

**COMMENTO A “AAACE COMPREHENSIVE DIABETES
MANAGEMENT ALGORITHM 2013”**Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Il nuovo algoritmo 2013 sul *management* terapeutico del Diabete Mellito è stato divulgato durante il 22° Congresso Annuale dell'American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE), tenutosi nel maggio u.s. a Phoenix (Arizona, USA), nel corso di una *Panel-Discussion* dedicata. È stato illustrato da Alan J Garber, Presidente dell' AAACE, e da George Grunberger e Jeffrey I Mechanick, portavoce della *Task Force* di estensori, costituita da 19 autorevoli Endocrinologi dell'AAACE (oltre ai precedenti, MJ Abrahamson, JI Barzilay, L Blonde, ZT Bloomgarden, MA Bush, S Dagogo-Jack, MB Davidson, D Einhorn, WT Garvey, Y Handelsman, IB Hirsch, PS Jellinger, JB McGill, PD Rosenblit, GE Umpierrez, MH Davidson). L'algoritmo è stato anche pubblicato su *Endocrine Pratiche (EP)* ed è liberamente scaricabile (1).

Sono stati affrontati i seguenti capitoli:

1. Modello centrato sulle complicanze per la cura del paziente sovrappeso/obeso
2. Algoritmo per il prediabete
3. Obiettivi e algoritmo per il controllo glicemico
4. Algoritmo per la terapia insulinica aggiuntiva/intensiva
5. Algoritmo per la modificazione dei fattori di rischio cardiovascolari
6. Profili dei farmaci anti-diabetici
7. Principi per il trattamento del diabete di tipo 2

Il nuovo algoritmo 2013 presenta sostanziali novità rispetto al precedente documento del 2009 nei punti 1, 2 e 5.

Primo capitolo: il paziente obeso

Indica tre *step* valutativi (*cf*r figura a pag 41 di EP).

1. BMI senza complicanze (BMI 25-26.9 – o BMI > 27) oppure BMI > 27 con complicanze di grado basso, medio, alto: orientato alla **valutazione della compromissione cardio-metabolica** (cioè l'interessamento cardiovascolare causato dallo scompenso glico-lipo-metabolico) e **biomeccanica** (inteso come danno articolare e rallentamento dell'attività fisica con il conseguente minor consumo energetico); si definisce la scelta terapeutica più opportuna per migliorare l'azione preventiva sulle complicanze e ottenere la maggiore perdita di peso possibile.
2. **Selezione terapeutica**, che prevede:
 - a. modifiche dello stile di vita, con *counseling* e programma individuale strutturato multidisciplinare;
 - b. terapia farmacologica, con fentermina, orlistat, lorcaserina, fentermina-topiramato a rilascio prolungato;
 - c. terapia chirurgica per BMI > 35: bendaggio gastrico, resezione gastrica verticale, *by-pass* gastrico.
3. In caso di mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici, secondo una progressione cronologica, **intensificazione** delle modifiche dello stile di vita e della terapia farmacologica, e chirurgia bariatrica volta al maggior obiettivo possibile di perdita di peso.

Secondo capitolo: prediabete

Include i pazienti con IFG (*impaired fasting glucose*, 100-125 mg/dL), IGT (*impaired glucose tolerance*, 140-199 mg/dL) e quelli con sindrome metabolica secondo i criteri NCEP (*National Cholesterol Education Program*) 2001. L'approccio parte da modifiche dello stile di vita, comprendenti assistenza medica finalizzata alla perdita di peso. Analizza poi la presenza di altri fattori di rischio cardiovascolari, con opzionale modifica della terapia di dislipidemia e ipertensione arteriosa, le pre-esistenti terapie anti-obesità, con monitoraggio della progressione da normoglicemia a diabete conclamato, e il fabbisogno di terapia anti-iperglicemica, da valutare in base al *cut-off* glicemico.

Partendo dal criterio iniziale di rafforzare la terapia anti-obesità e di iniziare l'impiego di farmaci considerati a basso rischio, quali metformina e acarbose, in caso di insuccesso nella normalizzazione glicemica, si considera con cautela l'opportunità di impiegare glitazoni (TZD) o gli agonisti recettoriali del GLP1 (GLP1-RA).

Stessa procedura se si parte dalla considerazione dell'esistenza di criteri multipli pre-diabete: dall'insuccesso di metformina e/o acarbose si passa alla terapia con TZD e GLP1-RA (*cf*r figura a pag 42 di EP).

Questo capitolo recepisce la necessità di **avviare molto precocemente una terapia farmacologica di salvaguardia della β -cellula pancreatica e di minimizzare l'insulino-resistenza d'organo** per prevenire l'insorgenza del diabete mellito. Questa affermazione pone l'ACE come unica società medico-scientifica del panorama endocrino-diabetologico internazionale che propugni una terapia farmacologica del pre-diabete.

