

# **Percorso Preventivo-Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale (PDTA)**

## **del paziente affetto da Diabete mellito di tipo 2**

Ottobre 2012

*NB: le seguenti note sono necessariamente incomplete e hanno solo lo scopo di fornire un primo pro-memoria "tasabile", che deve essere comunque completato dalla lettura del documento integrale, che riporta i nominativi e le qualifiche degli estensori.*

### **Premessa**

Il Percorso PDTA si basa sui seguenti principi:

- metodologia della Medicina basata sulle prove di efficacia
- integrazione di Linee Guida con fonti primarie di riferimento (RCT e loro revisioni sistematiche) o altre ricerche valide citate, e loro analisi critica in base al punto di vista del SSR e SSN, della salute della comunità degli assistiti e tenendo conto del contesto territoriale
- miglior possibile rapporto costo-efficacia
- evitare medicalizzazioni e uso di diagnostica inappropriati
- farmaci indicati con solo nome dei principi attivi e valutati rispetto al rapporto rischio-beneficio e costo-beneficio, con attenzione ai farmaci generici-equivalenti
- interventi sui fattori che peggiorano salute e qualità di vita non limitati alla sola prescrizione farmacologica
- garanzia dell'ASL che eventuali conflitti di interesse non abbiano interferito con il PDTA.

### **Prevenzione del diabete**

Il Percorso PDTA pone forte attenzione alla prevenzione negli specifici capitoli sui "Fattori di rischio" (con fattori spesso trascurati nelle trattazioni correnti sviluppati anche negli Allegati) e su "Come frenare l'epidemia di diabete".

La prevenzione del diabete é compito primario del MMG.

Il rischio aumenta per mancato allattamento materno, sedentarietà, eccesso di calorie e di carne rossa e salumi, carenza di fibra e modelli alimentari ad alto indice glicemico. Aumenta il rischio (e aggrava le conseguenze) anche il fumo e l'uso abituale di certi farmaci (es. antidepressivi, integratori con selenio, statine,  $\beta$ -bloccanti, diuretici ad alte dosi senza

attenzione a compensare l'ipopotassiemia). Il fattore di gran lunga più importante è però il peso eccessivo.

La ricerca ha mostrato che adottando cinque comportamenti salutari si potrebbero evitare 9 su 10 casi di diabete in adulti e anziani.

Diete quasi vegane o mediterranee (descritte in Allegati) hanno prevenuto o migliorato il diabete più delle classiche diete restrittive.

## Diagnosi

I valori glicemici distinguono soggetti normali (glicemia su plasma venoso a digiuno <100 ml/dl), con alterata glicemia digiuno (100-125), ridotta tolleranza ai carboidrati (140-199 2 ore dopo OGTT con 75 g glucosio), diabete ( $\geq 126$ , confermata in 2° misurazione; o  $\geq 200$  2 ore dopo OGTT con 75 g glucosio; o Hb glicata  $\geq 6,5\%$ , pari a 48 mmol/mol; o glicemia casuale  $\geq 200$  mg/dl in presenza di sintomi tipici: poliuria, sete e calo di peso).

Per la diagnosi di Diabete Gestazionale si rimanda alle nuove Raccomandazioni SNLG-ISS e AMD-SID.

La tipizzazione distingue diabete di tipo 1, di tipo 2, gestazionale, monogenico e secondario. Per la valutazione iniziale si dettagliano anamnesi, esame obiettivo, esami di laboratorio e strumentali.

## Automonitoraggio

L'automonitoraggio (A.) é molto diffuso nella pratica tra diabetici di tipo 2 che non fanno uso di insulina, perciò il p-PDTA ha accettato un compromesso con i risultati della ricerca. L'insieme di tali risultati (All. 4), per quanto non conclusivi, dovrebbe portare a una sospensione nel rimborso a carico del SSN di una tecnologia con rendimenti bassi e incerti, costi finanziari e di tempo di medici e pazienti molto alti e un alto costo-opportunità (se medici, infermieri e pazienti dedicano tempo ed energie all'A. non possono dedicarli ad altri interventi di provata efficacia e il SSN non può usare in altro modo le ingenti risorse finanziarie oggi impiegate per l'A.).

