Applicazione dell'algoritmo per la personalizzazione della terapia

Marco Gallo
SC Endocrinologia Oncologica DU
AOU San Giovanni Battista - Molinette di Torino

Premessa

Con il concetto di terapia personalizzata s'intende l'approccio decisionale clinico che di volta in volta viene utilizzato attraverso un'accurata caratterizzazione del paziente, applicando quindi le conoscenze e le evidenze scientifiche alla realtà di ciascun individuo. Il fine ultimo è l'individuazione degli obiettivi di compenso e delle scelte terapeutiche più adatte, riducendo gli eventi avversi e ottimizzando l'aderenza terapeutica del singolo. L'Associazione Medici Diabetologi (AMD) ha ritenuto opportuno offrire una propria risposta a questo nuovo bisogno della diabetologia, sviluppando un algoritmo terapeutico basato sulla tipizzazione dei pazienti con diabete mellito tipo 2 (non in gravidanza) in sottocategorie di comune riscontro nella pratica clinica [1]. Tale algoritmo è agevolmente consultabile on-line al sito http://www.aemmedi.it/algoritmi/.

Una delle strategie individuate, nella costruzione di questo algoritmo, è consistita nell'attribuire all'automonitoraggio glicemico il valore di strumento-guida per le scelte terapeutiche da effettuare. I pazienti sono infatti "fenotipizzati" in base al pattern glicemico giornaliero, utilizzato come elemento determinante nell'adottare l'opzione d'intervento più appropriata.

Congruentemente con il progetto SUBITO!, l'interpretazione dei dati dell'automonitoraggio glicemico consente (rispetto alla sola valutazione dell'emoglobina glicata [HbA_{1c}]) una maggiore aggressività gestionale con modificazioni precoci della terapia, con la finalità ultima di ridurre l'inerzia terapeutica.

Proviamo quindi a immaginare l'applicazione dell'algoritmo AMD su un paziente vero, o quanto meno "verosimile".

Caso clinico: 1° step

Donna di 67 anni, con due figli; svolge vita sedentaria e ha un'alimentazione ipercalorica, ricca in carboidrati e lipidi. È alta 169 cm e pesa 82 kg, con un indice di massa corporea (BMI) di 28,7; la circonferenza della vita è di 93 cm.

Ha familiarità per ipertensione arteriosa, diabete tipo 2 e neoplasie mammarie (madre e sorella affette). Fuma 10 sigarette al giorno dall'età di 30 anni.

È affetta da ipertensione da 15 anni (in trattamento con un ACE-inibitore e un diuretico) e da osteoporosi post-menopausale (alendronato settimanale, calcio e 25OH-vitamina D). Nel 2006, per il riscontro confermato di iperglicemia basale (~115 mg/dl), aveva effettuato un OGTT, risultato negativo per diabete (glicemia a 2-h: 138 mg/dl); le era stato consigliato di porre maggiore attenzione al proprio stile di vita, ma dopo un breve periodo era ritornata alle abitudini precedenti.

Giunge a visita dopo aver effettuato, a seguito dell'insorgenza di astenia ingravescente, calo ponderale di 2 kg, polidipsia e poliuria, esami ematochimici che hanno documentato valori elevati e confermati di glicemia (315-285 mg/dl a digiuno), con HbA_{1c} 8,9%. Il profilo lipidico rivela una dislipidemia mista (colesterolo tot. 245 mg/dl; HDL 55 mg/dl; LDL 138 mg/dl; trigliceridi 260 mg/dl). La funzionalità epatica e quella renale sono normali, in assenza di microalbuminuria.

Nei giorni precedenti l'esecuzione degli esami, la paziente aveva cercato di contrastare la sete assumendo succhi di frutta e bevande zuccherate.

CORRISPONDENZA

MARCO GALLO
mgallo4@molinette.piemonte.it

Domanda

Quale obiettivo di compenso glicemico dobbiamo prefiggerci, in questo caso?

