

Linee guida per la diagnosi e il trattamento del diabete di tipo 1 negli adulti

Antonino Cartabellotta^{1*}, Valeria Manicardi², Carlo Coscelli³

¹Medico, Fondazione GIMBE, ²Medico, Azienda USL di Reggio Emilia, ³Medico, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Nel Regno Unito il diabete di tipo 1 (DT1) negli adulti riduce l'aspettativa di vita di ben 13 anni¹. Nonostante evidenze incontrovertibili sull'efficacia dei trattamenti per ridurre il rischio di complicanze quali cecità, insufficienza renale, malattie cardiovascolari premature e morte², così come le complicanze del trattamento (es. ipoglicemia grave³), meno del 30% degli adulti britannici con DT1 raggiunge i target di controllo glicemico desiderati⁴. Le problematiche legate al trattamento del DT1 non diminuiscono dopo i 18 anni di età. Dopo la pubblicazione della linea guida (LG) del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) nel 2004, si sono rese disponibili nuove tecnologie per il controllo del diabete, come gli analoghi dell'insulina, nuovi glucometri e sistemi sottocutanei di monitoraggio continuo della glicemia in tempo reale. Il recente aggiornamento della LG NICE mira a supportare i professionisti sanitari e gli adulti con DT1 nell'utilizzo ottimale di queste tecnologie e nell'identificazione di obiettivi e regimi di trattamento individualizzati per uno stile di vita più flessibile, con chiare indicazioni su programmi di educazione, monitoraggio della glicemia e preparazioni di insulina.

Questo articolo riassume le più recenti raccomandazioni del NICE su diagnosi e trattamento del DT1 negli adulti⁵. Le raccomandazioni del NICE sono basate su revisioni sistematiche delle migliori evidenze disponibili e sul rapporto costo-efficacia degli interventi sanitari. Quando le evidenze sono limitate, le raccomandazioni si basano sull'esperienza e l'opinione 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 basati sul metodo GRADE⁶ sono indicati in corsivo tra parentesi quadre.

1. Diagnosi

- Porre diagnosi di DT1 su base clinica:
 - chetosi
 - rapida perdita di peso
 - età all'insorgenza <50 anni
 - BMI <25
 - storia personale o familiare di malattie autoimmuni
- Non escludere la possibilità di una diagnosi di DT1 in soggetti con età ≥50 anni o con un BMI ≥25
- In tutti i soggetti di qualunque età o BMI che presentino sete o eccessiva minzione in cui vi sia sospetto di diabete, particolarmente in presenza di perdita di peso o nausea, eseguire controlli random della glicemia e dei

chetoni ematici o urinari. La presenza di chetonemia o chetonuria dovrebbe far sospettare un DT1. Una chetoacidosi diabetica (chetonemia >3 mmol/L o una chetonuria > 2+ nello stick urinario; concentrazione di bicarbonati su sangue venoso <15 mmol/L o un pH venoso >7.3 o una loro combinazione) costituisce una emergenza medica⁷. Un grado inferiore di chetosi associato a livelli elevati di glicemia (> 11mmol/L) richiede verosimilmente anche una terapia insulinica urgente.

- Considerare ulteriori test diagnostici (dosaggio del peptide C o degli anticorpi specifici per diabete autoimmune o entrambi) in presenza di caratteristiche atipiche (età >50 anni, BMI>25, lenta progressione dell'iperglicemia, sintomi prodromici di lunga durata) o in caso di dubbi sul tipo di diabete.

[Raccomandazioni basate su evidenze da studi osservazionali trasversali e casi clinici e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

2. Educazione ed informazione

- Offrire a tutti gli adulti con DT1 un programma di educazione strutturata di self management di una terapia insulinica flessibile (es. programma DAFNE — *dose adjustment for normal eating*)⁸ tra 6 e 12 mesi dopo la diagnosi o in qualunque altro momento opportuno, indipendentemente dalla durata della malattia. Questi programmi mirano a trasferire al paziente con DT1 la capacità di aggiustare il dosaggio dell'insulina garantendo il controllo del diabete con minimo rischio di complicanze acute della terapia (chetoacidosi e ipoglicemia)⁹ e di complicanze vascolari a lungo termine (perdita del visus, insufficienza renale, danni neurologici e patologie va-

Citazione. Cartabellotta A, Manicardi V, Coscelli C. Linee guida per la diagnosi e il trattamento del diabete di tipo 1 negli adulti. *Evidence* 2016;8(3): e1000138.

