

GLI STANDARD ITALIANI 2018 PER LA TERAPIA DEL DIABETE MELLITO

The 2018 Italian Standards for the treatment of diabetes mellitus

Basilio Pintaudi

SSD Diabetologia, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Keywords

Standard of care
Flexible glycemetic targets
Treatment algorithm
Insulin pumps
Glucose sensors

Abstract

Diabetes mellitus is a pathology with a high prevalence and incidence. Given the risk of mortality and disease-related complications it is essential to act effectively in a preventive and therapeutic sense through the application of common guidelines. The Italian Standards for the treatment of diabetes mellitus are the reference document for diabetes in Italy. It is elaborated by the two main national scientific societies of diabetology (Italian Society of Diabetology, SID and Association of Diabetologists, AMD). The last version of the document (2018) has several news. The glycemetic targets must be differentiated according to the type of patient, taking into consideration the clinical aspects, the social and personal context of the patient, and they must be flexible according to the drug therapy adopted. There are new (e.g. implantable, flash) and more accurate glucose sensors, the use of which can be not only complementary but also substitutive to that of glycemetic self-monitoring. Glucose sensors should be used in pregnancies of women with pre-gestational diabetes because of maternal clinical benefits and neonatal outcomes improvement. Modern insulin pumps, especially if associated with glycemetic sensors, have more evolved characteristics that lead to an increasingly automated insulin therapy. Anti-influenza, anti-pneumococcal, anti-measles-mumps-rubella, meningococcal and herpes zoster vaccines are recommended for patients with diabetes. PCSK9 inhibitors may be used in individuals with high cardiovascular risk profiles where statins are not sufficient to achieve the therapeutic goal or in patients with statin intolerance. The new algorithm for the pharmacological treatment of type 2 diabetes mellitus in considering the choice of the drug to be associated with metformin when it is not sufficient, takes into account the effectiveness over time on glycemia and glycated hemoglobin, possible other drug-related favorable effects (with particular reference to those on cardiovascular risk), subjective tolerability, safety and sustainability.

Introduzione

Il diabete mellito è una patologia ad alta prevalenza e incidenza. Considerato il rischio di mortalità e complicanze legate alla malattia è indispensabile intervenire efficacemente in senso preventivo e terapeutico mediante l'applicazione di linee di indirizzo comuni.

Secondo le più recenti stime epidemiologiche, nel 2017 in tutto il mondo circa 425 milioni di adulti con età compresa tra 20 e 79 anni erano affetti da diabete mellito [1]. Entro il 2045 questo numero è destinato a salire vertiginosamente fino a raggiungere i 629 milioni di soggetti affetti dalla malattia. La proporzione di soggetti con diabete mellito di tipo 2 (DM2) sta complessivamente aumentando nella maggior parte dei Paesi. Tuttavia nel 50% dei casi il diabete non è ancora adeguatamente diagnosticato. Cosa ancora più preoccupante, circa 352 milioni di persone sono a rischio di sviluppare il DM2 [1]. Per tale motivo il diabete rappresenta secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità un rilevante problema di salute pubblica. In Italia, la diffusione del diabete risulta quasi raddoppiata in trent'anni (dal 2,9% della popolazione nel 1980 al 5,3% nel 2016). Tale incremento è dovuto sia all'invecchiamento della popolazione sia ad altri fattori, tra cui l'anticipazione delle diagnosi (che porta in evidenza casi prima sconosciuti) e l'aumento della sopravvivenza dei malati di diabete, grazie a miglioramenti delle terapie e della qualità dell'assistenza. I dati ARNO 2017 mostrano una prevalenza complessiva del diabete che si attesta ragionevolmente intorno all'8%.

Corrispondenza: Basilio Pintaudi, SSD Diabetologia, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda 20162 Milano. E-mail: basilio.pintaudi@ospedaleniguarda.it

Estrapolando il dato all'Italia si tratta di circa 4 milioni di casi noti e circa 1 milione di casi misconosciuti [2].

La malattia risulta fortemente determinante nell'influire sulla mortalità totale e sulle malattie cardiovascolari, renali, degli occhi e degli arti inferiori. Il 15% delle persone con diabete soffre di coronaropatia, il 22% di retinopatia che può causare cecità, il 38% ha insufficienza renale (micro-macro albuminuria e/o ridotto tasso di filtrazione glomerulare) che può portare alla dialisi e il 3% ha problemi agli arti inferiori che possono portare all'amputazione.

Considerato dunque il peso personale e sociale della malattia è indispensabile intervenire in senso preventivo nei confronti del suo sviluppo e in senso adeguatamente efficace nei confronti del suo trattamento. Per tali ragioni esistono degli indirizzi comuni cui devono rifarsi tutti gli operatori sanitari coinvolti nel processo di cura e tutte le persone coinvolte a vario titolo nella gestione della malattia.

Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito: contestualizzazione

Gli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito rappresentano il documento di riferimento per il diabete in Italia. Elaborati dalle due principali Società scientifiche nazionali di diabetologia (Società Italiana di Diabetologia, SID, e Associazione Medici Diabetologi, AMD) sono giunti nel 2018, dopo 10 anni di storia, alla loro quinta edizione. Questo importante documento, oltre a contenere gli elementi necessari a guidare la gestione clinica del diabete da parte degli operatori sanitari, costituisce un prezioso riferimento per decisori politici, tecnici, ricercatori e persone affette dalla patologia. Gli Standard contengono diversi capitoli, suddivisi per area tematica, e forniscono indicazioni su come procedere a screening, diagnosi, terapia e follow-up delle varie forme di diabete. Tutte le informazioni, derivanti da attenta revisione sistematica della letteratura, vengono tradotte in raccomandazioni. Il livello delle prove scientifiche alla base di ogni raccomandazione viene classificato secondo quanto previsto dal Sistema nazionale delle linee-guida, che stabilisce per ogni raccomandazione un livello di prova ed una forza (**Tabella 1**).