Risposta

Ai fini della definizione del rischio individuale di sviluppare complicanze croniche e, quindi, della strategia terapeutica più opportuna, nell'algoritmo AMD vengono valutati l'età del paziente (anagrafica e/o biologica) e la presenza di complicanze macrovascolari note (Fig. 1). Sulla base di tali caratteristiche sono identificati target differenti di HbA_{1c}. Nel caso specifico, trattandosi di una paziente adulta (età: 45-70 anni) con diabete di nuova diagnosi (anche se verosimilmente non di recente insorgenza), senza complicanze di malattia, è raccomandabile un obiettivo ambizioso, con un target di HbA_{1c} di 6,5%.

Domanda

Qual è la prima opzione terapeutica, e dopo quanto tempo sarà opportuno rivalutarla?

Risposta

In linea con quanto raccomandato dagli Standard di Cura AMD-SID [2], AMD sostiene l'intervento sullo stile di vita come primo e unico approccio, nel *paziente normopeso o sovrappeso con iperglicemia lieve/moderata* (Algoritmo B; Fig. 2). Innanzitutto, per l'importanza in questa fase dell'educazione e della spinta motivazionale a modificare lo stile esistenziale, si tratta di un periodo particolarmente critico in cui si può dimostrare al paziente che ruolo cruciale abbia la correzione della dieta e lo svolgimento di attività fisica. Inoltre, le abitudini precedenti possono essere state così scorrette e "assurde" che è possibile un franco miglioramento anche senza farmaci. Al contempo, viene sostenuta la necessità di un controllo ravvicinato.

La paziente, ricevuta diagnosi di diabete, riceve indicazione a seguire una dieta ipoglucidica/ipolipidica da 1600 kcal/die, cessare il fumo e svolgere attività fisica 3-5 volte la settimana, per almeno 20-30'/die. Le vengono inoltre fornite istruzioni per l'automonitoraggio domiciliare della glicemia con glucometro. In particolare, viene concordato di effettuare, la settimana prima della visita successiva (dopo 1 mese), dei controlli seguendo uno schema "sfalsato".

Vengono considerati come target valori compresi tra 70-130 mg/dl per la glicemia a digiuno/pre-prandiale, e < 180 mg/dl per quella post-prandiale.

Caso clinico: 2° step

La paziente giunge alla visita di controllo avendo seguito parzialmente le raccomandazioni ricevute. È un po' più attiva, segue la dieta in maniera approssimativa e ha ridotto il numero di sigarette al giorno. Malgrado la compliance limitata, i valori della glicemia all'automonitoraggio risultano migliorati, seppur non rientrando negli obiettivi di compenso prefissati (Tab. I). Il peso è stabile.

Analizzando le misurazioni effettuate con l'autocontrollo, l'iperglicemia della paziente viene fenotipizzata come "a digiuno e post-prandiale" (> 60% di tutte le glicemie fuori target).

Domanda

Al fallimento della sola modificazione dello stile di vita, quale farmaco utilizzare in prima battuta?

Risposta

L'algoritmo prevede d'iniziare una terapia farmacologica orale quando gli interventi sullo stile di vita non siano più in grado di mantenere il controllo della glicemia ai valori desiderati; tali interventi andranno comunque sempre conservati e rinforzati.

Analogamente alla maggior parte degli algoritmi esistenti, il farmaco di prima scelta è la metformina, in virtù di numerose sue caratteristiche: l'efficacia sul compenso glicemico, il profilo di tollerabilità, l'elevata "safety" (con un rischio virtualmente assente di ipoglicemie), il basso costo e gli effetti favorevoli su vari fattori di rischio (compenso pressorio e lipidico, peso, fibrinolisi e aggregazione piastrinica; oltre ovviamente all'effetto insulinosensibilizzante, elemento centrale del quadro della paziente). A queste, si associa un profilo cardiovascolare quantomeno favorevole. Negli ultimi anni, infine, sono emerse segnalazioni di un

