

Terapia personalizzata: l'algoritmo IDF



M. Gallo

mgallo4@cittadellasalute.to.it

SC Endocrinologia Oncologica DU, AO Città della Salute e della Scienza di Torino

Parole chiave: Diabete mellito di tipo 2, Terapia personalizzata, Algoritmo terapeutico, Automonitoraggio glicemico, Farmaci ipoglicemizzanti

Key words: Type 2 Diabetes Mellitus, Tailored Therapy, Therapeutic Algorithm, Self-monitoring Blood Glucose, Hypoglycaemic Drugs

Il Giornale di AMD, 2013;16:38-41

Riassunto

Un compenso glicemico intensivo può non tradursi in un reale vantaggio per tutti i soggetti diabetici, potendo talvolta rivelarsi dannoso. Le caratteristiche di ciascun individuo, infatti, svolgono un ruolo importante nel determinare gli outcome avversi e il bilancio finale tra benefici e danni di un miglior controllo glicemico. Sempre più spesso vengono quindi proposti programmi di gestione personalizzata per le persone con diabete di tipo 2, al fine di conseguire il miglior equilibrio possibile tra rischi e benefici di un compenso glicemico più stretto. L'International Diabetes Federation (IDF) ha recentemente emanato delle linee guida e un algoritmo terapeutico per la gestione del diabete di tipo 2, fornendo raccomandazioni generiche. Il nuovo statement IDF sulla gestione e la terapia farmacologica personalizzata nel diabete di tipo 2, di prossima pubblicazione, propone un approccio volto a ottimizzare il compenso glicemico attraverso la personalizzazione dei target e delle scelte terapeutiche, utilizzando razionalmente (quando appropriato) le informazioni di un automonitoraggio glicemico strutturato. Come per tutti i documenti IDF, le considerazioni specifiche di ciascun Paese e dei rispettivi servizi sanitari (comprese le risorse personali, materiali ed economiche) risultano importanti nella determinazione di come tali raccomandazioni possano essere adottate e adattate localmente.

Summary

intensive glycaemic control may not translate into benefits for every person with diabetes and may sometimes be harmful. The characteristics of individual patients may play an important role in determining diabetes outcomes and the balance between benefits and harms of better glycaemic control. Increasingly there is a focus on developing personalized action plans for people with diabetes in order to achieve the best balance between benefit and safety of improved glycaemic control. The International Diabetes Federation (IDF) has produced guidelines and a treatment algorithm for the management of type 2 diabetes which provide general recommendations. The forthcoming IDF statement on personalized targets and care in the pharmacologic management of people with type 2 diabetes outlines an approach to improving glycaemic control through personalizing glycaemic targets and tailoring therapeutic algorithms, taking into account an individual's characteristics and, where appropriate, information obtained through the ratio-

nal use of self-blood glucose monitoring to define glycaemic profiles. As with all IDF statements, country and health service specific considerations, including personnel and material and economic resources, are important considerations in determining how these recommendations might be adopted and adapted locally.

Introduzione

L'IDF (International Diabetes Federation) è una federazione di oltre 200 società diabetologiche nazionali di circa 160 Paesi, la cui "mission" è promuovere la prevenzione, l'assistenza e le cure del diabete mellito in tutto il pianeta. Secondo le stime IDF, la prevalenza del diabete passerà dai 366 milioni d'individui nel 2011 ai 550 milioni previsti nel 2030, con un incremento del 50% che ricadrà prevalentemente sui Paesi a basso e medio reddito⁽¹⁾. Nell'analisi di un documento dell'IDF, quindi, è necessario considerare che si rivolge a sistemi sanitari molto diversi tra loro, nonché a economie più disestate della nostra.

