

Gestione dell'iperglicemia nel diabete di tipo 2 nel nuovo Position Statement ADA/EASD

Confronto con gli Standard Italiani AMD-SID e con gli algoritmi AMD per la terapia personalizzata



A. Ceriello¹, M. Gallo², S. Gentile³, C.B. Giorda⁴, A. De Micheli⁵
aceriell@clinic.ub.es

¹ IDIBAPS e CIBERDEM, Barcellona, Spagna; ² SCU Endocrinologia Oncologica, AOU S. Giovanni Battista di Torino; ³ Seconda Università di Napoli, Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale, Napoli; ⁴ ASL TO5 Ospedale Maggiore, Centro di Diabetologia, Chieri (Torino); ⁵ Agenzia Sanitaria Regione Liguria, Genova

Parole chiave: Terapia personalizzata, Algoritmi, Terapia farmacologica, Diabete tipo 2, Automonitoraggio glicemico

Key words: Personalized therapy, Algorithm, Pharmacotherapy, Type 2 diabetes, Self-monitoring of blood glucose

Il Giornale di AMD, 2012;15:141-147

Riassunto

L'ADA e l'EASD hanno recentemente emanato un position statement congiunto di aggiornamento sulla gestione dell'iperglicemia negli adulti affetti da diabete di tipo 2. Il messaggio complessivo del nuovo documento è che il tipo d'intervento, per quanto possibile, deve essere personalizzato. Si tratta di un cambiamento paradigmatico per l'assistenza diabetologica, trattandosi (secondo gli autori) di un documento meno "prescrittivo e algoritmico" rispetto alle linee guida precedenti, e più attento alle esigenze, alle preferenze e alla tolleranza di ciascun soggetto rispetto alle scelte possibili. Il nuovo algoritmo ADA/EASD costituisce certamente un notevole passo avanti rispetto a quello precedente, affrontando, grazie a dati di recente acquisizione, alcune delle critiche mosse in precedenza. A nostro avviso, tuttavia, resta in gran parte sottovalutata l'importanza del controllo dell'iperglicemia postprandiale. Di conseguenza, anche l'automonitoraggio glicemico (SMBG, self-monitoring of blood glucose), considerato attualmente il metodo più pratico per il controllo della glicemia postprandiale, viene del tutto trascurato fino all'introduzione in terapia dell'insulina. Inoltre, il documento sembra fallire il suo scopo d'individualizzare le scelte terapeutiche, lasciando al medico la scelta della terapia più opportuna per il paziente che di volta in volta si trova a gestire. In questo articolo viene effettuato un confronto tra il position statement ADA/EASD e gli algoritmi terapeutici interattivi proposti da AMD, disponibili on-line. Questi ultimi affrontano alcuni tra i più comuni fenotipi di diabete di tipo 2, sfruttando le informazioni fornite da un uso razionale dell'SMBG domiciliare strutturato, con l'obiettivo dell'empowerment del paziente e di contrastare l'inerzia clinica nella pratica clinica quotidiana.

Summary

The ADA and the EASD have recently updated their joint position statement on the medical management of hyperglycaemia in adult patients with type 2 diabetes. The overall message of the new document is that the type of intervention performed should, as far as possible, be personalized to the individual patient. This signifies a paradigm shift in the concept of diabetes care, being less prescriptive and algorithmic than previous guidelines, and more attentive to the needs, preferences, and tolerances of each subject, according to the authors. The new ADA/EASD position statement is certainly innovative in comparison to its predecessor, and addresses some of the previously raised criticisms, due to more recently acquired data. In our opinion, however, the importance of controlling post-prandial hyperglycaemia still remains largely undervalued. As a consequence, in the ADA/EASD position statement, self-monitoring of blood glucose (SMBG), which is currently the most practical method for monitoring post-prandial glycaemia, is also completely overlooked unless insulin therapy is started. Moreover, the document appears to fail in its purpose of targeting individual treatment, leaving the physician alone to choose the most appropriate therapy for each patient after all. In this paper, we compare the 2012 ADA/EASD position statement to the interactive therapeutics algorithms proposed by AMD, which are available online. AMD algorithms address some of the commonest type 2 diabetes phenotypes, and exploit information supplied through the rational use of a home-based structured SMBG, with the aim of empowering patients and counteracting clinical inertia in everyday clinical practice.

L'aumentata disponibilità di opzioni terapeutiche, negli ultimi anni, ha reso la gestione del diabete di tipo 2 più complessa e controversa, inducendo varie società scientifiche a emanare propri algoritmi e linee-guida con differenze più o meno pronunciate in termini di obiettivi glicemici e di caratteristiche privilegiate (sicurezza, efficacia, costi, ecc.)⁽¹⁻⁷⁾. Gli anni scorsi, peraltro, hanno visto il diffondersi di segnalazioni, studi ed evidenze in merito alla sicurezza e agli effetti avversi (reali o supposti) dei diversi farmaci antidiabetici⁽⁸⁻¹³⁾; a ciò si è aggiunta la lezione appresa dai grandi trial ACCORD⁽¹⁴⁾, ADVANCE⁽¹⁵⁾ e VADT⁽¹⁶⁾, i quali hanno documentato i rischi del perseguimento di un compenso glicemico troppo stretto (e in tempi rapidi) nei soggetti d'età avanzata e con complicanze cardiovascolari⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Si è visto, infatti, che non necessariamente la riduzione rapida e aggressiva dei livelli di emoglobina glicata si traduce in tutti i pazienti in un vantaggio in termini di morbilità e mortalità cardiovascolare. Anche in diabetologia, come in altri settori della Medicina, è andato conseguentemente diffondendosi il concetto di personalizzazione delle scelte gestionali.