Il compromesso accettato per la prescrizione di presidi prevede:

- nessuna prescrizione se paziente in dietoterapia
  - 25 strisce ogni 3 mesi se assume metformina o farmaci innovativi, che non danno ipoglicemia
  - 25 strisce al mese se assume sulfaniluree o altri farmaci orali che inducono ipoglicemia
- I pazienti andrebbero però onestamente informati di ciò che ad oggi è provato su possibili benefici, limiti, effetti avversi dell'A., anche considerando l'offerta di possibili alternative.
- 75 strisce al mese se insulina 1-2 iniezioni/die
  - 150 strisce al mese se insulina più di 2 iniezioni/die
  - 175 al mese per categorie particolari (gravidanza, sport agonistico, microinfusori).

# Obiettivi terapeutici

## Target glicemici

Gli Standard SIMG 2011 chiedono "per tutti una glicata <7% (e <6,5% in singoli pazienti)".

Invece le prove disponibili (All. 7) consentono di affermare che nei diabetici di tipo 2:

- ad oggi solo con dieta e modifiche di stile di vita sembra sicuro puntare a target <7% di glicata
- è appropriato puntare a glicata  $\leq 7\%$  con dieta e stile di vita + metformina nei diabetici di nuova diagnosi
- per la maggior parte dei pazienti l'intensificazione della terapia con l'aggiunta di altri farmaci si può considerare - ottimizzate le dosi metformina - se le glicite sono elevate, con l'obiettivo di portarle tra 7 e 7,9%. Se c'è diabete di lunga durata, limitata aspettativa di vita e/o complicanze micro- o macrovascolari avanzate sono appropriati target meno stringenti
- l'uso di insulina va considerato in pazienti selezionati con glicite >8%, quando altri farmaci orali siano controindicati e ulteriori correzioni dello stile di vita non siano sufficienti o applicabili
- le conoscenze in proposito sono in evoluzione, ma per ora le condotte prudenti sopra suggerite sono coerenti con il complesso delle prove e gli scostamenti dovrebbero comportare una chiara informazione degli interessati sulle incertezze in merito ai possibili benefici e sui problemi di sicurezza.

## Target pressori

Gli Standard SIMG 2011 pongono "come obiettivo valori di PA <130/<80 mmHg. I pazienti con PAS 130-139 o PAD 80-89 mmHg devono modificare lo stile di vita per un massimo di 3 mesi poi, se gli obiettivi di cui sopra non sono stati raggiunti, iniziare terapia farmacologica".

Invece le prove disponibili consentono di affermare:

- per ora sembra sicuro puntare a target "ottimali" di PA solo attraverso modifiche dello stile di vita e dieta (senza stressare la riduzione del sodio alimentare)
- puntare a una PAS <140 mm Hg con dieta e stile di vita + (se non basta) terapie antipertensive di prima linea (ACE-i equivalente a dose standard o/e clortalidone o indapamide a bassa dose)
- per gran parte dei pazienti intensificare la terapia antipertensiva con l'aggiunta di altri farmaci non sembra giustificato se la PAS è a <140 mmHg; si può intensificare, ottimizzati i farmaci di prima linea, in presenza di PAS più elevate, con l'obiettivo di portarle a  $\leq 135$  mm Hg (e forse  $\leq 150$  mm Hg nei grandi anziani)
- non ci sono prove che target <130 mm Hg di PAS con farmaci diano nell'insieme maggiori benefici in mortalità totale o eventi avversi gravi/SAE totali, anzi possono esporre a maggiori rischi rispetto a target da >130 a 135 mm Hg
- la qualità di vita è peggiorata in modo lieve ma statisticamente significativo con terapia intensiva vs standard della PA nei diabetici
- le conoscenze sono in evoluzione, ma per ora le condotte prudenti suggerite sono coerenti con il complesso delle prove e gli scostamenti dovrebbero comportare chiara informazione degli interessati sulle incertezze in merito ai possibili benefici e ai problemi di sicurezza.

## Target di colesterolemia

Gli Standard SIMG 2011 pongono "l'obiettivo terapeutico minimo, per tutti i diabetici di cLDL <100 mg/dl. Nei diabetici con malattia CV un cLDL <70 mg/dl può essere un obiettivo opzionale".

E ancora: "nei diabetici ... con età >40 anni e  $\geq 1$  fattore di rischio CV i farmaci ipolipemizzanti vanno aggiunti allo stile di vita indipendentemente dal valore del cLDL".

Invece le prove da RCT in molti casi non supportano target così spinti (All. 9).