È noto come il trattamento intensivo del diabete mellito possa ridurre in maniera significativa l'insorgenza e la progressione delle complicanze microvascolari, così come quelle delle malattie cardiovascolari, almeno nel diabete di tipo 1 e nell'alterata tolleranza al glucosio (IGT). I benefici della riduzione della glicemia sul rischio cardiovascolare nel diabete di tipo 2 sono invece più dubbi. La maggior parte dei dati suggerisce che il compenso glicemico svolge un ruolo di rilievo, purché istituito precocemente nella storia di malattia, e può richiedere anni per manifestarsi. A livello mondiale, tutto questo si scontra con le caratteristiche sociali ed economiche locali. Secondo un'analisi condotta su 35 Paesi in via di sviluppo, solo il 17% circa dei partecipanti affermava di disporre di una copertura assicurativa sanitaria, e meno del 30% di poter utilizzare farmaci antidiabetici, per problemi non solo economici, ma anche logistici e organizzativi⁽²⁾.

Le linee guida dell'IDF

La maggior parte delle linee guida e delle raccomandazioni esistenti proviene da Paesi ricchi. L'IDF, nell'emanarne

Questo lavoro è basato su una relazione presentata al VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, tenutosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.

di proprie, specifica quindi che cerca di tener conto delle risorse economiche particolari e di temi di costo-efficacia. Negli ultimi 5 anni, l'IDF ha emanato 4 linee guida ufficiali che hanno influenzato il documento attuale sulla personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2: 1) quella sulla gestione dell'iperglicemia post-prandiale⁽³⁾; la linea guida sull'automonitoraggio glicemico (SMBG, Self Monitoring of Blood Glucose)⁽⁴⁾; l'aggiornamento della linea guida sull'iperglicemia post-prandiale⁽⁵⁾; la linea guida di recentissima pubblicazione sulla gestione globale del diabete di tipo 2⁽⁶⁾.

Molto note sono le linee guida sull'iperglicemia post-prandiale, le prime a riconoscere a questo parametro un ruolo rilevante. Una recente revisione sistematica ha confrontato le principali linee guida in lingua inglese sulla terapia del diabete di tipo 2⁽⁷⁾. Quella dell'IDF ottiene un punteggio molto elevato alla valutazione con lo strumento AGREE, quindi in termini di rigore metodologico, criteri per selezionare le evidenze e per formulare le raccomandazioni, e il punteggio più elevato in termini d'indipendenza editoriale, risultando complessivamente al terzo posto in questa particolare classifica. La linea guida sulla gestione dell'iperglicemia post-prandiale dell'IDF dedica infatti ampio spazio a spiegare la metodologia utilizzata, e ha coinvolto specialisti di tutto il mondo. Dal punto di vista del rispetto dei criteri di *evidence-based medicine* e di metodologia, il documento è molto robusto. Come logica conseguenza, possiede dei limiti significativi in termini di messaggio trasmesso, non fornendo raccomandazioni specifiche a favore di singoli farmaci o strategie.

Nel dicembre 2011, a Dubai, è stato presentato l'aggiornamento di tali linee guida⁽⁵⁾, nel quale si ribadisce come evidenze crescenti indichino che la riduzione della glicemia post-prandiale (PPG, post-prandial glucose) risulti fondamentale per raggiungere gli obiettivi fissati di HbA1c. L'approccio è molto chiaro e corretto, con domande semplici e risposte chiare corredate dal livello di evidenza. Nel documento, viene proposto come nuovo valore soglia per la PPG il valore di 9,0 mmol/l (~160 mg/dl), misurato a 1-2 ore dall'inizio del pasto. Vari studi hanno dimostrato che la glicemia post-prandiale contribuisce significativamente al compenso glicemico globale, indipendentemente dal fatto che possa svolgere un ruolo di rilievo nella genesi delle complicanze cardiovascolari.