Il 19 aprile 2012, l'American Diabetes Association (ADA) e la European Association for the Study of Diabetes (EASD) hanno emanato un position statement congiunto di aggiornamento sulla gestione dell'iperglicemia nel diabete di tipo 2 (non in gravidanza); questo documento, pubblicato in contemporanea su *Diabetologia*⁽¹⁹⁾ e su *Diabetes Care*⁽²⁰⁾, costituisce non solamente una revisione dell'algoritmo precedente, risalente al 2009, ma anche un cambiamento paradigmatico nel modo di concepire l'assistenza diabetologica: l'aspetto ripetutamente enfatizzato nel documento è infatti la "patient-centered care". Come per altri documenti analoghi, viene premesso come le indicazioni fornite non derivino invariabilmente da solide evidenze di letteratura, disponendo di pochissimi studi che abbiano posto direttamente a confronto l'efficacia e la tollerabilità dei farmaci esistenti, ma tengano in forte considerazione le opinioni e le esperienze degli estensori e dei revisori coinvolti. Inoltre, il position statement è espressamente dedicato al solo compenso glicemico: uno dei tanti fattori da tenere in considerazione per la riduzione del rischio di complicanze. Prima ancora di addentrarsi sui contenuti, appare chiaramente come l'attuale documento ADA/EASD differisca in maniera sostanziale dal precedente per essere meno "prescrittivo e algoritmico", e più attento alle esigenze, alle preferenze e alla tolleranza di ciascun soggetto rispetto alle scelte possibili: un principio che dovrebbe ispirare l'approccio gestionale di tutte le patologie croniche. Il coinvolgimento del paziente assume pertanto un aspetto centrale, per nulla antitetico rispetto al metodo della medicina basata sulle evidenze e con migliori probabilità di assicurarsi la compliance del paziente stesso.

Premesse

Nell'introduzione al documento, oltre agli allarmanti dati e alle stime epidemiologiche sulla diffusione di obesità e diabete, vengono riassunte le indicazioni (derivanti dai grandi trial) per la popolazione target sulla quale concentrare gli sforzi più intensivi di riduzione della glicemia: individui con durata più breve di malattia diabetica, valori basali inferiori di HbA1c e senza precedenti cardiovascolari noti.

Primo passo nella personalizzazione gestionale è certamente la definizione degli obiettivi di compenso glicemico;

pur ribadendo un target generale di HbA1c <7,0% per la maggior parte degli individui (corrispondenti a valori medi di glicemia basale <130 mg/dl, e di glicemia postprandiale <180 mg/dl), viene consigliato il perseguimento di obiettivi più stringenti (per es., 6,0-6,5%) in soggetti selezionati, e di target più elevati (per es., 7,5-8,0%) per gli individui con pregresse ipoglicemie severe, limitata aspettativa di vita, complicanze in stadio avanzato, comorbilità gravi e scarsamente motivati (o con una fragile rete assistenziale). La gradualità di approccio al compenso glicemico è ben illustrata con un diagramma ripreso da un noto, recente studio di Ismail-Beigi e coll.⁽²¹⁾ (Fig. 1). In tutti i casi, il target glicemico deve essere condiviso con il paziente, e perseguito con il minimo rischio possibile di episodi ipoglicemici.

Raccomandazioni terapeutiche

Nelle premesse alla sezione dedicata alle raccomandazioni terapeutiche, vengono ripresi gli elementi patogenetici attualmente ritenuti di maggior rilievo nella genesi del diabete: oltre alla disfunzione secretoria beta-cellulare e all'insulino-resistenza (a livello muscolare, adiposo ed epatico), si sottolinea l'aumentata produzione endogena di glucosio (favorita dal glucagone), l'alterazione della biologia adipocitaria e la riduzione dell'effetto incretinico. Tali fattori, insieme ad altri, contribuiscono all'espressione di una patologia eterogenea in termini patogenetici e clinici.

Per tutti, vale la raccomandazione a intervenire sullo stile di vita (ottimizzazione del peso, alimentazione sana, attività fisica), con interventi individuali o di gruppo da implementare non solamente alla diagnosi, ma anche attraverso rinforzi periodici. Anche i consigli nutrizionali devono tener conto delle preferenze e delle differenze etnico-culturali della popolazione assistita: un terreno ancora largamente da esplorare in Paesi come il nostro, con tradizioni meno radicate di multiculturalità. Relativamente alla quantità di attività fisica, i "tradizionali" 150 minuti/settimana di attività moderata sono riportati quale obiettivo di minima, raccomandando piuttosto la massima quantità di esercizio tollerata a livello individuale, soprattutto dal punto di vista cardiovascolare.

