

Algoritmo Terapeutico ADA-EASD: Luci ed Ombre

Antonio Ceriello

antonio.ceriello@warwick.ac.uk

Warwick Medical School, University of Warwick,
Coventry, U.K.

Parole chiave: diabete tipo 2, algoritmo terapeutico, Consensus, Linee Guida

Key words: type 2 diabetes, therapeutic algorithm, Consensus, Guidelines



Il Giornale di AMD, 2009;12:61-62

Summary

The ADA and EASD have recently published an update of a therapeutic algorithm for the management of type 2 diabetes. Although it does not represent the official view of the two scientific societies, but only a Consensus of Experts, it is an effort to simplify the therapeutic strategy of type 2 diabetes.

However, several aspects should be critically considered, such as the cut-off of HbA1c for starting and modifying the therapeutic decision or the methodology used to draw up the algorithm.

Moreover, there are other points of discussion, such as the insulin therapy and the only indication of GLP-1 Agonist and Pioglitazon for the "less validated therapies".

Finally, the importance of postprandial glycaemia for the cardiovascular risk is not considered.

In conclusion, in this algorithm there are a lot of contradictions and dark points, and we believe that the therapy for each patient should be personalized.

Nel recente algoritmo proposto congiuntamente da ADA ed EASD si propone una strategia pratica per iniziare e continuare la terapia del diabete di tipo 2 dalla diagnosi in poi (1-2). Il parametro che viene proposto quale "driver" del processo decisionale è il livello di emoglobina glicol

silata (HbA1c). Per livelli di HbA1c superiori al 7% si consiglia di intervenire con un cambio della terapia, e consigli pratici su quali aggiustamenti della terapia sono abbondantemente forniti.

Ritengo vi siano delle considerazioni importanti da fare in merito a questo, anche se meritevole, tentativo di schematizzare e di fornire suggerimenti pratici per la gestione terapeutica del paziente con diabete di tipo 2.

Innanzitutto non è chiaro perché venga definito algoritmo ADA-EASD. Nell' articolo pubblicato su Diabetes Care (1) è chiaramente scritto che esso non rappresenta la posizione ufficiale dell'ADA, ma solo il punto di vista degli esperti coinvolti. D'altro canto l'EASD non ha mai dato la propria egida, neanche in passato, a questa iniziativa.

Un discorso a parte merita l'aver scelto come valore di riferimento per il cambio terapeutico una HbA1c del 7%. Linee guida di altre Società scientifiche, per esempio l'IDF, sono discordanti, indicando un limite del 6.5% (3). Non intendo assolutamente addentrarmi in questa questione, ma voglio solo ricordare che i valori normali di HbA1c sono ben inferiori al 6%.

Alcune critiche possono, inoltre, essere mosse alla metodologia che ha portato alla stesura dell'algoritmo, in alcuni passaggi definito dagli autori anche come linee guida.

La stesura di linee guida richiede una metodologia molto precisa, con chiara identificazione delle procedure di individuazione e di scelta della relativa letteratura, nonché della metodologia di "grading" delle raccomandazioni (3). Tutto questo non si ritrova nell'algoritmo, dove viene genericamente indicato che la letteratura è stata selezionata dagli autori. Allo stesso modo, non vi è alcuna descrizione del processo e dei criteri che hanno portato a descrivere e dividere le terapie proposte in "meglio validate" ed in "meno validate".

Sicuramente l'articolo in questione è anche poco felice quando sostiene che "al momento non vi sono evidenze che il controllo glicemico contribuisca a ridurre il rischio cardiovascolare nel paziente diabetico di tipo 2". Non solo perché di lì ad un mese il follow-up dello studio UKPDS dimostrava il contrario (4), a patto di cominciare al più presto, alla diagnosi, ad ottenere un buon controllo glicemico, (ma Holman che uno degli autori dell'algoritmo, e che è anche il primo autore dell'UKPDS, non poteva mettere in allerta gli altri co-autori?), ma soprattutto perché una recente metanalisi ha dimostrato che il buon controllo della glicemia può essere vantaggioso nel prevenire le complicanze cardiovascolari a qualunque stadio della malattia (5).

Considerazione a parte merita il suggerimento di iniziare la terapia insulinica al più presto come unica alternativa alle sulfaniluree, almeno tra le terapie "meglio validate".

Qui le perplessità sono di due ordini. Il primo è il non considerare per varie ragioni altri farmaci. Anche nel braccio delle terapie meno validate le uniche opzioni sono gli analoghi del GLP-1 ed il Pioglitazone.

Farmaci come l'Acarbose e gli inibitori del DPPIV sono completamente ignorati. Mentre per gli inibitori del DPPIV si può ritenere l'atteggiamento degli autori veramente conservativo e poco aperto alle novità, nel caso dell'Acarbose è difficile comprendere il loro punto di vista. Questo farmaco ha un'ampia letteratura sulla sua efficacia, ma soprattutto ha anche degli studi che dimostrano la sua efficacia nel ridurre gli eventi cardiovascolari (6-7). Inoltre, è l'ipoglicemizzante più usato in paesi quali la Cina. Quindi si dovrebbe concludere che l'algoritmo non è valido per l'Asia.

Anche l'aver suggerito l'uso del Pioglitazone com'è l'unica alternativa tra i TZD è sconcertante, nel momento in cui sia la FDA che l'EMA non hanno dato nessuna esclusione all'uso dell'altro TZD, il rosiglitazone.

L'altra perplessità riguarda l'algoritmo suggerito per la terapia insulinica. L'unica proposta è di iniziare con una insulina basale e cercare di ottenere il target di HbA1c del 7% o meno.

Questa proposta è alquanto distante dalla realtà scientifica esistente, che dimostra chiaramente in ogni studio che non solo il controllo dell'iperglicemia postprandiale è la migliore strategia per ottenere un buon target glicemico (8), ma, soprattutto, che l'uso di un approccio sulla glicemia postprandiale è superiore all'uso di una insulina basale (9-10).

Infine, nell'algoritmo si suggerisce che un controllo precoce del livello glicemico è essenziale per la miglior prevenzione delle complicanze, e questo motivo è la giustificazione per l'uso immediato della metfor-

mina, senza attendere gli eventuali effetti sul cambiamento dello stile di vita. Ora, se l'intervento precoce è la filosofia dell'algoritmo, come si sposa questo col consiglio di attendere tre mesi prima di aggiustare la terapia insulinica basale, ed altri tre per un eventuale ulteriore aggiustamento e solo dopo prendere in considerazione l'aggiunta di una insulina prandiale?

In conclusione, anche se va riconosciuto che l'algoritmo, che, ribadisco è la semplice opinione di alcuni esperti e non la posizione delle Società, costituisce un encomiabile tentativo di fornire una guida pratica alla terapia del diabete di tipo 2, va però sottolineato, allo stesso tempo, che esso è pieno di contraddizioni e di punti oscuri.

In conclusione, rimane la certezza che ogni paziente merita di essere considerato come entità e non come parte di un modello standard, e che proprio per questo la terapia deve essere personalizzata.

BIBLIOGRAFIA

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: a Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: a Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetologia* 2009; 52:17-30
3. Ceriello A, Colagiuri S, Gerich J, Tuomilehto J; Guideline Development Group. Guideline for management of postmeal glucose. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: S17-33
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577-1589
5. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373 :1765-1772
6. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290:486-494
7. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004; 25:10-16
8. Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, Tenner S, Irsigler A, Schirra J, Gerich JE, Göke B. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes. Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77:280-285
9. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, Bode B, Garber A; INITIATE Study Group. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005; 28:260-265
10. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007; 357:1716-1730.