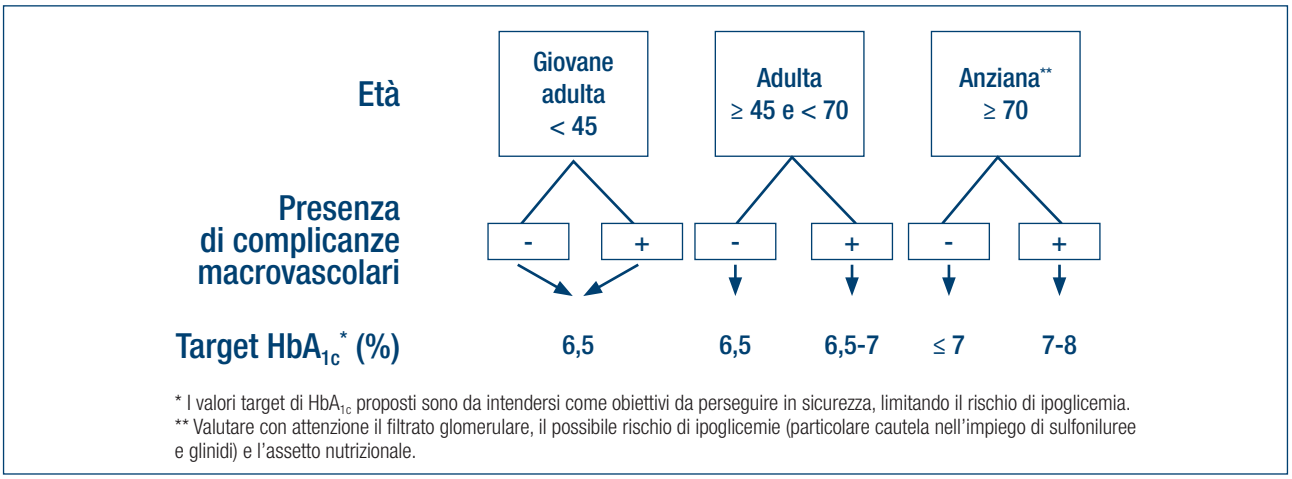

Figura 1.
Parametri per la caratterizzazione del paziente con diabete tipo 2.