Terzo capitolo: algoritmo di controllo glicemico

Gli obiettivi di raggiungimento del controllo glicemico sono espressi come *cut-off* di emoglobina glicata (HbA1c):

- HbA1c < 6.5%, per pazienti non complicati, senza patologie concomitanti e con basso rischio ipoglicemico;
- HbA1c > 6.5%, con individualizzazione dell'obiettivo, in pazienti con patologie concomitanti e a rischio per ipoglicemia.

L'algoritmo di controllo glicemico parte da una modifica dello stile di vita (compresa l'assistenza medica finalizzata alla perdita di peso) e si suddivide in 3 categorie d'ingresso basate sul *cut-off* di HbA1c: monoterapia, terapia doppia, terapia tripla (*cf*r figura a pag 44 di EP).

Per HbA1c < 7.5%, si prevede una monoterapia farmacologica con possibilità di utilizzo in ordine gerarchico di:

- I. metformina, GLP1-RA, DPP-IV-inibitori, inibitori dell' α -glicosidasi (gruppo di cui si sottolineano i pochi effetti collaterali)
- II. con cautela: SGLT2-inibitori (*sodium-glucose linked transporters* 2 inibitori, che bloccano il riassorbimento tubulare di glucosio), glitazoni, sulfaniluree/glinidi.

Se entro tre mesi non si raggiunge HbA1c < 6.5%, si passa all'aggiunta di un secondo farmaco.

Per HbA1c > 7.5%, si prevede una terapia doppia, con aggiunta a metformina o agli altri farmaci di prima linea, sempre con un criterio gerarchico d'impiego sequenziale (in verde i farmaci con pochi effetti collaterali, in giallo i farmaci da usare con cautela):

- I. GLP1-RA e DPP-IV inibitori;
- II. con cautela: glitazoni, SGLT2-inibitori, insulina basale;
- III. quindi colesevelam e bromocriptina QR (non utilizzati in Italia) e inibitori dell' α -glicosidasi;
- IV. in ultimo, da usare con cautela, sulfaniluree/glinidi.

Se entro 3 mesi non si raggiunge l'obiettivo terapeutico, si passa alla tripla terapia, che prevede sempre l'aggiunta a metformina o agli altri farmaci di prima linea, in sequenza preferenziale:

- I. GLP1-RA;
- II. con cautela: glitazoni, SGLT2-inibitori, insulina basale;
- III. quindi DPP-IV inibitori, colesevelam, bromocriptina QR, inibitori dell' α -glicosidasi;
- IV. in ultimo, con cautela, sulfaniluree/glinidi.

Se entro 3 mesi non si raggiunge l'obiettivo terapeutico, si avvia terapia insulinica multi-iniettiva e/o intensificata.

Per un *cut-off* di HbA1c > 9.0%:

- in assenza di sintomi clinici di scompenso glico-metabolico, si indica una terapia doppia o tripla con eventuale aggiunta di insulina;
- in presenza di sintomi, si avvia terapia insulinica con eventuale aggiunta di altri farmaci, con opzione di intensificazione insulinica multi-iniettiva.

Pertanto, l'algoritmo AACE considera in ogni *step*, dopo la metformina:

- preferenziali i GLP1-RA
- seguiti dai DPP-IV inibitori
- poi, da utilizzare sempre con cautela: glitazoni, SGLT2-inibitori, insulina basale, sulfaniluree/glinidi, le quali sono sempre all'ultimo posto d'impiego in ogni *step* considerato

(N.d.A.: in Italia le sulfaniluree, specie in combinazione preconstituita con metformina, sono i farmaci più venduti!). Un recente articolo di Guillermo E Umpierrez, uno degli estensori dell'algoritmo AACE, spiega perchè GLP1-RA e DPP-IV inibitori siano considerati farmaci preferenziali (2).

Quarto capitolo: terapia insulinica "add-on", basale o di intensificazione multi-iniettiva

La dose di partenza per l'insulina basale si calcola in relazione ai valori di HbA1c:

- HbA1c < 8%: 0.1–0.2 U/kg peso corporeo reale;
- HbA1c > 8%: 0.2–0.3 U/kg.

L'aggiustamento posologico andrà valutato ogni 2–3 giorni in funzione dell'obiettivo glicemico raggiunto, con incrementi sequenziali che tengano conto della glicemia a digiuno e del rischio di ipoglicemia. Gli obiettivi da raggiungere sono:

- glicemia a digiuno e pre-prandiale: < 110 mg/dL;
- HbA1c < 7%.

I due obiettivi possono essere personalizzati, in base alle caratteristiche del paziente: età, durata del diabete, presenza di comorbidità, complicanze in atto, rischio ipoglicemico.

In caso di non raggiungimento degli obiettivi, si passa all'intensificazione della terapia insulinica (0.3–0.5 U/kg), con ripartizione della dose totale tra 50% di analogo rapido ai pasti e 50% di analogo basale (considerando poco desiderabili insuline NPH, regolari umane e insuline premiscelate) (cfr figura a pag 45 di EP).