I target di colesterolemia invocati per i diabetici di tipo 2, legittimi in base alla nuova Nota 13 AIFA (come minimo cLDL <100 mg/dl, per tutti), difficilmente ottenibili anche con trattamenti molto aggressivi, non sembrano sostenuti da forti prove a prescindere da altri fattori di rischio. In particolare le prove sono conflittuali in soggetti con cLDL non alto e carenti in diabetici con cLDL basso o intermedio con il calcolatore del Progetto Cuore. Pertanto l'esposizione per decenni a statine di pazienti diabetici con cLDL non alto e a basso RCCV (dunque con lunga aspettativa di vita) deve bilanciare i benefici attesi per alcuni contro effetti avversi noti diffusi e sottovalutati e contro lo stesso rischio di aggravare il diabete.

Comunque non ha senso usare omega-3 in cps, inefficaci in prevenzione primaria e secondaria. Anche per trigliceridemie >500 mg/dl lo stile di vita fornisce valide alternative all'uso di cps di omega-3.

## Terapia

- 1) anzitutto prescrivere modifiche appropriate di stile di vita (dieta vegana oppure mediterranea correttamente impostata, attività fisica, cessazione dal fumo) implementandole sistematicamente
- 2) ottimizzare le dosi di metformina (2 g/die, salvo reali controindicazioni)
- 3) non aggiungere un secondo farmaco a metformina se l'HB glicata si mantiene <7% nei neo diagnosticati e per gli altri  $\leq 7,5\%$ , né di regola insulina se l'Hb glicata si mantiene <8% con terapie orali
- 4) per chi richieda un'associazione, gliclazide equivalente a rilascio prolungato è scelta ragionevole (per efficacia e sicurezza a medio termine). Repaglinide può essere un'opzione alternativa in caso di ipoglicemie postprandiali tardive con la sulfonilurea, o nell'IRC. Ciò finché non ci saranno maggiori prove comparative su efficacia e sicurezza nel tempo per i principi attivi più recenti e molto più costosi, tra i cui effetti avversi non figura l'ipoglicemia
- 5) per la terapia dell'ipertensione, spesso presente, i farmaci di prima scelta sono ACE-i generici-equivalenti e diuretici come clortalidone o indapamide a bassa dose
- 6) per l'eventuale ipercolesterolemia si rimanda al p-PDTA in vigore per il paziente con ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta. In particolare, si raccomanda di non aggiungere ezetimibe alle statine, per l'assenza di vantaggi patient oriented nei RCT sinora pubblicati e di non prescrivere omega-3 cps.

Si comparano anche gli effetti avversi noti delle classi di antidiabetici e i costi annui di ciascuna terapia ipoglicemizzante, espressi in multipli della DDD di metformina (gliptine costano oltre 20 volte ed exenatide/liraglutide quasi 50 volte di più).

## Follow-up

Ha scopo di verificare:

- adesione alle indicazioni/prescrizioni sui corretti stili di vita e rinforzo educativo
- controllo glicemico
- controllo di altri fattori di rischio CV eventualmente presenti e individuare/trattare quelli di nuova insorgenza
- prevenire, diagnosticare e trattare complicanze acute e croniche.

Obiettivi di controllo accettabili in adulti con diabete di tipo 2:

Glicemico: HbA1c: <7% se ottenuta con sola dieta e stile di vita, ~7,5% se con l'aggiunta di metformina, ~7% in diabete di nuova diagnosi. Per pazienti con diabete di lunga durata, limitata aspettativa di vita e/o complicanze micro- o macrovascolari avanzate sono appropriati target meno stringenti

Lipidico: c-LDL <100-130 mg/dl (in base al livello di RCCV con calcolatore del Progetto Cuore ISS)

Pressorio: PA <135-140/≤85 mmHg

Frequenza: ogni 6-12 mesi (o in relazione a condizioni cliniche): glicemia a digiuno (ev. post-prandiale), Hb glicata, esame completo urine, peso corporeo, IMC, PA.

Altri esami annuali, o con frequenza da valutare.

## Bibliografia generale

La bibliografia è citata in breve nel testo del Percorso PDTA integrale e riportata per esteso (in ordine alfabetico del primo autore) in **Allegati e approfondimenti** (richiedibili in versione elettronica a: [mmgpediatri@asl.milano.it](mailto:mmgpediatri@asl.milano.it) o reperibili per i MMG su [Agor@sl/PDTA](mailto:Agor@sl/PDTA) e Linee Guida).