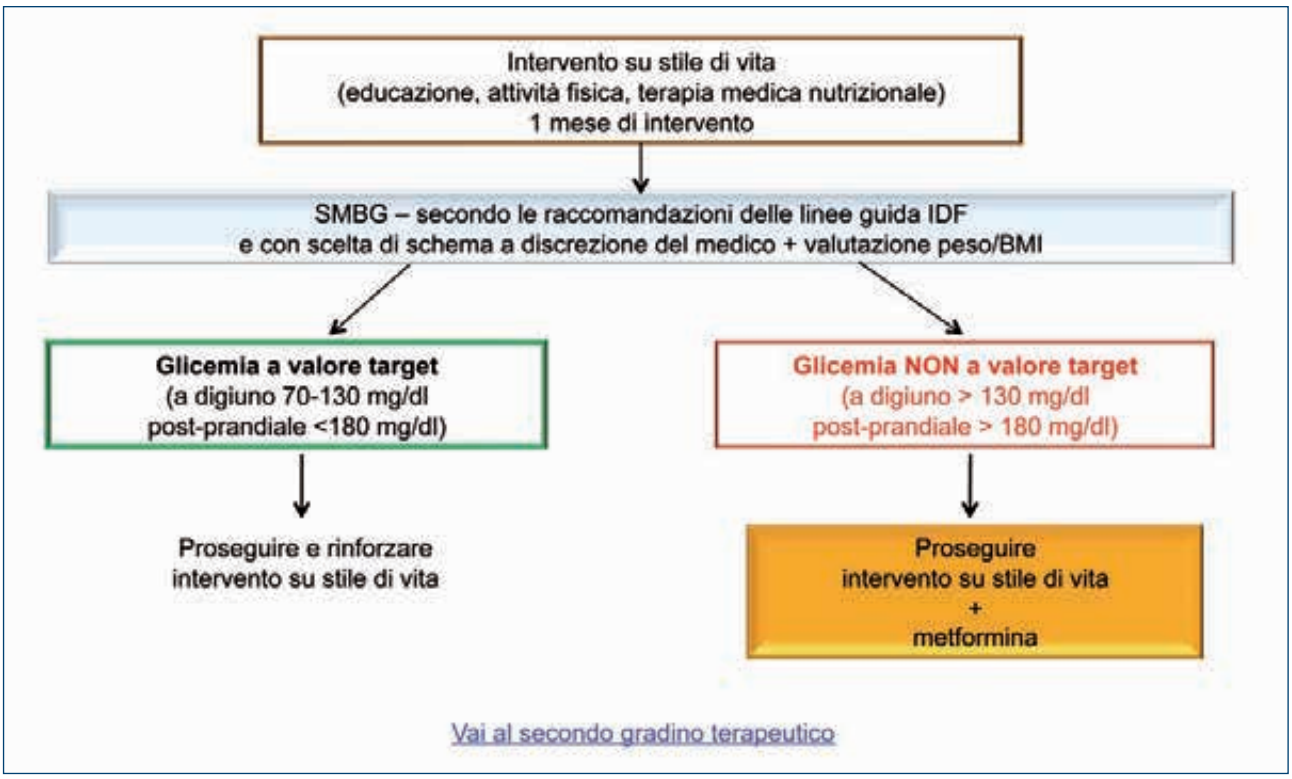

Figura 2.
Paziente con diabete tipo 2 normopeso o sovrappeso (BMI < 30 kg/m^2) e iperglicemia lieve/moderata (HbA_{1c} tra 6,5 e < 9%) - Primo gradino terapeutico.

potenziale ruolo antitumorale, soprattutto nei confronti del carcinoma mammario in post-menopausa: una caratteristica che contribuisce ulteriormente a rendere il farmaco l'opzione preferibile, tanto più considerando l'anamnesi familiare della donna.
Alla paziente viene prescritta metformina ai pasti a basse dosi (500 mg x 2/die), raccomandando un progressivo incremento posologico fino a 2000 mg/die. Viene fissato un appuntamento di controllo a 3 mesi, chiedendo la ripetizione degli autocontrolli della glicemia la settimana prima della visita (secondo lo schema precedente) e programmando nuovi controlli ematochimici.

Caso clinico: 3° step

All'appuntamento di controllo, il peso della paziente risulta diminuito di 2 kg. Il valore attuale di HbA_{1c} è 7,8%, con un miglioramento del profilo lipidico (colesterolo LDL 122 mg/dl; trigliceridi 205 mg/dl). Il diario glicemico, compilato correttamente secondo le indicazioni ricevute, conferma la presenza di oltre il 60% di valori glicemici post-prandiali > 180 mg/dl, mentre le rilevazioni basali/pre-prandiali sono quasi tutte in range. La paziente ha ulteriormente incrementato la propria attività fisica, ma fuma ancora.

Tabella I. Risultati dell'autocontrollo glicemico dopo 1 mese di sola modificazione dello stile di vita.

	PRE-COLAZIONE	POST-COLAZIONE	PRE-PRANZO	POST-PRANZO	PRE-CENA	POST-CENA
Lunedì	141	226				
Martedì			199	260		
Mercoledì					138	189
Giovedì	155	212				
Venerdì			165	253		
Sabato					124	178
Domenica	122	197				

Automonitoraggio a schema "sfalsato" (controllo della glicemia prima e 2 ore dopo la colazione il primo, quarto e settimo giorno di una settimana; prima e 2 ore dopo il pranzo il secondo e quinto giorno di quella stessa settimana; prima e 2 ore dopo la cena del terzo e del sesto giorno).

Una maggiore attenzione allo stile di vita ha consentito di ottenere un importante miglioramento di vari parametri metabolici; ciononostante, sia il compenso glicemico sia quello lipidico sono ancora insoddisfacenti. Viene prescritta terapia con simvastatina 20 mg/die e acido acetilsalicilico (160 mg/die), ribadendo l'importanza della cessazione del fumo.

Domanda

Quale antidiabetico aggiungere alla metformina, in considerazione del mancato raggiungimento degli obiettivi di compenso glicemico?