Mentre il documento del 2009 prevedeva l'inserimento della metformina già alla diagnosi di diabete di tipo 2, nel nuovo position statement viene ammessa la possibilità, per i soggetti altamente motivati e vicini al target (HbA1c <7,5%), di tentare con la "sola" modificazione dello stile di vita, per un periodo di 3-6 mesi; in tutti gli altri casi viene proposto di partire con la terapia farmacologica, preferendo la metformina (in virtù delle note caratteristiche favorevoli) e riservando la riduzione/sospensione del farmaco nel caso la variazione dello stile esistenziale sia stata effettiva ed efficace. Vengono poi passate in rassegna le caratteristiche fondamentali delle altre opzioni terapeutiche, insuliniche (regolare, NPH, analoghi rapidi e lenti, pre-miscelate) e non insuliniche (sulfoniluree, glinidi, glitazoni, inibitori del DPP-4, agonisti del recettore del GLP-1 e inibitori dell'alfa-gucosidasi), comprese alcune soluzioni non tradizionalmente prese in considerazione sulla piazza europea (sequestranti degli acidi biliari [colesevelam], agonisti dopaminergici [bromocriptina] e amilino-mimetici [pramlintide]). La scelta tra le varie possibilità deve dipendere dalle caratte-

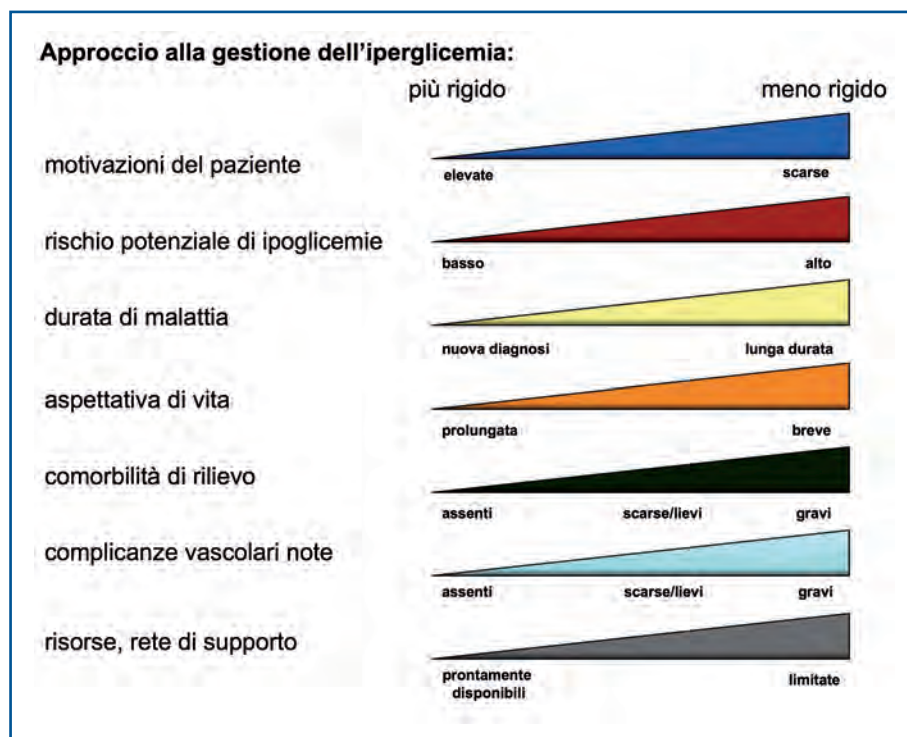


Figura 1. Gradualità nella definizione degli obiettivi di compenso glicemico per i soggetti con DM di tipo 2, secondo il position statement ADA/EASD 2012. (Modificata da Inzucchi SE et al.; *Diabetologia* 55: 1577-96, 2012).

ristiche della molecola, del paziente da trattare, dalla praticità di somministrazione, dal profilo di sicurezza e dai costi; a tale scopo, viene fornita una tabella sinottica.

Un pregio del documento, come di quello antecedente, risiede nel fornire consigli pratici sull'avvio e l'implementazione della strategia insulinica, che dovrebbe invariabilmente prevedere (nell'opinione degli autori) di partire con un'insulina basale (NPH, glargine o detemir; 0,1-0,2 U/kg/die), riservando a una minoranza dei casi l'aggiunta di insulina ai pasti (preferibilmente con insulina aspart, glulisina o lispro); in questo ambito, la personalizzazione gestionale si limita al prendere in considerazione le abitudini nutrizionali, di attività fisica e le tendenze glicemiche prevalenti all'autocontrollo. Soluzioni più flessibili e complesse, con due insuline pre-miscelate o uno schema basal-bolus, sono proposte per i pazienti "disponibili" a praticare schemi multiniettivi, o "in caso di significative iperglicemie postprandiali con glicemia basale a target".

