

L'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) e l'American College of Endocrinology (ACE) hanno pubblicato di recente una revisione delle linee guida sulla gestione del diabete mellito (DM) (1), evoluzione delle precedenti linee guida del 2011 e dell'algoritmo pubblicato nel 2013. Gli **intenti** dichiarati di questa nuova versione sono stati quelli di **superare la visione "gluco-centrica"** del paziente, **prediligendo una visione globale dello stesso nonché la personalizzazione degli obiettivi e del piano di cura per ciascun paziente**. Il risultato è un documento snello ma completo, facilmente fruibile, strutturato con 23 domande/risposte, che fornisce aggiornamenti sostanziali inerenti alcuni aspetti in rapida evoluzione, come la gestione dell'ipoglicemia e della terapia anti-iperglicemica, dell'obesità, delle dislipidemie, dell'ipertensione, delle malattie renali e di quelle cardio-vascolari, oltre ad approfondire alcune delle tematiche emergenti (pre-diabete, rischio di cancro, vaccinazioni, depressione, disturbi del sonno, rischio di ipoglicemia e attività lavorative).

D'altro canto, la valutazione del paziente diabetico nella sua complessità, così come la personalizzazione dei *target* e della terapia sono obiettivi già perseguiti dalle linee guida italiane per la cura del DM, che trovano il principale documento di riferimento negli Standard Italiani AMD-SID per la cura del diabete 2014 (SI) (2).

Il nostro sforzo è stato quello di analizzare nel dettaglio le nuove linee guida AACE/ACE, mettendole a confronto con gli SI. Il documento che segue offre una corposa sintesi delle nuove linee guida stilate dai colleghi d'oltreoceano, ne mette in luce le novità e le principali analogie e differenze con i nostri Standard di Cura.

SCREENING E DIAGNOSI DEL DM

Diagnosi di DM

Negli SI il rilievo di emoglobina glicata (HbA1c) $\geq 6.5\%$ (a patto che il dosaggio sia standardizzato/allineato IFCC e che si tenga conto dei fattori che possono interferire con il dosaggio), confermato in due diverse occasioni, in assenza di sintomi di DM, è un criterio diagnostico di DM tanto quanto due valori di glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dL, di una glicemia > 200 mg/dL dopo OGTT o di un valore *random* di glicemia ≥ 200 mg/dL associato a sintomi.

Per AACE/ACE, invece, il rilievo di HbA1c $\geq 6.5\%$ è considerato un parametro da valutare in seconda linea (o al più da integrare con un dato di glicemia diagnostico), a causa delle numerose interferenze sul dosaggio di HbA1c (soprattutto in presenza di alterazioni dell'emocromo e della funzione renale); nonché un parametro poco affidabile per determinate etnie.

Classificazione del DM

AACE/ACE non menzionano il LADA, che invece viene citato negli SI sia per la sua non trascurabile prevalenza (fino al 5% dei pazienti inizialmente definiti come DM di tipo 2, DMT2) che per la rilevanza clinica (necessità di sottoporre a *screening* pancreatico autoimmune i pazienti con DMT2 con esordio < 50 anni, in particolare se normopeso).

Gestione del "pre-diabete"

AACE/ACE definiscono "pre-diabete" quella condizione clinica caratterizzata da alto rischio di sviluppare DM o malattie cardio-vascolari, includendo nello stato "pre-diabete" una condizione di alterata tolleranza glucidica dopo OGTT (IGT), di alterata glicemia a digiuno (IFG), fra 100 e 125 mg/dL o un valore di HbA1c tra 5.5-6.4%. Anche la sindrome metabolica (definita secondo i criteri NCEP ATP III) e la sindrome dell'ovaio policistico sono condizioni di pre-diabete.



**Ilaria Dalle Mule¹, Rossella Dionisio², Barbara Pirali³, Elena Cimino⁴,
Valentina Lombardi⁵, Luigi Liparulo⁶, Pietro Lucotti⁷, Olga Eugenia Disoteco⁸**
(olga.disoteco@ospedaleniguarda.it)

¹UOC Medicina Interna, AO H Civile di Legnano (MI); ²UO Diabetologia, H S Carlo, Milano; ³Ambulatori Endocrinologia e Diabetologia, Humanitas Mater Domini, Castellanza (VA); ⁴Diabetologia ed Endocrinologia, Clinica Medica H S Gerardo, Monza; ⁵IRCCS Multimedica Sesto S. Giovanni (MI); ⁶H Erba Renaldi Menaggio, AO S Anna, Como; ⁷Ambulatorio Endocrinologia e CAD, Clinica Medica I, IRCCS Policlinico S Matteo, Pavia; ⁸Diabetologia, H Niguarda, Milano