Tabella 1 Livelli di prova e forza delle raccomandazioni

Livelli di prova	Forza delle raccomandazioni
I Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati	A L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato	B Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
III Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi	C Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
IV Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi	D L'esecuzione della procedura non è raccomandata
V Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo	E Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura
VI Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee-guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee-guida	

Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito: edizione 2018

La versione 2018 degli Standard di Cura [3] racchiude tutte le recenti novità introdotte in ambito diabetologico. Dalla precedente edizione, risalente al 2016, si sono registrate importanti variazioni ed innovazioni in diversi ambiti. Rimodulazione degli obiettivi glicemici, benefici derivanti dall'impiego di *device* sempre più tecnologici, focus su vaccinazioni, terapia ipocolesterolemizzante e nuovo algoritmo di terapia farmacologica del diabete tipo 2 sono solo alcune delle principali novità.

Target glicemici flessibili

I target glicemici devono essere differenziati a seconda della tipologia di paziente, tenendo in considerazione gli aspetti clinici, il contesto sociale e personale del paziente e potendo essere flessibili rispetto alla terapia farmacologica adottata.

L'obiettivo di cura prevede da sempre il raggiungimento di target glicemici ben definiti, poiché il superamento di tali target si associa ad un maggiore rischio di insorgenza di complicanze, acute o croniche, legate al diabete. I target devono tuttavia essere differenziati a seconda della tipologia di paziente, tenendo in considerazione sia gli aspetti clinici, che il contesto sociale e personale del paziente. In particolare, nel caso del diabete di tipo 2, la novità degli Standard 2018 consiste nel declinare l'obiettivo di emoglobina glicata (il principale parametro metabolico, espressione dell'andamento glicemico degli ultimi tre mesi) da raggiungere, anche a seconda della terapia farmacologica adottata. Così, laddove si preveda l'impiego di farmaci in grado di determinare ipoglicemia, come insulina, sulfaniluree o glinidi, vi è indicazione a mantenere l'obiettivo di emoglobina glicata da raggiungere a livelli più elevati, ovvero tra 6,5-7,5%, fino ad un massimo di 8,0% in alcuni casi particolari (ad esempio pazienti fragili, età molto avanzata). Al contrario, nei casi di diabete non complicato e trattati con farmaci che non determinano ipoglicemia, si potrà puntare a raggiungere un obiettivo di glicata del 6,5% [3].

Diabete e tecnologia: sensori del glucosio

Esistono nuovi (impiantabili, flash) e sempre più accurati sensori per il glucosio il cui utilizzo può essere non solo complementare ma anche sostitutivo a quello dell'automonitoraggio glicemico capillare. I sensori per il glucosio dovrebbero essere utilizzati nelle gravidanze di donne affette da diabete pre-gestazionale e ciò per i vantaggi clinici materni e sugli outcome neonatali.

Il ruolo della tecnologia si conferma vincente nella gestione del diabete anche nella nuova edizione degli Standard di Cura. In particolare, si descrive la crescente diffusione dei nuovi *device* per il monitoraggio in continuo del glucosio e dei microinfusori insulinici, caratterizzati da sistemi sempre più sofisticati di automatizzazione della terapia infusiva, sottolineandone possibili aree di impiego clinico e riportandone i vantaggi sia in termini clinici, di qualità di vita, che di natura economica.

La misurazione della concentrazione di glucosio nel sangue è un elemento essenziale per la gestione della malattia diabetica, perché consente di adeguare la dose dei farmaci ipoglicemizzanti, di monitorare l'efficacia della terapia e di verificare le oscillazioni glicemiche. La disponibilità di strumenti in grado di misurare la concentrazione di glucosio nel liquido interstiziale, attraverso un ago-sensore inserito sottocute, consente di misurare continuamente la concentrazione di glucosio nel fluido interstiziale, inviando i valori registrati a un monitor esterno. I dati derivanti dal monitoraggio in continuo del glucosio (*continuous glucose monitoring*, CGM) possono essere visualizzati retrospettivamente, dopo che il paziente ha indossato il sensore (CGM retrospettivo), oppure in tempo reale, con la visualizzazione immediata del valore di glucosio e dei grafici dell'andamento glicemico delle ultime ore (*real-time* CGM, RT-CGM). L'analisi dei dati del sensore può mettere in luce come l'alimentazione, l'esercizio fisico, i farmaci e lo stile di vita influiscano sui livelli glicemici, mettendo i pazienti nella condizione di prendere decisioni più consapevoli ed acquisire un maggiore senso di fiducia nell'autogestione della terapia.