Strategie di implementazione

Sebbene la metformina sia indicata come prima scelta, se tollerata e non controindicata, il position paper propone, per i pazienti con livelli basali di HbA1c $\geq 9\%$, d'iniziare direttamente con l'associazione di due antidiabetici orali, oppure con insulina; tale raccomandazione ricalca quanto proposto nell'algoritmo dell'American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) del 2009⁽³⁾. Se il grado di compenso iniziale è peggiore, o il paziente sintomatico per iperglicemia, la scelta caldamente raccomandata è l'insulina, almeno temporaneamente. Alternativamente alla metformina, se questa non può essere utilizzata, vengono proposti come prima scelta una sulfonilurea/glinide, il pioglitazone o un inibitore del DPP-4;

occasionalmente, qualora la riduzione del peso sia considerata irrinunciabile, sono utilizzabili anche gli agonisti del recettore del GLP-1, mentre l'acarbose viene indicato come una soluzione meno allettante (al pari degli antidiabetici non tradizionali), per la limitata efficacia e gli effetti collaterali.

In caso di compenso glicemico inadeguato alla rivalutazione dopo ~3 mesi, viene aggiunto un secondo farmaco orale, un analogo del GLP-1 oppure insulina basale, tenendo in considerazione il peso del soggetto e i costi della terapia. In caso d'inefficacia di un farmaco, è indicata la sostituzione con un altro con meccanismo d'azione differente.

Lo step successivo ammette l'eventualità di una tripla associazione (di farmaci con meccanismi d'azione complementari), ma consiglia il passaggio alla terapia insulinica, eventualmente mantenendo alcuni dei farmaci orali.

Il documento è corredato da una figura meno schematica rispetto a quella ben nota dell'algoritmo precedente, che aveva sollevato perplessità dividendo i farmaci in un primo e un secondo livello (tier) di efficacia. Nel diagramma, da scorrere verticalmente verso il basso, sono proposte le varie possibilità, ma anche un passaggio più rapido dal primo al terzo o al quarto gradino (terapia insulinica multiniettiva) (Fig. 2). Solo per i soggetti insulino-trattati viene sottolineata l'importanza dell'automonitoraggio glicemico.

Ulteriori considerazioni

Alcuni fattori sono considerati a parte, potendo influenzare la definizione degli obiettivi di compenso e le strategie terapeutiche atte a raggiungerli.

Età: per i soggetti anziani (>65-70 anni), specie se le capacità cognitive, psicologiche, economiche, autogestionali e/o