Negli SI viene esplicitata chiaramente l'importanza di "evitare l'uso del termine pre-diabete", preferendo il termine di alterato metabolismo glucidico/stato di disglicemia (che comprende IFG, IGT e HbA1c tra 6-6.5% quando associata ad altri fattori di rischio di DM). Il termine pre-diabete non sembrerebbe appropriato per gli SI, sia per le conseguenze psicologiche, socio-sanitarie ed economiche che può comportare, sia perché un'elevata percentuale di soggetti con disglicemia (fino all'80%) in realtà non svilupperà DM nell'arco di 10 anni. Negli SI si raccomanda di ricercare nei pazienti affetti da alterato metabolismo glucidico altri fattori di rischio cardio-vascolare, per definire il rischio cardio-vascolare globale e instaurare gli opportuni provvedimenti terapeutici.

In entrambe le linee guida viene sottolineata l'importanza della modifica degli stili di vita per ottenere un calo ponderale. Negli SI viene menzionata l'opportunità di utilizzare la terapia farmacologica (metformina, pioglitazone o acarbose) in pazienti ad alto rischio selezionati (storia di diabete gestazionale - GDM, obesità severa, rapida progressione dell'iperglicemia); tuttavia va ricordato che l'utilizzo di tali farmaci in prevenzione è "off-label".

Entrambi i documenti menzionano anche l'uso di orlistat come terapia efficace nella riduzione della glicemia e del peso corporeo. In AACE/ACE vengono citati anche fentermina topiramato e liraglutide ad alte dosi (3 mg/die) quali possibili opzioni terapeutiche per calo ponderale e miglioramento del compenso glicemico, ma i dati sono limitati e discordanti.

OBIETTIVI GLICEMICI NEL DM

Negli adulti (escluso gravidanza)

Entrambi i documenti concordano nell'affermare che uno stretto controllo della glicemia (90-130 mg/dL a digiuno, < 160 mg/dL post-prandiale, fino all'euglicemia, senza peraltro alcuna soglia minima di HbA1c) riduce il rischio di insorgenza e/o progressione di complicanze micro-vascolari. D'altra parte, è altrettanto noto dai risultati dei grandi studi multi-centrici, come lo stretto controllo della glicemia sia associato a un aumento del rischio di eventi cardio-vascolari fatali e non fatali per l'aumento di episodi di ipoglicemia grave. Viene quindi ribadito (in modo più esplicito negli SI) che un trattamento intensivo è efficace, ma deve essere ricercato solo in determinate categorie di pazienti (giovane età, breve durata di malattia, assenza di complicanze).