I dispositivi CGM devono essere calibrati periodicamente con il corrispondente valore di glicemia capillare ottenuto con il *self monitoring of blood glucose* (SMBG). L'uso del CGM è stato finora inteso come aggiuntivo e non sostitutivo del SMBG: un paziente che indossa un sensore CGM deve verificare il valore della glicemia capillare (mediante SMBG) tutte le volte che il valore del glucosio letto dal dispositivo interstiziale sia in rapida variazione, quando sia necessario prendere una decisione terapeutica (ad esempio somministrazione di insulina), quando il valore letto dal sensore non sia corrispondente ai sintomi percepiti (ad esempio ipoglicemia). Recentemente, dopo che lo studio REPLACE-BG ha documentato che l'uso di un dispositivo RT-CGM senza la conferma del SMBG non ha determinato peggioramento dell'HbA1c o aumento del rischio di ipoglicemie [4], ad uno specifico sensore (Dexcom G5) è stata riconosciuta la possibilità di "uso non aggiuntivo" a SMBG [5]. L'evoluzione dei dispositivi e degli algoritmi che questi utilizzano apre quindi uno scenario in cui le misurazioni del glucosio rilevate da questi sensori potranno essere utilizzate per aggiustamenti terapeutici.

Nel complesso, le valutazioni metanalitiche suggeriscono che rispetto al SMBG, il CGM riduce la HbA1c dello 0,3% circa e il tempo speso in iperglicemia [6, 7]. Il CGM in diversi studi ha contribuito a ridurre le ipoglicemie e le iperglicemie facilitando il loro precoce riconoscimento e l'intervento correttivo/preventivo [8-12].

Per quanto riguarda la gravidanza complicata da diabete pre-gestazionale, gli Standard

2018 riportano le innovative indicazioni derivanti dai risultati dello studio CONCEPT che ha evidenziato miglioramento dei parametri metabolici (riduzione dei livelli di HbA1c, del tempo in iperglicemia e della variabilità glicemica, con un aumento del *time in range*) e degli outcome neonatali (riduzione del rischio di macrosomia, di ipoglicemia, di accesso alla terapia intensiva e dei giorni di ospedalizzazione) con l'impiego del RT-CGM [13].

Di recente è stato sviluppato un modello di sensore impiantabile sottocute, basato su una tecnologia a fluorescenza non enzimatica [14], che viene inserito nel sottocutaneo, rimane in sede e comunica con un trasmettitore esterno dotato di allarmi. La metodologia di lettura basata sulla fluorescenza, differente da quella tradizionale enzimatica, permette di ottenere un'accuratezza elevata e stabile anche nell'impiego fino a 180 giorni di utilizzo [15, 16]. Il sistema RT-CGM impiantabile ha dimostrato benefici clinici in termini di riduzione dei valori di HbA1c e di accettabilità da parte del paziente [16, 17].

Le valutazioni di costo-efficacia relativamente all'uso del CGM sono molto limitate, e indicano un rapporto complessivamente favorevole nei pazienti in cui si ottenga una significativa riduzione dell'HbA1c e del rischio di ipoglicemie severe.

Una nuova modalità di monitoraggio del glucosio è il cosiddetto *Flash Glucose Monitoring* (FGM), una rilevazione del glucosio interstiziale *on demand*, cioè a richiesta del paziente. Si tratta di un sistema che utilizza un sensore ad ago inserito sottocute e sostituito ogni 14 giorni, in grado di leggere le concentrazioni di glucosio nel liquido interstiziale. Il sensore FGM attualmente disponibile non necessita di calibrazioni quotidiane su sangue capillare, a differenza dei sensori CGM attualmente in uso, e presenta dati di accuratezza in linea con i sensori disponibili. Si tratta di un dispositivo tuttavia non fornito di allarmi e che non si collega con pompe da infusione di insulina. Dopo che alcuni studi clinici randomizzati hanno analizzato l'efficacia clinica del FGM, evidenziando una riduzione della HbA1c e del tempo trascorso in ipoglicemia [18-20], l'ente regolatorio FDA ha approvato una variante dell'FGM per un utilizzo sostitutivo del SMBG.

Diabete e tecnologia: pompe di infusione insulinica

I moderni sistemi di infusione insulinica, specie se associati ai sensori glicemici, hanno caratteristiche sempre più evolute che portano ad una terapia insulinica sempre più automatizzata.

Nei pazienti con diabete tipo 1 che, per vari motivi, presentino scarso controllo glicemico e/o ipoglicemie ricorrenti, l'uso della terapia con microinfusore (*Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*, CSII) può rappresentare una valida alternativa [21, 22]. L'efficacia della terapia con CSII rispetto alla terapia multi-iniettiva (MDI) è stata confrontata in numerosi studi. Una revisione della letteratura della Cochrane, basata sull'analisi di 23 studi clinici randomizzati, ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA1c (pari a circa 0,3%) e delle ipoglicemie severe nei pazienti in CSII [23]. Un'analisi HTA eseguita in Canada ha mostrato una riduzione statisticamente significativa della variabilità glicemica per i pazienti con diabete tipo 1 che utilizzano la CSII rispetto a quelli che utilizzano MDI [24].

Per quanto riguarda il ruolo della CSII nello sviluppo/progressione delle complicanze croniche del diabete, uno studio osservazionale svedese [25] ha confrontato i pazienti in CSII (circa 2500) con i pazienti in MDI (circa 16.000) in una valutazione longitudinale, tra il 2005 e il 2012 dimostrando che la terapia insulinica mediante microinfusore si associava a minore mortalità coronarica, cardiovascolare e per tutte le cause, in confronto alla terapia MDI, probabilmente grazie alla riduzione dell'ipoglicemia e della variabilità glicemica. L'uso della CSII sembra influenzare positivamente anche lo sviluppo/progressione della microalbuminuria [26], della retinopatia e della neuropatia periferica [27]. Per quanto riguarda la valutazione economica, una revisione della letteratura [28] ha mostrato che la CSII è costo-efficace nei confronti di MDI, grazie alla riduzione della emoglobina glicata e alla più bassa frequenza di ipoglicemie.