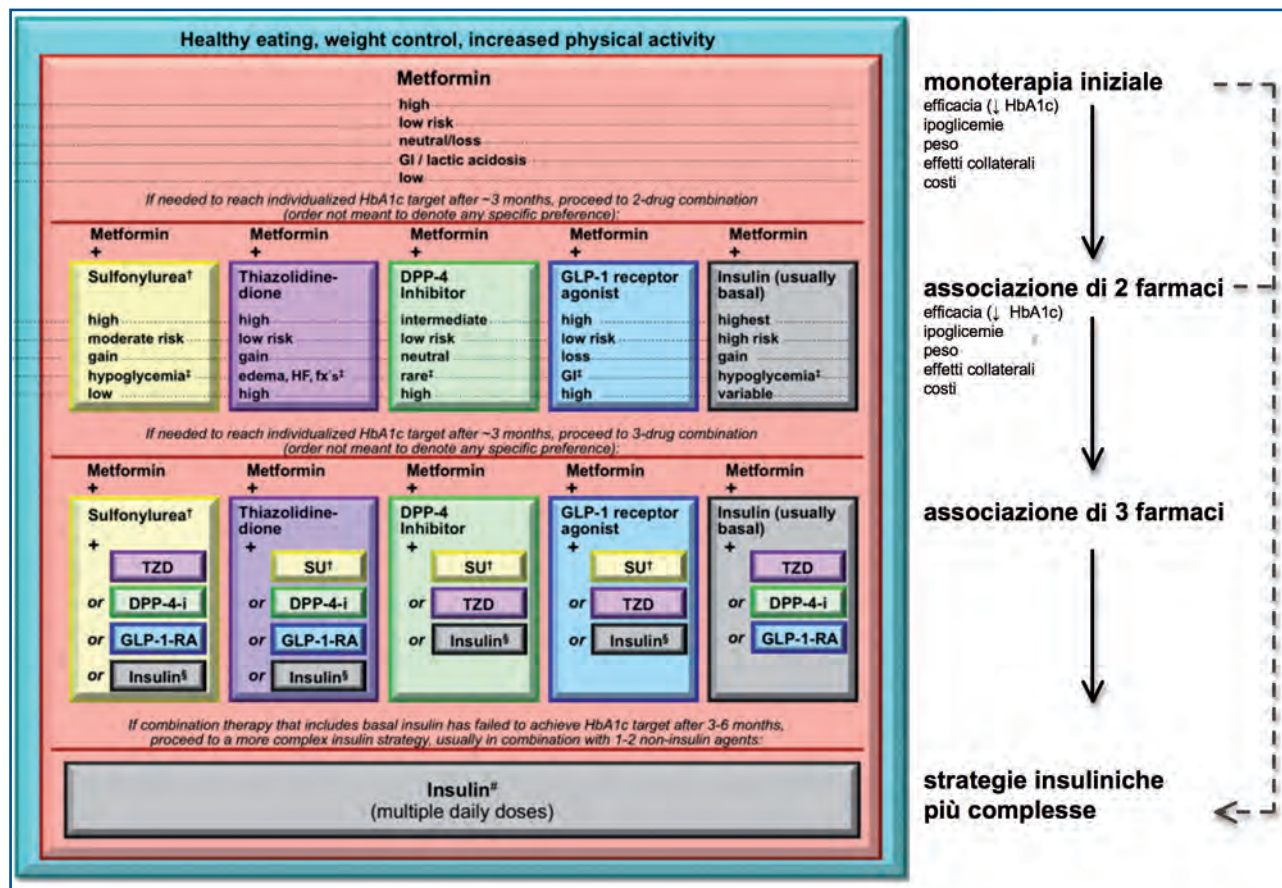


Figura 2. Raccomandazioni generali per la terapia antidiabetica nel DM di tipo 2, secondo il position statement ADA/EASD 2012. Nella versione originale, sono disponibili alcune varianti a questo schema per le situazioni nelle quali risultati di maggiore importanza evitare l'incremento del peso, le ipoglicemie o ridurre i costi. (Modificata da Inzucchi SE et al.; Diabetologia 55: 1577-96, 2012).

di supporto sono ridotte, vengono consigliati target glicemici meno stringenti (HbA1c <7,5-8,0%).

Peso: malgrado si ritenga che l'insulinoreistenza costituisca il driver principale del diabete nei soggetti obesi, questi presenterebbero un'insufficienza secretoria beta-cellulare simile a quella degli individui normopeso; sulla base di questo presupposto, gli autori affermano che le persone obese necessitano con maggiori probabilità di terapie di associazione. Sono citati i brillanti risultati spesso ottenibili con la chirurgia bariatrica, mentre i vantaggi delle terapie incretiniche emergono nella figura dell'algoritmo dedicato specificamente al trattamento degli individui con problemi di peso (disponibile come materiale supplementare).

Sesso e differenze genetiche o etnico-razziali: questo capitolo, probabilmente destinato a contare maggiormente in futuro, cita alcune forme di diabete fortemente sensibili alle sulfoniluree (MODY), così come la maggiore insulinoreistenza delle popolazioni di etnia latino-americana e la prevalenza degli aspetti secretori tra gli individui dell'estremo oriente. Il rischio di fratture correlato all'impiego dei glitazoni viene sottolineato a riguardo della popolazione femminile.

Comorbilità: in presenza di cardiopatia ischemica, si dovrà tener conto dei possibili effetti sfavorevoli sul preconditiona-

mento ischemico delle sulfoniluree, così come dei potenziali vantaggi di metformina e pioglitazone. In caso d'insufficienza cardiaca è ribadita la controindicazione all'impiego dei glitazoni, mentre la metformina è sconsigliata solo in caso di disfunzione ventricolare grave. Nell'insufficienza renale (definita da livelli di creatinina >1,4-1,5 mg/dl negli USA e da valori di filtrato glomerulare <30-45 ml/min in Europa) si sottolinea l'aumentato rischio di ipoglicemie, consigliando di non utilizzare la glibenclamide e di ridurre la posologia degli inibitori del DPP-4 e dell'exenatide in caso di compromissione funzionale severa. Il pioglitazone risulta indicato nell'epatopatia steatosica, ma non in caso di malattia epatica attiva o di livelli di ALT >2,5 x il valore normale. In caso di disfunzione epatica grave, resta favorito il passaggio alla terapia insulinica. Da ultimo viene richiamata l'importanza di evitare ipoglicemie, associate a un incremento della mortalità: una figura specifica (anche questa disponibile come materiale supplementare, insieme a un'altra dedicata alla diminuzione dei costi) è rivolta all'orientamento delle scelte terapeutiche quando è fondamentale ridurre il rischio di tali eventi. In ogni caso, il giudizio clinico e l'esperienza del medico restano insostituibili.

Nel position statement, viene infine affermato come l'utilizzo della percentuale di soggetti con livelli di HbA1c <7,0%,

quale indicatore di qualità dell'assistenza, non sia sempre conciliabile con il concetto di personalizzazione degli obiettivi: un corollario inevitabile che, se non originale, viene espresso per la prima volta su un documento come questo, destinato a una così vasta diffusione.

Confronto con gli Standard Italiani AMD-SID

Gli Standard italiani per la cura del diabete mellito comprendono, fin dalla prima edizione del 2007, un capitolo sulla terapia farmacologica⁽⁷⁾. Nella seconda edizione è stato inserito anche un algoritmo terapeutico.

Rispetto al position statement ADA/EASD esistono fondamentali differenze di obiettivi e di metodo. Infatti gli Standard Italiani *“sono stati redatti dalle due società scientifiche diabetologiche italiane (AMD e SID) con l'intento di fornire ai clinici, ai pazienti, ai ricercatori e a quanti sono coinvolti nella cura del diabete raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento del diabete e delle sue complicanze, nonché obiettivi di trattamento – suffragati dal grado di evidenza scientifica – sui quali basare le scelte terapeutiche”*. Inoltre *“il progetto si propone di condividere con i diabetologi italiani e tutte le figure professionali mediche e non mediche impegnate nella cura del diabete modelli e obiettivi di cura comuni per l'assistenza ai pazienti diabetici nella nostra realtà nazionale”*⁽⁷⁾.