COME OTTENERE GLI OBIETTIVI GLICEMICI NEL DMT2

Modifiche stile di vita

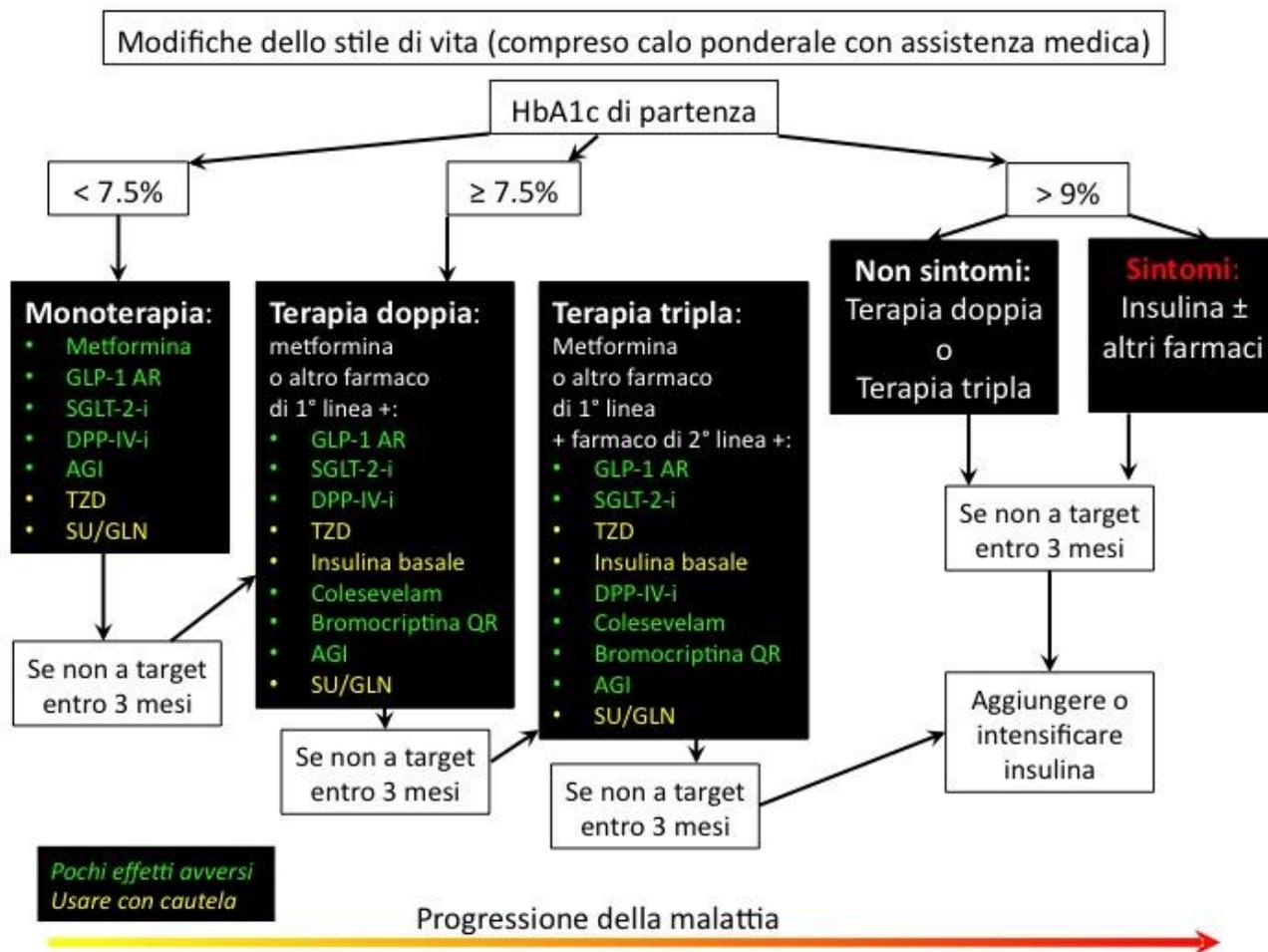
C'è accordo tra AACE/ACE e SI sull'importanza di intraprendere un corretto regime alimentare, preferibilmente sotto la supervisione di un dietologo esperto in terapia medica nutrizionale, associato ad attività fisica. In entrambi i documenti vengono infatti citati lo studio Look AHEAD (*Action for Health in Diabetes*) e il DPP (*Diabetes Prevention Program*) per gli effetti positivi che l'intervento intensivo sullo stile di vita determina sul peso corporeo e sull'assetto metabolico, rispettivamente nei pazienti diabetici e nei pazienti affetti da "pre-diabete", studi nei quali si sono dimostrate efficaci strategie comportamentali/motivazionali al fine di migliorare la *compliance*.

Terapia anti-iperglicemica

Di seguito, viene riportato l'algoritmo terapeutico proposto da AACE/ACE che riassume il rationale per la scelta della terapia ipoglicemizzante in funzione dei valori di HbA1c di partenza. Tale scelta dovrà tener conto delle diverse situazioni cliniche e della necessità di ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia e di incremento ponderale.

Metformina: entrambi i documenti sottolineano i vantaggi della metformina da utilizzare quale farmaco di prima scelta per tutti i pazienti, se ben tollerato e/o non controindicato (insufficienza renale avanzata). I vantaggi sono basso rischio di ipoglicemia, sicurezza dal punto di vista cardio-vascolare ed effetto neutro/positivo sul peso corporeo, oltre ad effetti anti-iperglicemici duraturi. Gli SI fanno riferimento a un suo utilizzo con cautela sino a un eGFR di 30 mL/min/1.73 m², purché siano attentamente valutati i fattori di rischio per il deterioramento della funzione renale.

Sulfaniluree: solo in AACE/ACE si dice che i candidati ideali a tale trattamento sono i pazienti con durata di malattia < 5 anni, senza evidenza di danno d'organo, con buona *compliance* alla dieta, attività fisica ed auto-monitoraggio glicemico (per ridurre il rischio di ipoglicemia). Entrambi i documenti sottolineano l'elevato rischio di ipoglicemie e di fallimento secondario.