Il microinfusore può essere associato o integrato con un dispositivo per il monitoraggio glicemico in continuo (*sensor augmented insulin pump*, SAP). In persone con diabete tipo 1 sia adulte che in età pediatrica, la SAP riduce i livelli di HbA1c molto più della terapia MDI (-0,68%) [29] o la tradizionale CSII (-0,26%) senza aumentare il rischio di ipoglicemia. Rispetto alla MDI il microinfusore integrato al sensore si associa anche

a una riduzione del tempo passato in iperglicemia e a un aumento della soddisfazione per il trattamento [30].

Vi è anche la possibilità di utilizzo di dispositivi SAP con la capacità di sospensione automatica dell'insulina. Esistono due diverse funzioni di sospensione dell'infusione insulinica: la funzione LGS (*low glucose suspend*) e la funzione PLGS (*predictive low glucoses uspend*). La prima funzione sospende la somministrazione basale di insulina in risposta ad un valore basso di glicemia rilevato dal sensore. La funzione PLGS sospende automaticamente l'infusione di insulina, stavolta in previsione di un evento ipoglicemico, ed è in grado di farla ripartire quando i livelli di glicemia raggiungono un livello di sicurezza. Gli studi disponibili mostrano vantaggi in termini di riduzione della frequenza dell'ipoglicemia severa, del tempo trascorso in ipoglicemia [31], dell'ipoglicemia notturna [32] ma anche degli eventi ipoglicemici lievi [33]. Gli studi di costo-efficacia della SAP non sono conclusivi [34].

Diabete e vaccinazioni

Ai pazienti con diabete sono raccomandate le coperture vaccinali anti-influenzale, anti-pneumococcica, anti morbillo-parotite-rosolia, per meningococco ed herpes zoster.

Influenza e polmonite sono malattie infettive comuni e prevenibili, associate ad elevata mortalità e morbilità nelle persone anziane e nei soggetti affetti diabete. I vaccini di cui attualmente disponiamo sono sicuri ed efficaci e possono ridurre notevolmente il rischio delle gravi complicanze di queste malattie. È dunque opportuno raccomandare che i soggetti con diabete si sottopongano alla vaccinazione anti-influenzale annuale e, almeno una volta nella vita, negli adulti, alla vaccinazione anti-pneumococcica, con una singola rivaccinazione per i soggetti con età superiore a 64 anni, che abbiano già effettuato una prima vaccinazione più di 5 anni prima. Le persone con diabete dovrebbero inoltre sottoporsi, anche in età adulta, alla vaccinazione anti morbillo-parotite-rosolia, qualora non risultassero immuni per aver contratto in precedenza queste malattie e anche ad una sola delle tre patologie incluse nel vaccino.

Le persone con diabete tipo 1 sono esposte ad un incrementato rischio di infezione meningococcica invasiva. Pertanto, si raccomanda l'immunizzazione con vaccino anti-meningococco coniugato in tali soggetti. Secondo le evidenze, la presenza di diabete può aumentare il rischio di patologia da *herpes zoster* o aggravarne il quadro sintomatologico; tale vaccinazione andrebbe quindi offerta ai soggetti con diabete oltre che agli anziani [35].

Terapia ipocolesterolemizzante

Gli inibitori della PCSK9 possono essere utilizzati nei soggetti con i profili di rischio cardiovascolare più alti nei quali le statine non sono sufficienti a raggiungere l'obiettivo terapeutico o nei pazienti con intolleranza alle statine.

I nuovi Standard introducono la possibilità di trattamento di particolari forme di ipercolesterolemia mediante l'utilizzo di inibitori di PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin-kexintype 9*). Questi sono anticorpi monoclonali capaci di inibire la funzione di PCSK9, una molecola che impedisce ai recettori del colesterolo LDL (LDLR) di tornare in superficie per smaltire l'eccesso di colesterolo circolante. Sono nuovi e potenti strumenti terapeutici, da poco disponibili in Italia. Vengono somministrati per via sottocutanea a cadenza quindicinale o mensile e sono in grado di ridurre in maniera importante i livelli di colesterolo LDL nei pazienti già sottoposti a trattamento con statina. PCSK9 è una proteina che regola la funzione del recettore LDL, promuovendo la degradazione di LDLR, riducendo la clearance delle LDL con aumento del colesterolo LDL circolante. Il blocco del legame tra PCSK9 e LDLR con anticorpi monoclonali porta ad aumentata espressione del LDLR, aumento della clearance delle LDL e riduzione del colesterolo LDL. Gli studi di fase 3 hanno valutato gli effetti di evolocumab e alirocumab [36, 37] sulla riduzione del colesterolo LDL in pazienti già in terapia statinica con livelli di colesterolo al basale maggiori dell'obiettivo terapeutico di 70 mg/dL rispetto a placebo, osservando riduzioni di circa il 60% in entrambi gli studi. Più recentemente, lo studio clinico FOURIER [38], randomizzato, controllato in doppio cieco, ha coinvolto 27.564 pazienti con malattia cardiovascolare, di cui il 37% affetti da diabete mellito, già in terapia con statina ai dosaggi massimali, che sono stati allocati a trattamento con evolocumab (140 mg ogni 2 settimane oppure 420 mg ogni mese) o placebo. Lo studio ha confermato la capacità di evolocumab di ridurre il colesterolo LDL del 59%, con una significativa riduzione del rischio di occorrenza dell'end point primario cardiovascolare del 15% indipendentemente dal livello di partenza del colesterolo LDL. Gli studi con aliro-

cumab, focalizzati anche sulla specifica popolazione dei pazienti affetti da diabete, hanno mostrato risultati molto positivi [39]. Gli inibitori di PCSK9 possono quindi già attualmente trovare impiego nei soggetti con i profili di rischio cardiovascolare più alti nei quali le statine non sono sufficienti a raggiungere l'obiettivo terapeutico, o nei pazienti con intolleranza alle statine.