I punti qualificanti sono quindi l'esplicitazione sempre del livello delle prove, in modo da fornire informazioni valide e prive di errori sistematici e, separatamente, della forza della raccomandazione, intesa come probabilità che l'applicazione nella pratica di una indicazione determini un miglioramento dello stato di salute della popolazione. Di qui deriva la massima trasparenza sia delle prove scientifiche che delle opinioni degli editori.

Anche il metodo seguito dà una qualificazione particolare agli Standard Italiani come documento ampiamente condiviso. Infatti la prima stesura del testo aggiornato è stata pubblicata per 20 giorni online sui website di AMD e SID e un indirizzo di posta elettronica cui fare riferimento per le comunicazioni sul tema è stato messo a disposizione dei soci delle due società e di chiunque volesse intervenire con critiche, suggerimenti, integrazioni. Tali suggerimenti e critiche hanno ampiamente integrato le osservazioni e i suggerimenti forniti dai membri della giuria.

Va infine ricordato che gli Standard Italiani, in quanto documento di carattere generale e sintetico, riportano gli obiettivi e trattamenti dimostrati e ritenuti migliori nella gestione della maggior parte delle persone affette da diabete; non entrano cioè, per definizione, nelle preferenze individuali, comorbilità e altri fattori legati al singolo paziente che possono giustificare scelte diverse, obiettivo principale del position statement ADA/EASD.

Lo statement ADA/EASD è stato scritto sulla base delle migliori prove disponibili utilizzando, laddove non esistano prove solide, l'esperienza ed il giudizio clinico del gruppo redazionale, con la revisione di un ampio gruppo di esperti, ma non esplicita sui singoli punti formalmente i livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni. Inoltre, sulla base della carenza di studi di efficacia comparativa, sottolinea a più riprese

la necessità di considerare, nell'approccio terapeutico i bisogni, le preferenze e la tolleranza del paziente, cioè l'individuazione della terapia. Le nuove raccomandazioni vengono definite meno prescrittive e non “così algoritmiche” come le precedenti.

L'algoritmo è sostanzialmente simile; anche qui gli Standard Italiani privilegiano la estrema sinteticità del messaggio. Il primo step è in entrambi in casi l'adeguato stile di vita, seguito dalla introduzione della metformina se insufficiente. Nel secondo step sono inseriti sulfoniluree, glinidi (in nota nell'algoritmo ADA/EASD) glitazoni, gliptine, agonisti del recettore del GLP-1, insulina basale. Nel terzo step l'algoritmo ADA/EASD presenta maggiori combinazioni di farmaci in relazione ai dati acquisiti negli ultimi due anni. In caso di terapie insuliniche più complesse in entrambi i documenti si privilegia come prima scelta lo schema basal-bolus.

Lo statement ADA/EASD presenta altri utili algoritmi mirati a prevenire l'ipoglicemia e l'incremento ponderale o a minimizzare i costi, mentre tali problematiche sono soltanto affrontate nel testo degli Standard Italiani.

In sintesi si tratta di due strumenti e di due approcci diversi, entrambi rivolti a favorire l'utilizzo della Evidence Based Medicine come l'integrazione delle migliori prove di efficacia clinica con la esperienza e l'abilità del medico ed i valori del Paziente, al fine di prendere decisioni condivise per l'assistenza del singolo individuo.

Da una parte si forniscono sinteticamente gli elementi di base fortemente sostenuti dalle prove in cui medico e paziente possono declinare un comune contratto terapeutico, dall'altra, all'interno dello stesso contesto, si forniscono una serie di indicazioni, razionali e fondate sul giudizio clinico, capaci di indirizzare più nel dettaglio questo processo.

Confronto con l'algoritmo AMD per la personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2

Certamente il nuovo algoritmo ADA/EASD costituisce un notevole passo avanti rispetto a quello precedente prendendo atto che esistono molte altre opzioni terapeutiche che non le sole sulfoniluree e l'insulina basale quando il trattamento con la sola metformina non raggiunge l'obiettivo di tenere i pazienti a target⁽²²⁻²³⁾. Il nuovo algoritmo prende in seria considerazione la necessità di personalizzare la terapia e, come sviscerato in precedenza, fornisce tutta una serie di raccomandazioni sulle possibili scelte, illustrando limiti e vantaggi di ciascuna opzione terapeutica.

In questo senso, però, il documento sembra fallire il suo scopo, ricadendo (come tutte le linee guida fin qui disponibili) in una lunga elencazione, anche se molto dettagliata, delle possibili scelte terapeutiche. Le nuove raccomandazioni, definite dagli autori meno prescrittive e non “così algoritmiche” come le precedenti, lasciano in effetti al medico la scelta della terapia più opportuna per il paziente che di volta in volta si trova a gestire.