Coerentemente con le affermazioni sull'importanza del controllo dell'iperglicemia post-prandiale, nel 2009 erano state pubblicate le linee guida IDF sull'SMBG⁽⁴⁾, descritto come strumento collaborativo fondamentale in grado di fornire educazione al paziente e un metro di valutazione delle glicemie al medico, guidando i cambiamenti comportamentali e l'ottimizzazione della terapia. Un utilizzo razionale di questo strumento è in grado di esercitare un impatto significativo sugli outcome metabolici e clinici, nonché in termini di sicurezza, qualità della vita e persino economici.

Perché si realizzino questi obiettivi, è però fondamentale che l'SMBG venga usato solo quando ci siano capacità/volontà/possibilità d'incorporarlo nel programma gestionale. L'SMBG va preso in particolare considerazione alla

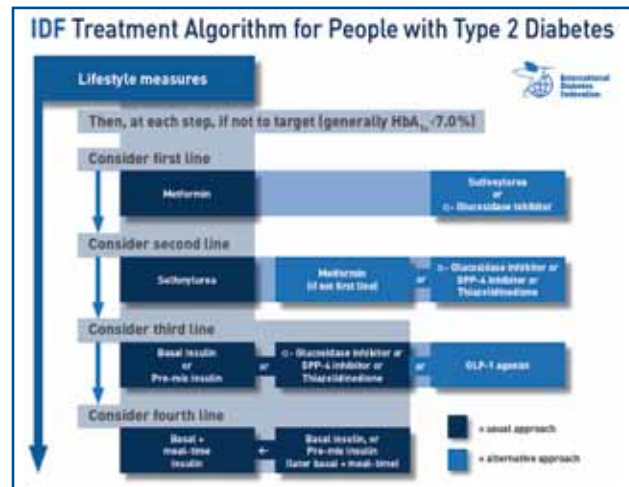


Figura 1. Algoritmo generale per il trattamento farmacologico del diabete di tipo 2 delle nuove linee guida IDF 2012⁽⁶⁾.

diagnosi di diabete, per garantire educazione al paziente, ma anche successivamente, nell'ambito dell'educazione all'autogestione, come strumento di partecipazione del soggetto alla propria cura. I protocolli di SMBG vanno a questo scopo personalizzati in termini di frequenza e intensità, per soddisfare le esigenze del paziente (di prevenire e identificare le ipoglicemie), ma anche quelle dell'equipe sanitaria di analizzare i pattern glicemici.

Nella versione del 2005, le linee guida IDF sulla gestione globale del diabete mellito di tipo 2 non includevano un vero e proprio algoritmo terapeutico, preferendo fornire indicazioni generiche⁽⁸⁾. La versione aggiornata del 2012⁽⁶⁾ ne propone uno di base (Figura 1), da adattare all'uso locale secondo le disponibilità dei vari Paesi. Sono infatti previsti, nelle raccomandazioni, 3 livelli di cura: standard, di minima (per economie meno abbienti) e ideale (per i Paesi più ricchi). Coerentemente con la nuova linea guida sull'iperglicemia post-prandiale, vengono fissati come target di compenso i seguenti valori: 1) HbA1c < 63 mmol/mol (7%); glicemia basale 6,5 mmol/l (117 mg/dl); PPG 9,0 mmol/l (162 mg/dl).

L'algoritmo proposto dall'IDF nella nuova linea guida sulla gestione globale del diabete mellito di tipo 2 è strutturato per livelli successivi d'intervento (dove quello iniziale è sullo stile di vita), e da proposte di approccio abituali (in blu) o alternative (in azzurro). Come primo livello d'intervento farmacologico la terapia di scelta è quella con metformina, seppur ammettendo le sulfoniluree come possibile alternativa. Gli inibitori del DPP-4 compaiono come opzione nel secondo livello, e gli agonisti del GLP-1 nel terzo. Come quarto livello, vengono proposte indifferentemente varie soluzioni di terapia insulinica.

Personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2

Anche l'IDF, negli ultimi anni, ha tuttavia considerato che raccomandazioni di target e di terapia possono variare da individuo a individuo. Un compenso glicemico ottimale

può non tradursi in un reale vantaggio per tutti i soggetti diabetici, potendo talvolta rivelarsi dannoso. Le caratteristiche di ciascun individuo, infatti, svolgono un ruolo importante nel determinare gli outcome avversi e il bilancio finale tra benefici e danni di un miglior controllo glicemico. Sempre più spesso vengono quindi proposti programmi di gestione personalizzata per le persone con diabete di tipo 2. Le linee guida finlandesi del 2009⁽⁹⁻¹⁰⁾ sono state davvero innovative in questo senso, prevedendo situazioni essenziali differenti e, conseguentemente, obiettivi di HbA1c e soluzioni terapeutiche diverse; il tutto su supporto informatico, con i vantaggi dell'ipertesto e della disponibilità sul web. Anche AMD, come noto, ha proposto un proprio algoritmo, introducendo importanti novità ispirate all'importanza della caratterizzazione individuale del pattern glicemico⁽¹¹⁻¹²⁾. ADA e EASD, nel loro Position Statement pubblicato congiuntamente nella primavera 2012, sottolineano a loro volta l'importanza di un approccio "patient-centered"⁽¹³⁾.

Con queste premesse, nell'autunno 2011 un gruppo di persone ha ricevuto dall'IDF l'incarico di rivedere la letteratura esistente e proporre una bozza di documento da far circolare tra un più vasto gruppo di esperti per gli opportuni suggerimenti e critiche. Il documento, necessariamente, riflette quanto reperibile in letteratura, oltre che il parere soggettivo di chi l'ha redatto e rivisto.

Algoritmo sulla terapia personalizzata IDF

Scopo dello statement sulla gestione glicemica personalizzata del diabete di tipo 2 è declinare, all'interno di alcune categorie di soggetti diabetici particolarmente comuni, le raccomandazioni generali delle linee guida e dell'algoritmo del 2012. In ogni momento decisionale, ai pazienti andrebbe ricordata l'importanza di un programma di alimentazione e d'attività fisica regolare, riducendo al minimo il rischio di ipoglicemie. Come per tutti i documenti dell'IDF, le considerazioni specifiche di ciascun Paese e dei rispettivi servizi sanitari (comprese le risorse personali, materiali ed economiche) risultano importanti nella determinazione di come tali raccomandazioni possano essere adottate e adattate localmente.

Come si è detto, l'IDF raccomanda generalmente un target di HbA1c <7% per ridurre il rischio di complicanze microvascolari. In alcune situazioni è però perseguibile un target inferiore, se possibile farlo agevolmente e in sicurezza, mentre in altre, per esempio in presenza di comorbilità o rischio di ipoglicemie, si dovrà puntare a target più elevati, come già proposto in un noto articolo di Ismail-Beigi e coll.⁽¹⁴⁾, utilizzato come base anche nel Position Statement congiunto ADA-EASD.

Nella figura 2, simile a quella dell'algoritmo AMD, è illustrato come tener conto di alcuni fattori clinici rilevanti per fissare il target di HbA1c, anche se non è possibile prendere in considerazione tutte le variabili in gioco. Alla base di questa guida c'è la sicurezza, a cominciare dal rischio di ipoglicemie, in presenza del quale il target va spostato avanti di 0,5 punti percentuali di HbA1c. Viene considerata l'età