Risposta

L'algoritmo prevede di valutare l'eventuale potenziamento della terapia ogni 3-6 mesi, con il fine di raggiungere e mantenere nel tempo i target fissati. Oltre all'HbA_{1c}, per la valutazione del compenso glicemico e la scelta dell'opzione terapeutica più opportuna, i pazienti vanno nuovamente fenotipizzati in base alla tipologia e alla prevalenza delle varie glicemie quotidiane, rilevate mediante automonitoraggio.
La metformina, associata a dieta e attività fisica, ha consentito di ottenere una riduzione > 1% dell'HbA_{1c}, in linea con quanto riportato in letteratura [3]. Nell'algoritmo AMD, la scelta di una molecola o di un'associazione di farmaci rispetto ad altre è guidata non solo dall'efficacia nel ridurre la glicemia o dalla durata nel tempo di tale effetto ("durability"), ma anche dagli effetti extraglicemici complessivi (effetto sul peso, sensibilità all'insulina, rischio cardiovascolare), nonché dalla comodità d'impiego, dalla sicurezza, dalla tollerabilità e dai costi, tenendo comunque presente gli effetti sinergici e le interazioni derivanti dalle specifiche combinazioni.
In considerazione dell'iperglicemia prevalentemente post-prandiale, oltre a proseguire la metformina e rinforzare l'intervento sullo stile di vita, le scelte preferenziali dell'algoritmo sono: acarbosio, analoghi del GLP-1, glinidi o inibitori del DPP-4 (Fig. 3). Considerati la persistenza di sovrappeso (BMI 28,0) e il buon profilo di tollerabilità, la prima scelta per questa paziente potrebbe ricadere su un analogo del GLP-1.
Viene quindi associata liraglutide (fino a 1,2 mg/die), fissando un nuovo appuntamento di controllo a 3 mesi. Se i risultati fossero ancora insoddisfacenti, si potrebbe tentare con un incremento posologico della terapia (es. metformina fino a 3000 mg/die + liraglutide 1,8 mg/die); qualora la paziente mostrasse invece un compenso glicemico migliore rispetto al target, sarebbe proponibile ripercorrere l'algoritmo in senso inverso, semplificando la terapia o riducendo le posologie.

Caso clinico: 4° step

Ipotizziamo che, a distanza di tempo, la paziente presenti ancora un compenso glicemico insoddisfacente (pur assumendo la terapia a dosi piene), e che nella valutazione dei profili glicemici prevalgano le iperglicemie a digiuno.

Domanda

Quale farmaco aggiungere all'associazione di metformina + analogo del GLP-1, in questo caso?