Pioglitazone: sia AACE/ACE che SI sottolineano i risultati dello studio PROactive, in termini di riduzione significativa della mortalità generale e di quella secondaria a infarto del miocardio (IMA) e *ictus*. Per il rischio di ritenzione idrica, pioglitazone è controindicato per i pazienti in classe NYHA da I a IV per gli SI e in classe NYHA III-IV per AACE. Viene menzionato il presunto rischio di carcinoma alla vescica, che, tuttavia, come ben espresso nelle linee guida AACE, non è confermato da recenti dati su ampie casistiche.

GLP-1 agonisti: in AACE/ACE si richiede cautela nei pazienti con storia di pancreatite e sospensione del farmaco in caso di insorgenza di pancreatite; gli SI evidenziano l'assenza di una correlazione (riferendosi a metanalisi di studi clinici randomizzati o osservazionali) con la pancreatite. In AACE/ACE (ma non negli SI) si dice che tutti gli analoghi del GLP-1 (eccetto exenatide *bis in die*) sono controindicati nei pazienti con storia personale o familiare positiva per carcinoma midollare della tiroide e nei pazienti affetti da MEN-2. Tuttavia, viene sottolineato anche come per l'FDA non si renda necessario il monitoraggio per carcinoma midollare (mediante il dosaggio della calcitonina) in pazienti in terapia con analoghi del GLP-1. Negli SI quest'ultimo aspetto non viene menzionato.

Inibitori DPP-IV: entrambi i documenti sottolineano l'effetto neutro sul peso e la necessità di adeguare il dosaggio delle molecole (a eccezione di linagliptin) sulla base dello stadio di insufficienza renale. Entrambi i documenti menzionano lo studio SAVOR-TIMI, in cui saxagliptin non ha determinato modifiche della mortalità cardio-vascolare/IMA non fatale/*ictus* non fatale, rispetto al gruppo in trattamento convenzionale. Nelle linee guida AACE/ACE, tuttavia, dal momento che l'uso di saxagliptin è stato correlato con un aumento del tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco, viene consigliata cautela nel prescrivere tale farmaco in pazienti cardiopatici con anamnesi positiva per scompenso cardiaco. Secondo gli SI tale dato può essere interpretato come un risultato statistico falsamente positivo; inoltre, l'assenza di dati analoghi per le altre molecole non permette di chiarire se si tratti di un eventuale effetto di classe.

Inibitori SGLT-2: all'epoca della stesura degli SI dapagliflozin risultava in classe C (canagliflozin e empagliflozin non erano ancora disponibili in Italia). Vengono sottolineati da entrambi i documenti sia gli effetti positivi sul peso corporeo che sui livelli pressori che quelli negativi come aumento di infezioni del tratto urinario e genitale. Le linee guida AACE/ACE sottolineano anche il rischio di disidratazione, di ipotensione ortostatica nei pazienti anziani in terapia con diuretici dell'ansa e l'evidenza *post-marketing* di un possibile incremento di fratture ossee.

Acarbose: in entrambi i documenti vengono menzionati gli effetti collaterali e gli effetti positivi nei soggetti con IGT, con probabili ripercussioni favorevoli anche sul rischio cardio-vascolare.

Insulina nel DMT2

In accordo con gli SI, le linee guida AACE/ACE consigliano di avviare una terapia insulinica quando la terapia ipoglicemizzante non insulinica e l'intervento sullo stile di vita non sono in grado di raggiungere il *target* glicemico. A questa raccomandazione le linee guida americane aggiungono un ulteriore criterio dato dal riscontro di una HbA1c > 9.0% associata a iperglicemia sintomatica (indipendentemente dal fatto che il paziente sia già in terapia ipoglicemizzante orale o meno) e sottolineano che l'inizio della terapia insulinica non deve essere rimandato, ma al contrario preso in considerazione anche precocemente, combinando un analogo insulinico basale con ipoglicemizzanti orali o analoghi del GLP-1. L'inizio o l'aumento del dosaggio insulinico andrebbero riconsiderati ogni 2-6 mesi, con l'obiettivo di raggiungere e mantenere nel tempo i valori di HbA1c prestabiliti per il singolo paziente e comunque prima della comparsa dello scompenso metabolico, in particolare quando, nonostante una terapia massimale, l'HbA1c supera di più di 0.5 punti percentuali l'obiettivo glicemico adatto a quel determinato paziente.