Publicato 29 marzo 2016

Copyright. © 2016 Cartabellotta. 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

scolari)¹⁰, permettendo al tempo stesso uno stile di vita flessibile e una buona qualità di vita¹¹. Questi programmi, che soddisfano i requisiti dell'educazione terapeutica strutturata, comprendono la dimostrazione della efficacia del programma, un curriculum scritto, la presenza di educatori adeguatamente formati, e un programma di controllo della qualità per garantire coerenza e regolare monitoraggio dei risultati¹².

- Per i pazienti che non possono partecipare alle iniziative educazionali di gruppo prevedere un'alternativa equivalente gestita dai componenti dell'educazione terapeutica strutturata.
- Effettuare ogni anno una rivalutazione formale della capacità del paziente di autogestire il proprio regime insulinico e di eventuali necessità di supporto da parte di professionisti sanitari: la valutazione deve comprendere il raggiungimento dei target terapeutici, l'assenza di problematiche ipoglicemiche e l'autogestione dei rischi di complicanze.

[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da scarsa a moderata/elevata da trial randomizzati controllati, sull'esperienza e l'opinione del GDG e su uno studio di costo-utilità con potenziali seri limiti di applicabilità diretta]

3. Dieta e attività fisica

- Fornire agli adulti con DT1 un addestramento sulla conta dei carboidrati come parte del programma di educazione terapeutica strutturata. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità bassa o moderata da trial controllati randomizzati e da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Offrire consigli sulla dieta su questioni differenti dal controllo glicemico, come il controllo del peso corporeo ed il trattamento del rischio cardiovascolare, come clinicamente indicato. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Non suggerire una dieta ipoglicemica per il controllo della glicemia, di nessun beneficio su controllo glicemico, frequenza di ipoglicemie, qualità della vita. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa o bassa da trial controllati randomizzati o non randomizzati]*
- Informare i pazienti con DT1 che l'esercizio fisico può ridurre il rischio cardiovascolare aumentato a medio e lungo termine. *[Raccomandazione basata su evidenze da trial controllati randomizzati o non randomizzati e da studi osservazionali nelle linee guida NICE 2004 (valutazione GRADE non eseguita)]*

4. Gestione della glicemia

- Misurare i livelli di emoglobina glicata (HbA1c) a intervalli ≥ 3 -6 mesi se i livelli di glicemia dovessero cambiare rapidamente: il risultato del dosaggio deve essere disponibile in occasione della visita di controllo.
- Incoraggiare i pazienti con DT1 a tendere a un valore di

HbA1c ≤ 48 mmol/mol (6.5%) per minimizzare i rischi di complicanze vascolari.

- Concordare un valore target basato su attività quotidiane, obiettivi, rischio atteso di complicazioni, comorbidità, occupazione e storia di ipoglicemia. La maggioranza dei pazienti adulti dovranno essere aiutati per raggiungere gli obiettivi, ma il valore numerico può essere aggiustato, ad esempio, nei pazienti anziani o in quelli con ridotta aspettativa di vita o complicanze vascolari avanzate. Aiutare i pazienti con una attività lavorativa ad alto rischio di incidenti ad evitare i picchi ipoglicemici attraverso un'adeguata educazione terapeutica e, ove indicato, utilizzando le più recenti tecnologie per l'iniezione di insulina e il monitoraggio sottocutaneo continuo della glicemia, anche se in alcuni pazienti si potrebbe rendere necessario modificare gli obiettivi terapeutici.
- Assicurarsi che nel tentativo di raggiungere gli obiettivi non si verificano problematici episodi di ipoglicemia. *[Raccomandazioni basate su evidenze da trial controllati e randomizzati, studi prospettici di casi clinici, studi osservazionali trasversali e su un'analisi economica originale con limiti potenzialmente severi ma applicabilità diretta]*

5. Automonitoraggio della glicemia

- Consigliare una regolare misurazione almeno 4 volte/die, prima dei pasti e prima di coricarsi
- Supportare l'automonitoraggio ≥ 10 volte/die se necessario in base allo stile di vita del paziente
- Suggestire al paziente di cercare di raggiungere valori di glucosio plasmatico di 5-7 mmol/L a digiuno prima di colazione, di 4-7 mmol/L prima dei pasti e, nel caso che il paziente decida di misurare la glicemia dopo i pasti, di 5-9 mmol/L almeno 90 minuti dopo il pasto. Concordare un valore di glicemia al momento di andare a letto, tenendo conto dell'orario del pasto serale. *[Raccomandazioni basate su evidenze di bassa qualità da trial controllati randomizzati, da studi osservazionali non comparativi, e su un'analisi economica originale con limiti potenzialmente severi ma applicabilità diretta]*
- Istruire all'automonitoraggio al momento della diagnosi ed educare il paziente ad interpretare e utilizzare i risultati, rivalutando le competenze con cadenza almeno annuale.
- Non raccomandare l'uso routinario di zone di prelievo differenti dai polpastrelli.
- Non offrire di routine la possibilità di eseguire una registrazione continua della glicemia (sensore sottocutaneo), ma considerarne l'utilizzo, per almeno il 70% del tempo, nei pazienti che lo desiderano, nel caso presentino ipoglicemie inavvertite o severe malgrado un utilizzo ottimizzato della terapia insulinica (iniezioni multiple giornaliere o microinfusore) e monitoraggio convenzionale. *[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da molto bassa a moderata da trial controllati randomizzati, da*

studi costo-utilità con limiti potenzialmente severi e parziale applicabilità e da un'analisi economica originale con limiti potenzialmente severi e applicabilità diretta]