Nel position-statement 2012, inoltre, resta in gran parte sottovalutata l'importanza del controllo dell'iperglicemia postprandiale, fondamentale elemento contributivo nel rag-

giungere gli obiettivi di compenso desiderato dell'HbA1c. Esistono inoltre dati epidemiologici che indicano come l'iperglicemia postprandiale costituisca un fattore predittivo indipendente della patologia cardiovascolare⁽²⁴⁾. L'International Diabetes Federation (IDF), riconoscendo l'importanza di correggere l'iperglicemia in ogni momento della giornata, ha infatti recentemente emanato un aggiornamento delle proprie linee guida sulla gestione dell'iperglicemia postprandiale nel diabete⁽²⁵⁾. Stupisce pertanto osservare come il position-statement ADA/EASD scotomizzi del tutto tale aspetto, specialmente se si considera che nei pazienti asiatici il difetto principale è la perdita della prima fase di secrezione insulinica, piuttosto che l'insulinorresistenza, e che questo spiega perché farmaci come gli inibitori delle alfa-glucosidasi, praticamente ignorati nell'algoritmo ADA/EASD siano tra le prime scelte terapeutiche in questi pazienti. La cosa sorprende perché sia in Nord America sia in Europa la presenza di Asiatici è notevole. È inoltre criticabile, nell'ottica di "personalizzare" la terapia, che l'inizio della terapia basale debba essere esclusivamente con insulina basale e non comprendere la possibilità di usare un'insulina che tratti l'iperglicemia postprandiale.

Di conseguenza, anche l'automonitoraggio glicemico (SMBG, self-monitoring of blood glucose), considerato attualmente il metodo più pratico ed efficace per il monitoraggio della glicemia postprandiale⁽²⁵⁻²⁶⁾, viene del tutto trascurato nel position statement ADA/EASD, fino all'introduzione in terapia dell'insulina. L'SMBG, la cui cadenza e intensità deve essere individualizzata sulla base dello schema terapeutico di ciascun paziente, consente alle persone con diabete e al medico di ottenere e utilizzare informazioni relative ai livelli glicemici ottenute in "tempo reale", facilitando la tempestiva adozione di interventi volti a raggiungere e mantenere il compenso glicemico. In particolare, recenti studi hanno dimostrato come il SMBG strutturato, seguito dagli opportuni interventi terapeutici, sia in grado di determinare una maggiore riduzione dei livelli di HbA1c, un calo ponderale più rilevante e il miglioramento della qualità della vita anche in soggetti con diabete di tipo 2 non insulinotratato, rispetto a programmi non basati su un SMBG strutturato⁽²⁷⁻³⁰⁾.

In questo senso, l'algoritmo recentemente proposto da AMD si differenzia sostanzialmente dal position statement ADA/EASD⁽³¹⁾. Nell'algoritmo AMD i parametri utilizzati per stratificare il rischio di complicanze e stabilire la strategia terapeutica sono l'età e la presenza o meno di complicanze vascolari. Per quanto riguarda l'età si considerano tre fasce: giovani adulti (<45 anni); adulti (>=45 e <70 anni) e anziani (>=70 anni). Sulla base della negatività o positività anamnestica per complicanze vascolari, si identificano differenti target di HbA1c, dai 6,5% nel giovane adulto all'8% nell'anziano con complicanze. Altre variabili considerate sono: funzione renale, obesità, rischio professionale correlato a possibili ipoglicemie, variazioni glicemiche spiccate, precedenti episodi glicemici severi.

Il compenso glicemico, valutato mediante automonitoraggio, permette di identificare le seguenti condizioni:

– iperglicemia prevalentemente a digiuno/preprandiale (valori di iperglicemia >60% del totale delle misurazioni effettuate a digiuno/preprandiale, ad esempio 3 su 5 >130 mg/dl);

– iperglicemia prevalentemente postprandiale (valori di iperglicemia >60% del totale delle misurazioni effettuate 2 ore dopo i pasti, ad esempio 3 su 5 >180 mg/dl).

Stabilite le caratteristiche principali del paziente, l'algoritmo propone cinque diversi quadri:

1. paziente con diabete di tipo 2, non in terapia antidiabetica e iperglicemia severa HbA1c >=9%, in assenza o in presenza di sintomatologia (Algoritmo A)
2. paziente con diabete di tipo 2 normopeso o sovrappeso (BMI<30) e iperglicemia lieve/moderata (HbA1c tra 6,5 e <9%) (Algoritmo B)
3. paziente con diabete di tipo 2 - obesità (BMI>30) e iperglicemia lieve/moderata (HbA1c tra 6,5 e <9%) (Algoritmo C)
4. paziente con diabete di tipo 2 e presenza di rischio professionale correlato a possibili ipoglicemie (Algoritmo D)
5. paziente con diabete di tipo 2 - insufficienza renale cronica (IRC) e iperglicemia lieve/moderata (HbA1c tra 6,5 e <9%) (Algoritmo E)

Vi sono quindi a disposizione diversi strumenti che possono indirizzare sulla base della letteratura disponibile e della fenotipizzazione del paziente una più razionale scelta dei farmaci da impiegare. Inoltre l'algoritmo AMD è disponibile in una versione web a finestre (disponibile sia in italiano sia in inglese), che ne permette il facile e veloce utilizzo⁽³²⁾. Inoltre, la disponibilità on-line degli algoritmi consente il tempestivo aggiornamento delle raccomandazioni sulla base delle nuove evidenze di volta in volta disponibili, garantendo a tutti gli operatori sanitari l'ultima versione disponibile direttamente sul computer della loro scrivania.