Terapia farmacologica del diabete tipo 2

Il nuovo algoritmo per la terapia farmacologica del diabete mellito di tipo 2 nel considerare la scelta del farmaco da associare alla metformina quando questa non è sufficiente, tra le molte opzioni disponibili, tiene conto dell'efficacia nel tempo su glicemia ed emoglobina glicata, di eventuali altri effetti favorevoli (con particolare riferimento a quelli sul rischio cardiovascolare), della tollerabilità soggettiva, della sicurezza e della sostenibilità.

Probabilmente la più importante e significativa novità contenuta negli Standard 2018 è comunque rappresentata dalle indicazioni sulla gestione terapeutica delle persone con diabete mellito di tipo 2. L'approccio classico, declinato anche negli Standard 2016, prevedeva una prima linea di trattamento con metformina e, nei casi di mancata ottimizzazione dei profili glicemici con la sola metformina, la possibilità di associare a questa un altro farmaco ipoglicemizzante (pioglitazone, acarbosio, sulfaniluree, inibitori della DPP-4, agonisti recettoriali del GLP1, glifozine, insulina). Nei casi di ulteriore fallimento terapeutico si poteva ricorrere all'associazione di un terzo farmaco, fino a giungere a schemi insulinici intensificati.

La costruzione innovativa di un algoritmo per la terapia farmacologica, come quello contenuto nella nuova versione degli Standard, nel considerare la scelta del farmaco tra le molte opzioni disponibili ha tenuto conto dell'efficacia nel tempo su glicemia ed emoglobina glicata, di eventuali altri effetti favorevoli (con particolare riferimento a quelli sul rischio cardiovascolare), della tollerabilità soggettiva, della sicurezza e della sostenibilità. La **Tabella 2** riporta la sintesi degli effetti terapeutici delle varie classi di molecole. Per i confronti di efficacia tra molecole diverse, si è fatto riferimento agli studi randomizzati di confronto diretto (testa a testa), essendo la riduzione di emoglobina glicata rispetto al placebo ampiamente condizionata dalle caratteristiche dei pazienti all'arruolamento, che differiscono notevolmente nei trial condotti con le varie molecole.

Tabella 2 Benefici dei farmaci per il diabete di tipo 2.

	Metformina	Acarbosio	GLP-1RA	Glifozine	Gliptine	Pioglitazone	SU/gliptidi	Insulina basale	Insulina basal-bolus
Riduzione HbA1c a breve termine (3-4 mesi)*	+++	+	+++	++	++	+	+++	+++	++++
Riduzione HbA1c a medio termine (1-2 anni)*	++	+	+++	++	++	++	++	+++	++++
Riduzione HbA1c a lungo termine (oltre 2 anni)*	++	+	+++	++	ND	+++	+	+++	++++
Riduzione peso corporeo	+/-	+/-	+++	++	-	-	-	-	-
Riduzione pressione arteriosa	+/-	-	+	++	-	+	-	-	-
Riduzione morbilità e mortalità cardiovascolare**	+/-	+/-	+++ ^a	+++ ^b	-	++	-	-	-

*Derivata da studi di comparazione diretta con altri farmaci attivi. ** A parità di obiettivo glicemico perseguito.

^aPer liraglutide e semaglutide. ^bPer empagliflozin; per canagliflozin limitatamente alla morbilità. ND: dato non disponibile.

Per concessione di "Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2018".

La **Tabella 3** invece riassume la tollerabilità e la sicurezza delle varie classi di farmaci, utilizzando le informazioni derivanti dai trial randomizzati e dagli studi osservazionali. Un elemento fondamentale per la scelta terapeutica è ovviamente rappresentato anche dall'eventuale presenza di controindicazioni all'una o all'altra classe di farmaci. A questo proposito, è particolarmente rilevante l'impatto di una eventuale riduzione della funzione renale; la possibilità di impiegare i vari farmaci non insulinici nei pazienti con insufficienza renale è riassunta nella **Tabella 4**.

Tabella 3 Effetti collaterali e rischi dei farmaci per il diabete di tipo 2.

	Metformina	Acarbosio	GLP1RA	Gliflozine	Gliptine	Pioglitazone	SU/glimidi	Insulina basale	Insulina basal-bolus
Interazioni con altri farmaci	-	-	-	-	-	+	++	-	-
Ipoglicemia	-	-	-	-	-	-	++	+++	+++
Aumento di peso	-	-	-	-	-	++	+	+++	+++
Pancreatiti	-	-	+/-	-	+	-	-	-	-
Fratture ossee	-	-	-	+/- ^a	-	+++	-	-	-
Scompenso cardiaco	-	-	-	-	+/- ^b	++	+	-	-
Disturbi gastrointestinali	++	+++	++	+/-	-	-	-	-	-
Infezioni genitali	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Acidosi lattica	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Chetoacidosi	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Amputazioni minori	-	-	-	+/- ^a	-	-	-	-	-

a Segnalato per canagliflozin. *b* Segnalato per saxagliptin e alogliptin.
Per concessione di "Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2018".