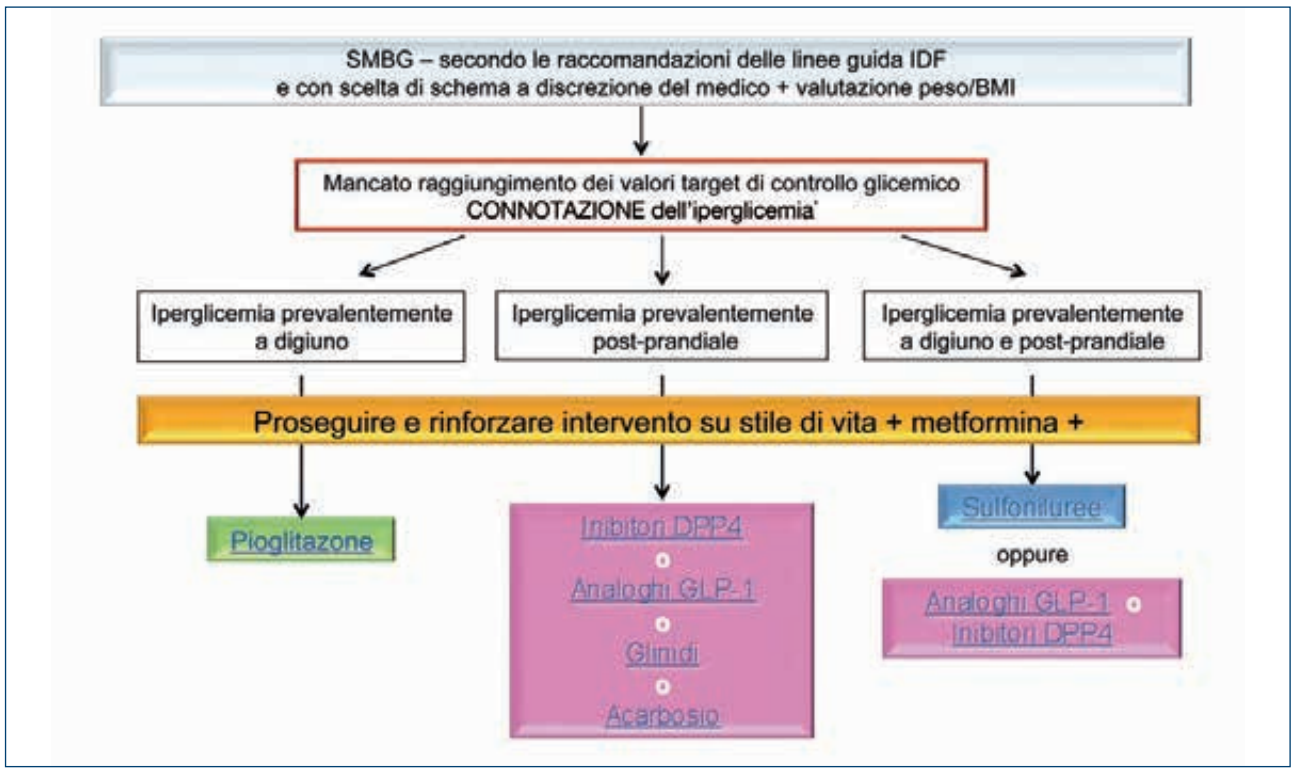

Figura 3.
Paziente con diabete tipo 2 normopeso o sovrappeso (BMI < 30 kg/m^2) e iperglicemia lieve/moderata (HbA_{1c} tra 6,5 e < 9%) - Secondo gradino terapeutico.

