

Linee guida per il trattamento del diabete tipo 2 negli adulti

Antonino Cartabellotta^{1*}, Valeria Manicardi²

¹Medico, Fondazione GIMBE, ²Medico, Azienda USL di Reggio Emilia

Il diabete mellito di tipo 2 (DM2) colpisce il 6% della popolazione inglese¹ e solitamente si associa ad obesità, inattività fisica, ipertensione arteriosa e dislipidemie; può generare complicazioni micro- e macro-vascolari a lungo termine, oltre a ridurre qualità e aspettativa di vita. Il trattamento del diabete è complesso e mira a prevenire le malattie cardiovascolari e micro-vascolari e ad individuare e trattare le complicanze vascolari precoci.

Nuove evidenze e sviluppi relativi alla gestione dei livelli di glucosio, alla terapia antiaggregante e alla disfunzione erettile hanno reso necessaria una revisione delle linee guida (LG) del 2009. Sono emerse preoccupazioni sulla sicurezza di alcuni farmaci ipoglicemizzanti, nuove evidenze sui più recenti inibitori della dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4) e agonisti recettoriali del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), nuove indicazioni e combinazioni di farmaci già commercializzati oltre a timori sul potenziale impatto clinico ed economico dei farmaci fuori brevetto. Sono stati considerati anche problemi di sicurezza e nuove evidenze sull'uso off-label della terapia antiaggregante (aspirina e clopidogrel) nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari.

Questo articolo sintetizza le raccomandazioni del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)², recentemente aggiornate sulla base delle nuove evidenze scientifiche, oltre ad una selezione delle raccomandazioni precedenti, tuttora valide. Le raccomandazioni del NICE sono basate su una revisione sistematica delle migliori evidenze disponibili e sull'esplicita considerazione della costo-efficacia degli interventi sanitari. Quando le evidenze sono limitate, le raccomandazioni si basano sull'esperienza del gruppo che ha prodotto la linea guida — *Guidelines Development Group* (GDG) — e sulle norme di buona pratica clinica. I livelli di evidenza delle raccomandazioni cliniche sono indicati in corsivo tra parentesi quadre.

1. Educazione del paziente

- Offrire un programma di educazione strutturata ai pazienti adulti con DM2 e ai loro familiari o caregiver contestualmente o subito dopo la diagnosi, con rinforzo e rivalutazione annuale. [Raccomandazione basata su evidenze di qualità bassa e sull'esperienza e l'opinione del GDG]
La LG integrale contiene informazioni utili a chi sviluppa e monitora tali programmi.
- Integrare i consigli sulla dieta con un programma per-

sonalizzato per il trattamento del DM2 che includa modifiche allo stile di vita come un aumento dell'attività fisica e una riduzione di peso quando necessario. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

2. Gestione dei livelli di glucosio

- Coinvolgere i pazienti adulti con DM2 nel decidere i target di HbA1c, al fine di evitare eventi avversi (es. ipoglicemia) o un peggioramento della qualità di vita per l'impegno richiesto per raggiungere il target. [Raccomandazione basata su evidenze di qualità da alta a molto bassa e sull'esperienza e l'opinione del GDG]
- Coinvolgere i pazienti adulti con DM2 nelle decisioni terapeutiche, tenendo conto di preferenze individuali, comorbidità, rischi legati alla polifarmacoterapia o al controllo intensivo della glicemia, aspettativa di vita. [Raccomandazione basata su evidenze di qualità bassa e sull'esperienza e l'opinione del GDG]
- Aiutare i pazienti adulti con DM2 a raggiungere un valore target di HbA1c pari a 48 mmol/mol o a 53 mmol/mol in caso di trattamento intensivo. [Raccomandazione basata su evidenze di qualità bassa e sull'esperienza e l'opinione del GDG]
- Ai pazienti adulti con DM2 non prescrivere di routine l'automonиторaggio della glicemia ad eccezione delle seguenti condizioni:
 - trattamento con insulina
 - trattamento con antidiabetici orali che possano aumentare il rischio di ipoglicemia durante la guida o l'uso di macchinari
 - evidenza di ipoglicemia
 - stato di gravidanza o pianificazione di una gravidanza (cfr. LG NICE su diabete e gravidanza)

Citazione. Cartabellotta A, Manicardi V. Linee guida per il trattamento del diabete tipo 2 negli adulti. Evidence 2016;8(12): e1000159.

Publicato 19 Dicembre 2016

Copyright. © 2016 Cartabellotta et al. Questo è un articolo open access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti d'interesse. Nessuno dichiarato.