Tabella 4 Terapia non insulinica nel diabete di tipo 2 con insufficienza renale cronica.

eGFR fino a (ml/min* 1,73 m ²)	90	80	70	60	50	40	30	20	15	Dialisi
Metformina	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Acarbosio^a	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso	Rosso	Rosso
Gliptine										
Sitagliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo
Vildagliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo
Saxagliptin ^b	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso
Linagliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Alogliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo
GLP1 agonisti										
Exenatide	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Exenatide LAR	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Liraglutide ^b	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso
Lixisenatide	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso	Rosso	Rosso
Dulaglutide ^b	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso
Sulfoniluree										
Glibenclamide	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Gliclazide	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Glimepiride	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Repaglinide	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Pioglitazone	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso
Gliflozine										
Dapagliflozin	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso
Empagliflozin ^c	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso
Canagliflozin ^c	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso

Verde: utilizzabile senza aggiustamenti di dose. Giallo: utilizzabile con cautela e/o aggiustando le dosi. Rosso: controindicato.
^aUtilizzabile per eGFR fino a 25 ml/min* 1,73 m². ^bUtilizzabile per eGFR fino a 15 ml/min* 1,73 m². ^cIniziare la terapia, senza necessità di aggiustamenti di dosi, se eGFR supera 60 ml/min* 1,73 m²; se, durante la terapia, eGFR scende sotto 45 ml/min* 1,73 m², sospendere il farmaco.
Per concessione di "Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2018".

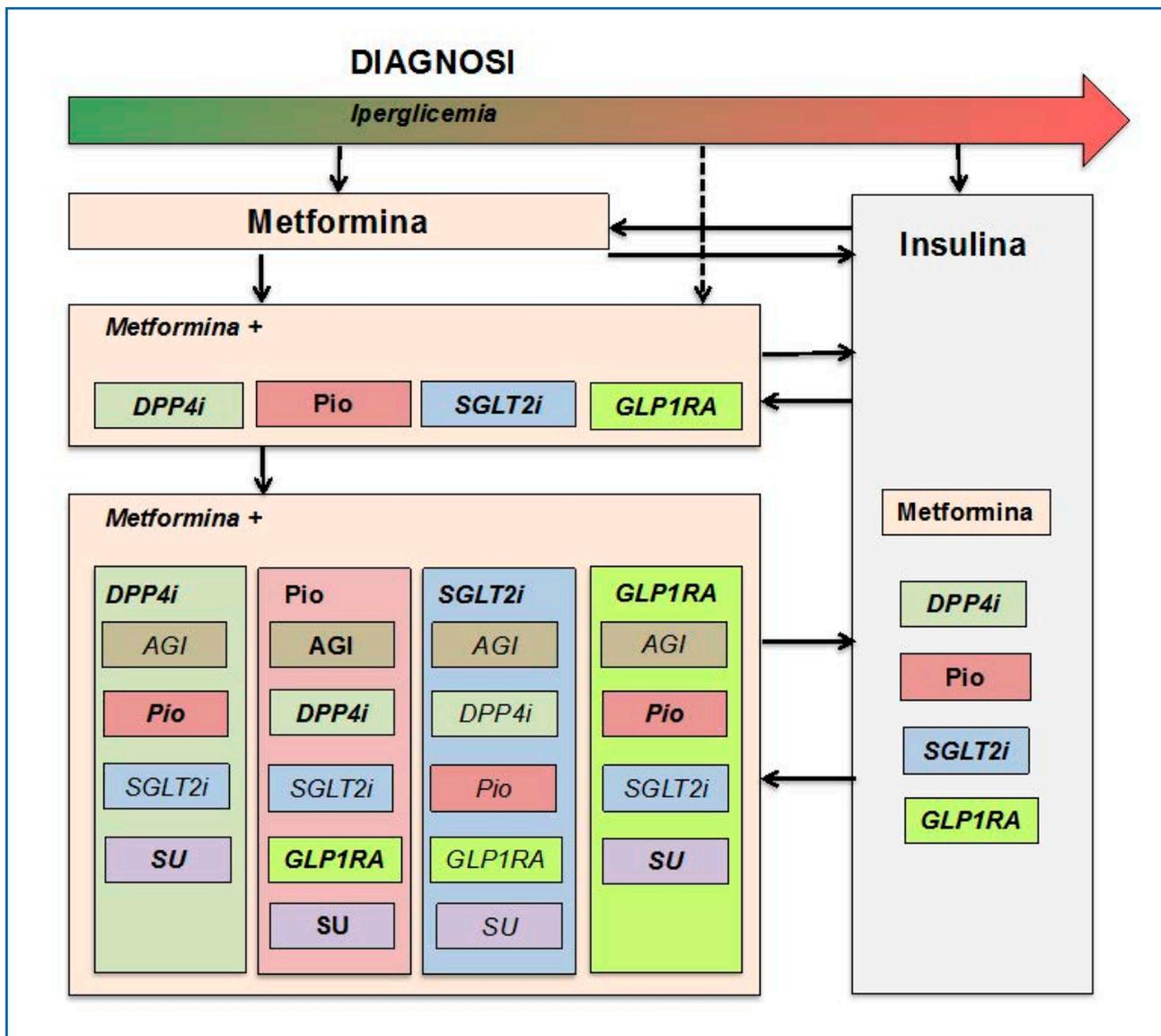


Figura 1 L'algoritmo della terapia farmacologica del diabete di tipo 2.