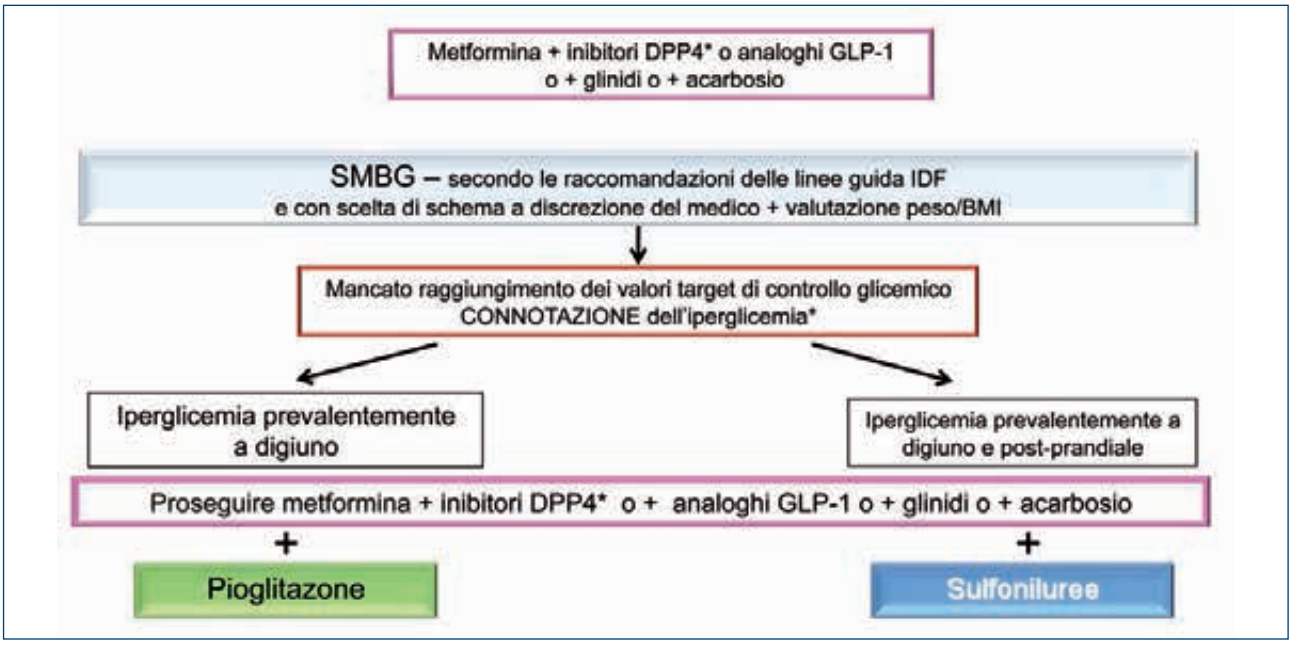

Figura 4.
Paziente con diabete tipo 2 normopeso o sovrappeso (BMI < 30 kg/m^2) e iperglicemia lieve/moderata (HbA_{1c} tra 6,5 e < 9%) - Terzo gradino terapeutico.

Risposta

Lo step successivo dell'algoritmo mostra, come opzione preferibile, l'aggiunta di pioglitazone (Fig. 4). Nella valutazione del caso in oggetto, tenuto conto della presenza di osteoporosi e dell'esposizione prolungata al fumo (fattore di rischio di neoplasie uroteliali), la scelta del glitazone potrebbe non risultare ideale.
Una ragionevole alternativa sarebbe costituita dall'aggiunta di una sulfonilurea, pur in considerazione dell'azione sfavorevole sul peso e del rischio di ipoglicemie.
L'associazione di un terzo farmaco può essere poi sostituita dall'avvio della terapia insulinica, scegliendo lo schema da utilizzare in relazione al profilo glicemico: in considerazione della prevalenza dell'iperglicemia post-prandiale, in questo caso, sarebbe preferibile ricorrere ad analoghi rapidi ai pasti o a formulazioni premiscelate (analoghi rapidi + insulina ad azione lenta). La terapia con metformina va comunque mantenuta.

Commento

Ogni individuo ha un suo profilo e una sua storia clinica di cui è opportuno tener conto, giacché il perseguimento di un controllo glicemico troppo stretto e in tempi rapidi con la terapia non si traduce necessariamente in un vantaggio in termini di prevenzione delle complicanze e della mortalità.
Negli ultimi anni, l'armamentario terapeutico per il diabete tipo 2 si è molto ampliato grazie all'introduzione di farmaci con meccanismi d'azione nuovi e peculiari. In questa prospettiva, la fenotipizzazione fisiopatologica, clinica e sociale dei singoli pazienti è un prerequisito fondamentale per adottare scelte terapeutiche razionali, motivate e con un buon rapporto costo/efficacia.
L'algoritmo AMD per la personalizzazione della terapia propone soluzioni terapeutiche personalizzate per alcuni dei più comuni fenotipi di diabete tipo 2, enfatizzando il ruolo delle informazioni fornite da un uso razionale dell'autocontrollo glicemico. L'utilizzo degli schemi di automonitoraggio proposti è da intendersi per periodi limitati, al fine d'inquadrare correttamente e in modo standardizzato il paziente, e potrà scontrarsi con l'eterogeneità tra le varie regioni nella prescrivibilità delle strisce reattive, soprattutto nel caso di pazienti con diabete in sola dieta o trattati con insulino-sensibilizzanti.
In tutte le flow-chart d'intervento, i valori target di HbA_{1c} proposti sono da intendersi come obiettivi da perseguire in sicurezza, limitando il rischio di ipoglicemie; inoltre, i suggerimenti per l'utilizzo dei vari farmaci e delle loro associazioni sono da intendersi secondo le indicazioni, controindicazioni e autorizzazioni riportate nelle rispettive schede tecniche.

Bibliografia

1 Ceriello A, Gallo M, Armentano V, et al. *Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach*. Diabetes Technol Ther 2012;14:373-8.

2 AMD-SID. *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010*. Torino: Editore Infomedica. http://www.infodiabetes.it/standard_di_cura/2010_linee_guida.pdf

3 Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. *Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations*. Ann Intern Med 2011;154:602-13.