Provenienza. Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

- partecipazione a un programma strutturato di educazione finalizzato a conoscere il diabete o ad identificare episodi di ipoglicemia asintomatica

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da alta a molto bassa e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

3. Terapia farmacologica

- Prescrivere come trattamento iniziale la metformina a rilascio standard. *[Raccomandazione basata su evidenza di qualità alta e sull'esperienza e l'opinione GDG]*
- Se la metformina a rilascio standard è controindicata o non tollerata, considerare il trattamento con metformina a rilascio prolungato o con un inibitore della DPP-4, con pioglitazone o una sulfanilurea. *[Raccomandazione basata su evidenze estrapolate da popolazioni in cui la metformina è indicata e tollerata e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Per prescrivere ulteriori trattamenti in relazione alle variazioni della HbA1c si veda l'infografica³.
- Per la prescrizione di pioglitazone dovrebbero essere tenute in considerazione le raccomandazioni della *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) e le indicazioni appropriate. L'uso di questo farmaco, infatti, si associa ad aumento del rischio di scompenso cardiaco, tumore vescicale e fratture ossee. Fattori di rischio noti per queste condizioni (es. età avanzata) dovrebbero essere valutati con attenzione prima del trattamento. La MHRA suggerisce ai medici prescrittori di rivalutare i pazienti dopo 3-6 mesi e continuare il trattamento solo a fronte di un evidente beneficio.
- Il GDG ha notato che i dati sulla sicurezza a lungo termine dei DPP4-inibitori sono limitati: tuttavia ha considerato che le evidenze erano sufficientemente robuste per raccomandarli nel caso in cui gli altri due farmaci siano controindicati o non tollerati, suggerendo di tener conto delle raccomandazioni della MHRA.
- Quando si comincia la terapia insulinica in pazienti adulti con DM2 utilizzare un programma strutturato per la titolazione attiva della dose che comprenda:
 - tecnica di iniezione
 - supporto telefonico continuo
 - automonitoraggio
 - titolazione della dose per raggiungere i livelli target
 - comprensione dei suggerimenti dietetici
 - notifica alle autorità competenti in materia di patente di guida
 - trattamento dell'ipoglicemia
 - trattamento delle modifiche acute dei livelli di controllo glicemico
 - supporto da parte di un professionista sanitario esperto

[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]

4. Trattamento di alcuni fattori di rischio e sintomi legati alla malattia

Il ruolo degli inibitori della fosfodiesterasi-5 per il trattamento della disfunzione erettile nei pazienti maschi con DM2 è stato modificato ed è ora una raccomandazione più debole (vedi sotto) in seguito ai dubbi emersi sulla qualità delle evidenze e alla mancanza di dati comparativi nei confronti del testosterone.

- Considerare un inibitore della fosfodiesterasi-5 nel trattamento di una disfunzione erettile nei pazienti maschi con DM2, scegliendo inizialmente il farmaco di costo inferiore e tenendo presenti tutte le controindicazioni. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità bassa e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

Dopo aver rivisto il ruolo dell'aspirina nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari nei pazienti adulti con DM2, il GDG ha stabilito che aspirina e clopidogrel non dovrebbero essere prese in considerazione in assenza di malattie cardiovascolari.

- Non proporre terapia antiaggregante (aspirina o clopidogrel) in pazienti adulti con DM2 in assenza di malattie cardiovascolari. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità bassa e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

Le raccomandazioni per il trattamento dell'ipertensione nei pazienti adulti con DM2 non sono state modificate.

- Aggiungere farmaci se le modifiche dello stile di vita non riducono la pressione arteriosa a valori <149/80 mm Hg (o <130/80 mm Hg in presenza di nefropatia, retinopatia, o patologie cerebrovascolari). *[Raccomandazione basata su evidenze di alta qualità e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Controllare i valori pressori ogni 1-2 mesi e, se il paziente è già in trattamento anti-ipertensivo, intensificare la terapia sino a quando i valori si stabilizzano a livelli <140/80 mm Hg (o <130/80 mm Hg in presenza di nefropatia, retinopatia, o patologie cerebrovascolari). *[Raccomandazione basata su evidenze di alta qualità e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

5. Raccomandazioni per la ricerca futura

Il GDG ha identificato le seguenti priorità per la ricerca futura:

- Qual è l'effetto della sospensione o dello switch terapeutico sulle modifiche dei livelli di glicemia? Su quali criteri dovrebbero basarsi queste decisioni?
- Nei pazienti che non possono assumere metformina, quali combinazioni farmacologiche sono più efficaci dopo il fallimento della monoterapia con altre molecole?
- Nel caso in cui sia indicato il passaggio ad una tripla terapia, quali farmaci dovrebbero essere utilizzati per controllare la glicemia?
- Quali sono le complicanze a lungo termine e gli effetti sui livelli di glicemia di farmaci come gli inibitori della DPP-4, gli inibitori del co-trasporto sodio-glucosio

(SGLT2) e delle meglitinidi?

- Negli adulti in cui è appropriato, quale è la frequenza ottimale dell'automonitoraggio della glicemia?

BIBLIOGRAFIA

1. Gatineau M, Hancock C, Holman N, et al. Adult obesity and type 2 diabetes. Public Health England, 2014. Disponibile a: www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/338934/Adult_obesity_and_type_2_diabetes_.pdf. Ultimo accesso 19 dicembre 2016.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. December 2015 (Last updated: July 2016). Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/ng28. Ultimo accesso 19 dicembre 2016.
3. Algorithm for blood glucose lowering therapy in adults with type 2 diabetes. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/algorithm-for-blood-glucose-lowering-therapy-in-adults-with-type-2-diabetes-2185604173. Ultimo accesso 19 dicembre 2016.