'esecuzione dell'HbA1C dovrebbe essere considerata se non sono disponibili valori nei precedenti tre mesi o per i pazienti con iperglicemia ospedaliera che non erano noti per diabete mellito, avendo cura di monitorare anche dopo la dimissione l'evoluzione del quadro metabolico.

## Osservazioni personali e conclusioni

Rendiamo il giusto plauso all'iniziativa AIFA, che ha inteso mettere a disposizione di medici e operatori sanitari un algoritmo *web-based* per la gestione del T2DM: proprio la sua realtà informatica, però, deve tradursi in rapidità di aggiornamenti. Al momento della stesura del presente articolo, ad esempio, non risultano ancora modificate le indicazioni terapeutiche (proposte dalla stessa AIFA) per l'associazione tra alcuni agonisti del GLP1R e l'insulina basale, così come non sono stati inseriti i nuovi farmaci SGLT2 inibitori (anch'essi previsti da specifico piano terapeutico AIFA). Tale categoria di farmaci non è neppure presente nelle tabelle schematiche riassuntive delle varie classi di farmaci disponibili per il trattamento del T2DM [5]. Il clinico attento a proporre la miglior terapia "personalizzata" per il proprio paziente viene così a trovarsi nell'imbarazzo decisionale o, quanto meno, avverte una limitazione di scelte prescrittive che la stessa AIFA ha contribuito a superare. Auspichiamo, quindi, che venga rapidamente accolto l'invito al costante adeguamento dell'algoritmo, perché possa indicare "in tempo reale" la miglior scelta personalizzata di terapia, secondo criteri di scientificità e di appropriatezza. Relativamente agli Standard ADA, si conferma come l'aggiornamento annuale delle raccomandazioni sia una scelta vincente: in tal modo si ha la possibilità di mantenere una costante revisione della letteratura scientifica e dei risultati che i nuovi studi clinici apportano alle conoscenze della comunità scientifica. Anche per il 2015, gli Standard americani rappresentano un insostituibile punto di riferimento per la comunità diabetologica internazionale.

## Bibliografia

- [1] <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modello-algoritmo-terapia-diabete> Ultimo accesso il 3 maggio 2015.
- [2] ADI-AMD-SID. La Terapia Medica Nutrizionale nel Diabete Mellito. Raccomandazioni nutrizionali 2013-2014. <http://www.siditalia.it/component/jdownloads/send/112-diabete-e-promozione-stili-di-vita/1402-la-terapia-medica-nutrizionale-nel-diabete-mellito-2013-2014> Ultimo accesso il 3 maggio 2015.
- [3] Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B et al. Exercise and Type 2 Diabetes. The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care* 2010; 33:2692-6.
- [4] L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed (gennaio - settembre 2014). <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/rapporti-osmed-luso-dei-farmaci-italia> Ultimo accesso il 3 maggio 2015.
- [5] [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/ALG\\_DIABETE\\_20150119/content/globalassests/documents/nodo%2012\\_09012015125628871\\_.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/ALG_DIABETE_20150119/content/globalassests/documents/nodo%2012_09012015125628871_.pdf) Ultimo accesso il 3 maggio 2015.
- [6] Standard italiani per la cura del diabete mellito SID-AMD 2014 <http://www.standarditaliani.it/> Ultimo accesso il 3 maggio 2015.
- [7] Standards of Medical Care in Diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015; 38(Supplement 1):S1-S93.
- [8] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38:140-149.
- [9] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2889-934.