Di particolare novità, è la possibilità di aggiungere GLP1-RA e DPP-IV inibitori in pazienti non a *target* con sola insulina basale.

La posologia dell'insulina andrà aggiustata ogni 2–3 giorni:

- con glicemie pre- e post-prandiali > 180 mg/dL: incremento di insulina prandiale del 10%;
- sulla base degli orari di insorgenza delle ipoglicemie (notturne, mattutine a digiuno, inter-prandiali): riduzioni di insulina basale e prandiale.

Quinto capitolo: modifica dei fattori di rischio cardio-vascolari e gestione terapeutica di dislipidemia e ipertensione arteriosa (cfr figura a pag 46 di EP)

Per il profilo lipidico, i *cut-off* considerati sono quelli condivisi dalle altre società scientifiche e l'utilizzo dei farmaci per le **dislipidemie** (statine, fibrati, niacina, ezetimibe, acidi grassi ω -3) sostanzialmente ricalca protocolli già impiegati in terapia. Tra i parametri considerati quale fattore di rischio e *target* terapeutico, si annovera la lipoproteina Apo-B.

In merito alla terapia dell'**ipertensione arteriosa**, essa deve perseguire un obiettivo pressorio sisto-diastolico di 130/80 mm Hg, deve considerare come preferenziali gli ACE-inibitori e i sartani in monoterapia iniziale, a cui potranno aggiungersi i diuretici tiazidici oppure i Ca-antagonisti o i β -bloccanti se la pressione arteriosa sisto-diastolica iniziale supera 150/100 mm Hg. Se la P.A. non è ancora a *target*, si potrà ogni 2–3 mesi aggiungere un 2° farmaco scelto tra β -bloccanti, Ca-antagonisti o diuretici tiazidici, oppure un 3° farmaco a scelta tra α -bloccanti, clonidina e simili, vasodilatatori, spironolattone.

Sesto capitolo: profilo di sicurezza dei vari farmaci impiegati

È valutato in relazione a ipoglicemia, incidenza sul peso corporeo, funzione renale, effetti gastro-intestinali, rischio di danno cardiovascolare e scompenso cardiaco, effetti sul metabolismo osseo.

Particolarmente efficace è l'impiego di 4 colori per indicare il profilo di sicurezza del farmaco: verde per i farmaci con ridotti effetti collaterali, giallo per quelli da impiegare con cautela, azzurro per la neutralità su tutti i parametri considerati, rosso per quelli con maggiore probabilità di effetti collaterali (*cf* figura a pag 47 di EP).

Di tutte le classi di farmaci anti-diabete considerate, i DPP-IV-inibitori sono l'unica classe che mantiene il colore azzurro di neutralità per tutti i parametri.

Settimo capitolo: principi ispiratori dell'algoritmo AACE

Sono complessivamente 16:

1. ottimizzazione dello stile di vita
2. ricerca dell'obiettivo ottimale di emoglobina glicata
3. monitoraggio glicemico pre- e post-prandiale
4. individualizzazione della terapia
5. minimizzazione del rischio di ipoglicemia
6. minimizzazione del rischio di aumento di peso
7. approccio terapeutico iniziale e "add-on"
8. complementarietà delle terapie, per sinergie finalizzate all'ottimizzazione del controllo glicemico
9. valutazione dell'efficacia delle terapie
10. sicurezza
11. *compliance* terapeutica
12. orientamento terapeutico del medico al "point of care"
13. raggiungimento di un consenso terapeutico tra Endocrinologi Clinici esperti di *management* del diabete mellito di tipo 2
14. definizione delle priorità terapeutiche e del razionale delle cure
15. impiego preferenziale di insuline analoghi rapidi rispetto alle insuline umane regolari
16. impiego preferenziale di insuline analoghi basali rispetto alle insuline NPH, per la maggiore copertura giornaliera e per il minor rischio di ipoglicemie.

In **conclusione**, questo nuovo algoritmo AACE risulta uno strumento molto efficace per l'Endocrinologo Clinico: aggiornato, esaustivo, particolarmente avanzato per ciò che riguarda terapie innovative quali le incretine, sia in monoterapia che in terapia duplice o triplice, che "add-on" a terapia insulinica; molto attento alla sicurezza delle cure. Inoltre, guarda con grande attenzione alla precocità di intervento nel pre-diabete e nel paziente obeso, tenendo conto del fatto che il *management* del paziente diabetico va inquadrato in un'ottica di gestione razionale del rischio cardio-metabolico globale.

Bibliografia

1. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement. *Endocr Pract* [2013, 19 \(Suppl 2\): 1-48 \(free full text\)](#).
2. Umpierrez GE, Meneghini L. Reshaping diabetes care: the fundamental role of DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in clinical practice. *Endocr Pract* [2013, 19: 718-28](#).