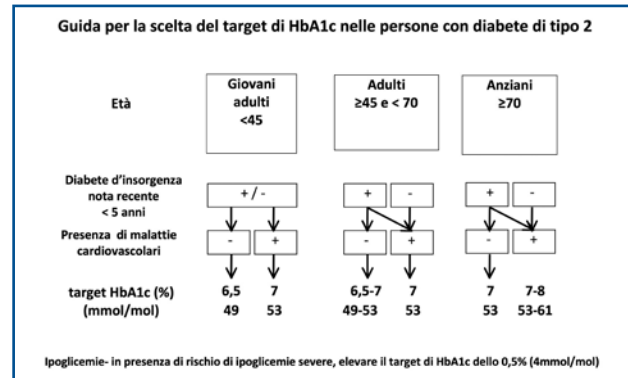


Figura 2. Fattori clinici da prendere in considerazione per fissare il target individuale di HbA1c target. Nei soggetti non a target, il compenso glicemico può essere caratterizzato sulla base dell'SMBG, utilizzando rilevazioni combinate a digiuno, pre- e post-prandiali.

del soggetto (non solo cronologica, ma anche biologica), la durata di malattia e la presenza di malattia cardiovascolare nota. Come per l'algoritmo AMD, viene proposto di utilizzare non solo il valore di HbA1c, ma anche i pattern glicemici identificati attraverso l'SMBG, con rilevazioni effettuate sia a digiuno sia dopo i pasti.

Viene lasciata ampia libertà al medico di proporre lo schema di misurazione ritenuto più adatto per il diabetologo e il paziente, tra quelli suggeriti dalle linee guida IDF sull'SMBG. Per esempio, con 7 punti glicemici per 3 giorni consecutivi, o con 2 rilevazioni pre- e post-prandiali in giorni diversi.

Sulla base dell'analisi dei dati dell'SMBG, vengono identificati (come per AMD) 3 pattern di iperglicemia:

- prevalentemente a digiuno/prima dei pasti (se oltre il 60% delle iperglicemie si verifica in questa fase);
- prevalentemente post-prandiale (se oltre il 60% delle iperglicemie si verifica entro 2 ore dal pasto);
- iperglicemia combinata (se sono elevate >60% delle glicemie sia pre- sia post-prandiali).

L'IDF riconosce che per molte persone e molte economie sanitarie la disponibilità dell'SMBG è limitata, e che alcuni dei suggerimenti gestionali contenuti nel documento non sono attuabili senza tale strumento. Tuttavia, evidenze crescenti mostrano come un utilizzo appropriato delle informazioni ricavabili da un SMBG strutturato, seguito da opportune reazioni di medico e paziente, possa contribuire a migliorare il compenso glicemico. La decisione di utilizzare l'SMBG deve comunque essere assunta d'accordo con il paziente, tenendo in considerazione le informazioni necessarie, riducendo al minimo i disagi e contenendo i costi.

Applicazione pratica dell'algoritmo

Il punto di partenza è l'algoritmo generale 2012 dell'IDF. Il Position Statement sulla terapia personalizzata considera la possibilità di declinare il target di HbA1c e la "cascata terapeutica" in base alle caratteristiche individuali dei pazienti, e ai loro pattern glicemici. Nella scelta di un antidiabetico rispetto a un altro, la decisione non è guidata solo da criteri di efficacia, ma anche dalle proprietà farma-

codinamiche, dal profilo di sicurezza, dai costi e dall'esperienza maturata nel tempo con tale farmaco; occorre comunque considerare l'esistenza d'importanti differenze anche tra le varie molecole all'interno della stessa classe.

Come sappiamo dagli studi di Monnier⁽¹⁵⁻¹⁶⁾, il contributo della PPG - nei pazienti con diabete di tipo 2 - sul compenso glicemico globale è massimo per bassi livelli di HbA1c, riducendosi progressivamente per gradi di compenso glicemico inferiori. Per tale motivo, l'IDF propone di applicare l'algoritmo generale in caso di compenso glicemico insoddisfacente (HbA1c >8%), e invece di tener conto del pattern glicemico per valori di HbA1c compresi tra 7 e 8%. Per esempio, come intervento farmacologico generale di seconda linea è consigliato l'inserimento di una sulfonilurea, con alternative rappresentate da inibitori dell'alfa-glicosidasi (AGI), inibitori del DPP4 o glitazoni (TZD). L'algoritmo generale IDF resta appropriato qualora l'HbA1c sia maggiore dell'8%. Se inferiore, il paziente viene caratterizzato sulla base del pattern glicemico: in caso di iperglicemia pre- e post-prandiale si preferirà l'aggiunta di una sulfonilurea; se prevalentemente post-prandiale, si potrà ricorrere ad AGI, glinidi o inibitori del DPP4; se prevalentemente pre-prandiale, sarà più appropriato l'impiego di TZD o sulfoniluree (Figura 3).