Entrambe le linee guida sottolineano l'importanza di un efficace percorso di educazione terapeutica e la necessità di prescrivere l'uso di presidi per l'auto-monitoraggio. Entrambe sono d'accordo sull'utilità della terapia combinata; su questo punto le linee guida AACE sottolineano maggiormente i benefici dell'associazione tra insulina basale ed incretine, per il suo vantaggio su incremento ponderale e rischio ipoglicemico. Se confrontate con uno schema *basal-bolus*, le incretine riducono, infatti, l'incremento di peso dovuto all'assunzione di insulina, riducendo allo stesso tempo il rischio di ipoglicemie. C'è accordo sull'opportunità di iniziare preferibilmente con un'insulina basale, successivamente con uno schema *basal-bolus* o con il solo analogo rapido ai pasti oppure, in casi particolari, in presenza di gravi ed evidenti problemi di *compliance*, può essere presa in considerazione una doppia somministrazione di insulina premiscelata (bifasica). Come da consuetudine, AACE/ACE forniscono interessanti algoritmi per l'avvio e la titolazione della terapia insulinica.

Diabete tipo 1 (DMT1)

AACE/ACE raccomandano lo schema di terapia *basal-bolus*, con analoghi rapidi e analoghi a lunga durata d'azione o l'impiego del micro-infusore.

La dose insulinica di partenza è in relazione al peso corporeo (0.4–0.5 U/kg/die). La quota di insulina basale rappresenta circa il 40-50% del fabbisogno giornaliero. Il dosaggio di rapida si titola sulla base del contenuto dei carboidrati del pasto, mediante il rapporto insulina/carboidrati (quanti grammi di carboidrati vengono metabolizzati da una unità di insulina), che di solito varia da 1:20 per i pazienti insulino-sensibili a 1:5 per quelli insulino-resistenti. Le correzioni pre-prandiali devono essere effettuate sulla base del fattore di sensibilità insulinica (fattore di correzione che considera di quanto si riduce la glicemia per unità di insulina).

Le linee guida AACE/ACE fanno riferimento inoltre alla pramlintide, non disponibile in Italia, l'unico altro farmaco approvato nel DM1, somministrato in associazione con l'analogo rapido. Questa terapia determina una riduzione consistente dell'HbA1c e calo ponderale, ma un aumento del rischio ipoglicemico se non si effettuano appropriate riduzioni del dosaggio insulinico.

Non vengono fornite raccomandazioni in merito alla terapia con analoghi del GLP-1 o inibitori del SGLT-2, per mancanza di studi adeguati, anche se sono emersi dati interessanti da studi preliminari. L'uso della metformina nei pazienti con DM1 non è raccomandato, anche in considerazione del rischio di cheto-acidosi; tuttavia l'uso di questo farmaco è di grande interesse anche nel DM1 e sono attesi dati in merito nel prossimo futuro.

GESTIONE DELL'IPOGLICEMIA

Le linee guida AACE/ACE pongono l'accento sul fatto che la classica definizione di ipoglicemia (basso valore glicemico accompagnato da sintomi di ipoglicemia: palpitazioni, fame, tremori, sudorazione, ecc) possa non intercettare tutti gli eventi ipoglicemici, dato che non sempre l'ipoglicemia è sintomatica e, al contrario, i sintomi possono fare la loro comparsa anche per valori superiori alla soglia di allerta accettata per definire un episodio di ipoglicemia (70 mg/dL). In questo senso, gli SI, rifacendosi alle raccomandazioni dell'ADA e dell'*Endocrine Society*, definiscono ipoglicemia tutti gli episodi in cui si registrano valori glicemici bassi al punto da poter essere dannosi per il paziente.

Secondo AACE/ACE, la principale causa di ipoglicemia deriva dall'intensificazione della terapia ipoglicemizante messa in atto per il raggiungimento dei *target* di HbA1c. Questo è stato evidenziato negli studi ACCORD, ADVANCE, UKPDS, nei quali il gruppo in trattamento intensivo sperimentava un numero significativamente maggiore di episodi ipoglicemici.

Il rischio ipoglicemico è maggiore nei pazienti anziani, con una lunga durata di DM, in presenza di insufficienza renale, ridotta riserva insulinica e demenza.

Recenti studi hanno evidenziato l'associazione tra ipoglicemia ed eventi avversi cardio-vascolari o rischio di sviluppare demenza.

L'ipoglicemia rappresenta il principale fattore limitante la cura del paziente diabetico. Per questo motivo, la scelta deve ricadere su farmaci ipoglicemizanti che non inducono ipoglicemie.

Nei pazienti con episodi di ipoglicemia non avvertita è consigliato di innalzare i *target* glicemici.

Tutti i pazienti devono essere incoraggiati all'utilizzo del glucometro per documentare gli episodi ipoglicemici.

Bibliografia

1. Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology – Clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan – 2015. *Endocr Pract* [2015, 21 \(suppl 1\): 1-87](#).
2. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2014](#).