DPP4i: inibitori della DPP4; Pio: pioglitazone; SGLT2i: inibitori di SGLT2; GLP1RA: agonisti del recettore di GLP-1; AGI: inibitori della alfa-glucosidasi; SU: sulfaniluree o glinidi.

In **Grassetto** le combinazioni prescrivibili senza piano terapeutico in regime di rimborsabilità; in *Grassetto corsivo* le combinazioni prescrivibili in regime di rimborsabilità con piano terapeutico; in *Corsivo* le combinazioni prescrivibili secondo scheda tecnica, ma non rimborsate [secondo disposizioni AIFA aggiornate al 27/04/2018].

Per concessione di "Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2018".

Il farmaco di prima scelta è la metformina, ancora oggi la scelta più conveniente per il paziente con diabete di tipo 2 non ancora trattato farmacologicamente. Si raccomanda di iniziare il trattamento già al momento della diagnosi, indipendentemente dal livello di emoglobina glicata. Può essere preso in considerazione un approccio iniziale con due farmaci quando l'emoglobina glicata è elevata. Vari trial clinici hanno infatti evidenziato che la combinazione della metformina con un altro farmaco quale terapia iniziale è più efficace nella riduzione della glicemia e dell'emoglobina glicata rispetto alla monoterapia con metformina [40, 41]. Qualora si abbia un franco scompenso glicometabolico o siano presenti sintomi specifici del diabete, anche in pazienti non trattati con farmaci è consigliabile iniziare la terapia insulinica [42]. La terapia insulinica è sempre necessaria in caso di chetoacidosi, anche nel diabete di tipo 2, o di sindrome iperosmolare non chetotica.

Il fallimento della metformina rende necessaria l'aggiunta di un secondo farmaco. I nuovi Standard 2018 specificano che le scelte farmacologiche più convenienti da associare alla metformina sono: inibitori del DPP-4, pioglitazone, gliflozine o GLP1 agonisti. La scelta tra questi farmaci deve essere effettuata in base alle caratteristiche dei singoli pazienti, in modo da massimizzare i vantaggi terapeutici e minimizzare i rischi e gli effetti collaterali. Nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari, è raccomandabile l'uso di farmaci dei quali sia dimostrata l'efficacia nella prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari (pioglitazone, empagliflozin, canagliflozin, liraglutide).

I farmaci retrocessi nell'algoritmo 2018 (acarbiosio, glinidi, sulfaniluree) si trovano in questa posizione soprattutto sulla base dei loro possibili effetti collaterali, a dispetto di farmaci "innovativi" molto più sicuri ed efficaci.

Qualora la terapia con due farmaci non sia sufficiente a raggiungere o mantenere un buon compenso glicometabolico, si dovrà aggiungere un terzo farmaco, da scegliere preferibilmente tra quelli utilizzabili in duplice terapia, considerando in casi particolari anche la possibilità di usare sulfaniluree (preferibilmente gliclazide) e glinidi, sempre tenendo conto delle controindicazioni e delle precauzioni d'uso. Uno schema generale delle combinazioni possibili, comprendente anche le norme di rimborsabilità, è riportata nella **Figura 1**.

La terapia insulinica è indispensabile in tutti i casi in cui non si riesce a mantenere un controllo glicemico accettabile con tre farmaci. Lo schema terapeutico (solo insulina basale, solo insulina prandiale, basal-bolus) dovrà essere scelto sulla base delle glicemie domiciliari del paziente. Le associazioni precostituite di insulina basale e agonisti del recettore del GLP-1 (liraglutide + degludec oppure lixisenatide + glargine) possono rappresentare un'alternativa valida alla sola insulina basale.

Conclusioni

Gli Standard di Cura si confermano essere il documento più completo e di riferimento per la diabetologia italiana. Nella loro attualità rinforzano il concetto che l'atto medico deve essere dettato da attenta considerazione delle linee guida o raccomandazioni. Queste ultime infatti, derivando da sistematica revisione della letteratura disponibile, rappresentano la base per la *evidence based medicine*. Gli Standard di Cura riconfermano inoltre il prezioso ruolo svolto dai servizi diabetologici specialistici in Italia. Sempre più evidenze, infatti, mostrano come le popolazioni di pazienti che seguono un percorso di cura, avviato e gestito dallo specialista diabetologo presentino rilevanti benefici in termini di efficacia terapeutica, miglior qualità di vita e riduzione delle complicanze e della mortalità, il tutto traducendosi nella maggiore sostenibilità della spesa sanitaria. È auspicabile che gli Standard trovino la più ampia diffusione possibile e che costituiscano strumento utile alla informazione e soprattutto alla formazione di molte figure professionali coinvolte nel processo di cura delle persone con diabete mellito.

Ringraziamenti

Si ringraziano tutti gli Autori dei capitoli contenuti nella versione 2018 degli Standard di cura SID-AMD.