Rispetto all'algoritmo ADA/EASD, quindi, l'algoritmo proposto da AMD offre suggerimenti più dettagliati e vicini al processo decisionale quotidiano che ogni medico mette in atto quando in presenza del singolo paziente, con le sue caratteristiche peculiari, deve effettuare la scelta terapeutica che ritiene possa essere la più efficace per quel singolo particolare individuo; o meglio, per quella specifica Persona affetta da diabete.

Le perplessità e le critiche al Position Statement ADA/EASD presentate in questo articolo sono state oggetto di un articolo di commento inviato alla rivista "Diabetologia" dagli autori, che è stato recentemente accettato per la pubblicazione⁽³³⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 52:17-30, 2009.
2. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force (2005) Global Guideline for Type 2 Diabetes. <http://www.idf.org/guidelines/Type-2-diabetes>.
3. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocrine Practice* 15:540-559, 2009.
4. Berard LD, Booth G, Capes S, Quinn K, Woo V. Canadian Diabe-

- tes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 32:S1-S201, 2008.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE (2008) Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes: NICE Clinical Guideline 87. <http://www.nice.org.uk/CG66>.
 6. Home P, Mant J, Diaz J, Turner C. Management of type 2 diabetes: summary of updated NICE guidance. *British Medical Journal* 336:1306-1308, 2008.
 7. AMD-SID (Diabete Italia), Standard italiani per la cura del diabete mellito http://www.aemmedi.it/pages/linee-guida_e_raccomandazioni/.
 8. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *New England Journal of Medicine* 356:2457-2471, 2007.
 9. US Food and Drug Administration (2011) FDA Drug Safety Communication: update to ongoing safety review of Lantus (insulin glargine) and possible risk of cancer. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239376.htm>.
 10. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagonlike peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 141:150-156, 2011.
 11. US Food and Drug Administration (2011) FDA Drug Safety Communication: update to ongoing safety review of Actos (pioglitazone) and increased risk of bladder cancer. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259150.htm>.
 12. European Medicines Agency (2011) European Medicines Agency recommends new contraindications and warnings for pioglitazone to reduce small increased risk of bladder cancer. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/07/WC500109176.pdf.
 13. Gallo M, Esposito K, Giugliano D. Diabetes medications and cancer: A way out of uncertainty. *Diabetes Research and Clinical Practice* May 2, 2012 (Epub ahead of print), <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2012.04.007>.
 14. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 358:2545-2559, 2008.
 15. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 358:2560-2572, 2008.
 16. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 360:129-139, 2009.
 17. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 52:2288-2298, Erratum 52:2470, 2009.
 18. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 32:187-192, 2009.
 19. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 55: 1577-1596, 2012.
 20. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 35: 1364-1379, 2012.
 21. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Annals of Internal Medicine* 154:554-559, 2011.
 22. Schemthaler G, Barnett AH, Betteridge DJ et al. Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia* 53:1258-1569, 2010.
 23. Ceriello A. Consensus algorithm of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes: some concerns. *Diabetologia* 52:1696-1697, 2009.
 24. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in Type 2 diabetes in a 14-year follow-up: Lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care* 34:2237-2243, 2011.
 25. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force (2011) Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. <http://www.idf.org/2011-guideline-management-postmeal-glucose-diabetes>.
 26. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force (2009) Guideline on self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated type 2 diabetes. <http://www.idf.org/guidelines/self-monitoring>.
 27. Durán A, Martín P, Runkle I et al. Benefits of self monitoring blood glucose in the management of new onset Type 2 diabetes mellitus: the St Carlos Study, a prospective randomized clinic-based interventional study with parallel groups. *Journal of Diabetes* 2: 203-211, 2010.
 28. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH et al. Structured, self-monitoring blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care* 34:262-267, 2011.
 29. Franciosi M, Lucisano G, Pellegrini F et al. ROSES: role of self-monitoring of blood glucose and intensive education in patients with Type 2 diabetes not receiving insulin. A pilot randomized clinical trial. *Diabetic Medicine* 28:789-796, 2011.
 30. Scavini M, Bosi E, Ceriello A et al. Prospective, randomized trial on intensive SMBG management added value in non-insulin-treated T2DM patients (PRISMA): a study to determine the effect of a structured SMBG intervention. *Acta Diabetol* dec 2011 <http://link.springer.com/article/10.1007/s00592-011-0357-y>.
 31. Ceriello A, Gallo M, Armentano V, Perriello G, Gentile S, De Micheli; On Behalf Of The Associazione Medici Diabetologi. Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach. *Diabetes Technology and Therapeutics* 14:373-378, 2012.
 32. Working Group on Personalized Therapy in Type 2 Diabetes Set Up by the Italian Association of Medical Diabetologists - AMD (2011) Personalization of therapy in type 2 diabetes. <http://www.aemmedi.it/algorithm/>.
 33. Ceriello A, Gallo M, Gentile S, Giorda CB, De Micheli A; on behalf of Associazione Medici Diabetologi (AMD). To what extent is the new position statement of the American 5 Diabetes Association (ADA) and the European Association 6 for the Study of Diabetes (EASD) 'personalised'? *Diabetologia* July 2012 (Epub ahead of print), DOI 10.1007/s00125-012-2642-x.