Figura 2. Approccio personalizzato al trattamento farmacologico del diabete di tipo 2.

Questo processo può essere applicato anche agli step successivi, con l'inserimento di un terzo farmaco non insulinico a un'associazione rivelatasi insufficiente. Anche l'introduzione dell'insulina può prevedere un approccio variabile a seconda del pattern glicemico individuale, impiegando insuline basali, rapide o pre-miscelate a seconda del riscontro di iperglicemie prevalentemente a digiuno, post-prandiali o miste.

Conclusioni

Il nuovo statement IDF sulla terapia personalizzata nel diabete di tipo 2, di prossima pubblicazione, propone un approccio volto a ottimizzare il compenso glicemico attraverso la personalizzazione dei target e delle scelte terapeutiche, utilizzando (quando appropriato) le informazioni di un SMBG strutturato. È stato ovviamente sviluppato nell'am-

bito dei limiti imposti dalle evidenze disponibili a oggi, e necessiterà obbligatoriamente di periodici aggiornamenti.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 5th Ed. 2011. <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/diabetes>. Ultimo accesso: 31 ottobre 2012.
2. Smith-Spangler CM, Bhattacharya J, Goldhaber-Fiebert JD. Diabetes, its treatment, and catastrophic medical spending in 35 developing countries. *Diabetes Care* 35:319-26, 2012.
3. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force (2007). Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. <http://www.idf.org/guidelines/postmeal-glucose>. Ultimo accesso: 31 ottobre 2012.
4. 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>. Ultimo accesso: 31 ottobre 2012.
5. 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>. Ultimo accesso: 31 ottobre 2012.
6. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force (2012). Global Guideline for Type 2 Diabetes. <http://www.idf.org/global-guideline-type-2-diabetes-2012>. Ultimo accesso: 31 ottobre 2012.
7. Bennett WL, Odelola OA, Wilson LM et al. Evaluation of guideline recommendations on oral medications for type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Annals of Internal Medicine* 156:27-36, 2012.
8. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force (2005). Global Guideline for Type 2 Diabetes. <http://www.idf.org/global-guideline-type-2-diabetes-2005>. Ultimo accesso: 31 ottobre 2012.
9. Working group set up by the Finnish Medical Society Duodecim and the Finnish Society of Internal Medicine. Diabetes treatment algorithm from the Diabetes Current Care Guideline (2009). http://www.terveysportti.fi/xmedia/ccs/varhainen_diabetes_en.html. Ultimo accesso: 31 ottobre 2012.
10. Virkamäki A, Saltevo J. Finnish Current Care Guideline for Diabetes: interactive approach to improve individualised treatment. *Diabetologia* 54: 1264- 5, 2011.
11. 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* 14:373-8, 2012.
12. Gruppo di lavoro sulla terapia personalizzata (2012). La personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2 – versione 2012. http://www.aemmedi.it/algorithmi_it_2012/. Ultimo accesso: 31 ottobre 2012.
13. 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: 1577-96, 2012.
14. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Annals of Internal Medicine* 154:554-9, 2011.
15. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. Variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care* 26: 881-5, 2003.
16. Monnier L, Colette C, Comenducci A et al. Add-on therapies to metformin in type 2 diabetes: what modulates the respective decrements in postprandial and Basal glucose? *Diabetes Technology and Therapeutics* 14:943-50, 2012.