Bibliografia

- [1] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 8th edn*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. <http://www.diabetesatlas.org>
- [2] ARNO Diabete 2017 disponibile su http://arno.cineca.it/journal/wp-content/uploads/2017/10/Diabete_2017_con-copertina.pdf
- [3] <http://aemmedi.it/standard-di-cura/>
- [4] Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, et al. REPLACE-BG: A Randomized Trial Comparing Continuous Glucose Monitoring With and Without Routine Blood Glucose Monitoring in Well-Controlled Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40: 38-45.
- [5] Food and Drug Administration. Approval Order: Dexcom G5 Mobile Continuous Glucose Monitoring System. P120005. Silver Spring, MD: Department of Health and Human Services, 2016.
- [6] Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ*. 2011; 343: d3805.
- [7] Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012; 157: 336-347.
- [8] Battelino T, Phillip M, Bratina N, et al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34: 795-800.

- [9] Battelino T, Conget I, Olsen B, et al. SWITCH Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomized controlled trial. *Diabetologia*. 2012; 55: 3155-62.
- [10] New JP, Ajjan R, Pfeiffer AF, Freckmann G. Continuous glucose monitoring in people with diabetes: the randomized controlled Glucose Level Awareness in Diabetes Study (GLADIS). *Diabet Med*. 2015; 32: 609-17.
- [11] van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 893-902.
- [12] Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 391: 1367-77.
- [13] Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al. CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicenter international randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 390: 2347-59.
- [14] Mortellaro M, DeHennis A. Performance characterization of an abiotic and fluorescent-based continuous glucose monitoring system in patients with type 1 diabetes. *Biosens Bioelectron*. 2014; 61: 227-31.
- [15] Dehennis A, Mortellaro MA, Ioacara S. Multisite Study of an Implanted Continuous Glucose Sensor Over 90 Days in Patients With Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2015; 9: 951-6.
- [16] Kropff J, Choudhary P, Neupane S, et al. Accuracy and Longevity of an Implantable Continuous Glucose Sensor in the PRECISE Study: A 180-Day, Prospective, Multicenter, Pivotal Trial. *Diabetes Care* 2017; 40: 63-68.
- [17] Barnard KD, Kropff J, Choudhary P, et al. Acceptability of Implantable Continuous Glucose Monitoring Sensor. *J Diabetes Sci Technol*. 2017; 1:1932296817735123.
- [18] Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns R, Riveline JP, Rayman G Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther*. 2017; 8: 55-73.
- [19] Haak, T., Hanaire, H., Ajjan, R., et al. Use of Flash Glucose-Sensing Technology for 12 months as a Replacement for Blood Glucose Monitoring in Insulin-treated Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2017; 8: 573-86.
- [20] Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomized controlled trial. *Lancet*. 2016 5; 388: 2254-2263.
- [21] Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with longterm continuous subcutaneous insulin infusion in type I Diabetes *Diabetes Care*. 1996; 19: 324-327.
- [22] Eichner HL, Selam JL, Holleman CB, et al. Reduction of severe hypoglycemic events in type I (insulin dependent) diabetic patients using continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Res*. 1988; 8: 189-193.
- [23] Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 20: CD005103.
- [24] Health Quality Ontario. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) pumps for type 1 and type 2 adult diabetic populations: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2009; 9: 1-58.
- [25] Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, et al. Swedish National Diabetes Register. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18 168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ* 2015; 350: h3234.
- [26] Lepore G, Bruttomesso D, Bonomo M et al. Continuous subcutaneous insulin infusion is more effective than multiple daily insulin injections in preventing albumin excretion rate increase in Type 1 diabetic patients. *Diabet Med*. 2009; 26: 602-608.
- [27] Zabeen B, Craig ME, Virk SA, et al. Insulin Pump Therapy Is Associated with Lower Rates of Retinopathy and Peripheral Nerve Abnormality. *Plos One*. 2016; 11: e0153033.
- [28] Roze S, Saunders R, Brandt AS, et al. Health-economic analysis of real-time continuous glucose monitoring in people with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2015a; 32: 618-626.
- [29] Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012; 157: 336-347.
- [30] Szypowska A, Ramotowska A, Dzygalo K, et al. Beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycaemic control in type 1 diabetic patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 576.
- [31] Ly T, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. A randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1240-1247.
- [32] Maahs DM, Calhoun P, Buckingham BA et al. In Home Closed Loop Study Group. A randomized trial of a home system to reduce nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 1885-1891.
- [33] Scaramuzza AE, Arnaldi C, Cherubini V, et al. Use of the predictive low glucose management (PLGM) algorithm in Italian adolescents with type 1 diabetes: CareLink™ data download in a real-world setting. *ActaDiabetol*. 2017; 54: 317-319.
- [34] Roze S, Duteil E, De Brouwer BF, et al. Health-Economic Analysis of The Use of Sensor-Augmented Pump (Sap) Therapy In The Netherlands Compared to Insulin Pump Therapy Alone (CSII), In Type 1 Diabetic Patients. *Value Health*. 2015; 18: A360-A361.
- [35] Calendario vaccinale del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_4669_listaFile_itemName_0_file.pdf
- [36] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. for the Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1500-1509.
- [37] Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. for the ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Event. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1489-1499.
- [38] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al, for the FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1713-1722.
- [39] Ray KK, Leiter LA, Müller-Wieland D, et al. Alirocumab versus usual lipid-lowering care as add-on to statin therapy in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia: The ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018.
- [40] Pfützner A, Paz-Pacheco E, Allen E, et al. Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13: 567-576.
- [41] Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2012; 66: 446-456.
- [42] Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, et al. Induction of long-term glycaemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1353-1356.