6. Terapia insulinica

- Proporre regimi *basal-bolus* con multiple iniezioni al giorno piuttosto che schemi terapeutici basati su due iniezioni di miscele di insulina. Tali schemi controllano la produzione endogena di glucosio attraverso insuline ad azione prolungata (insulina "basale"), a cui vengono aggiunti "boli" di insulina ad azione rapida prima dei pasti e degli spuntini. Negli schemi di terapia flessibile, le dosi di insulina basale sono calcolate sui valori di glucosio ematico a digiuno o misurati cinque o più ore dopo i pasti; le dosi di insulina prandiale sono basate sul livello glicemico del momento e sul quantitativo di carboidrati che il paziente prevede di assumere. Tutte le dosi possono essere corrette prospetticamente dopo aver rivisto l'efficacia dei dosaggi utilizzati nei giorni precedenti o per compensare variazioni previste nel fabbisogno insulinico legate ad esercizio fisico o ad altre variabili. Boli di insulina ad azione rapida possono essere utilizzati per correggere valori di glicemia fuori scala.

- Non proporre ai nuovi pazienti regimi insulinici diversi dal *basal-bolus*.

- Lo schema *basal-bolus* include:

- insulina basale per controllare la produzione endogena di glucosio:

- proporre due iniezioni giornaliere di insulina detemir come terapia basale

- in alternativa considerare un regime insulinico già in atto se permette di raggiungere gli obiettivi previsti o una singola iniezione giornaliera di insulina glargine o detemir, se lo schema a due iniezioni basali non è accettabile per il paziente

- considerare altri schemi terapeutici se quelli sopra riportati non permettono di raggiungere gli obiettivi concordati

- per istruzioni sull'utilizzo della terapia insulinica continua sottocutanea (microinfusore) fare riferimento alla valutazione NICE di tale tecnologia¹³.

[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da molto bassa ad elevata da trial controllati randomizzati, su una meta-analisi della letteratura, su studi di costo-efficacia con limiti da minori a molto gravi e con applicabilità parziale o diretta e su un'analisi economica originale con limiti potenzialmente severi e diretta applicabilità]

- boli di insulina per coprire l'introduzione di alimenti, in particolare carboidrati:

- offrire analoghi rapidi di insulina iniettati prima dei pasti per sostituire l'insulina prandiale

- non suggerire l'uso routinario di analoghi rapidi dopo i pasti. L'iniezione ritardata aumenta il rischio di iperglicemia post-prandiale (in quanto il glucosio

del cibo è assorbito prima che l'insulina agisca) e di ipoglicemia tardiva (in quanto l'insulina continua ad agire dopo che il glucosio del cibo è scomparso dal circolo)

- rispettare le preferenze del paziente nella scelta dell'analogo rapido

[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da molto bassa a moderata da trial controllati randomizzati e su studi costo-efficacia con limiti potenzialmente severi e applicabilità da parziale a diretta]

7. Percezione e trattamento della ipoglicemia

- Valutare almeno una volta l'anno la percezione dell'ipoglicemia utilizzando un sistema a punti. Per esempio chiedere ai pazienti di dare un punteggio compreso tra 1 (sempre percepita) e 7 (mai percepita) alla loro capacità di percepire la ipoglicemia e considerare un punteggio ≥ 4 come indicativo di ridotta percezione con rischio elevato di ipoglicemia severa¹⁴.

- Assicurarsi che i pazienti con scarsa percezione dell'ipoglicemia ricevano un'educazione strutturata sulla terapia insulinica flessibile con schemi basal-bolus e offrire ulteriore formazione su come evitare e trattare l'ipoglicemia se necessario.

[Raccomandazioni basate su evidenze derivate da studi osservazionali di bassa qualità e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Evitare di innalzare l'obiettivo target di glicemia come trattamento per la ridotta percezione della ipoglicemia e ribadire gli obiettivi precedentemente concordati se il paziente richiede livelli più bassi.

- Se l'insensibilità alla ipoglicemia persiste, rinforzare inizialmente i principi dell'educazione strutturata, quindi offrire l'uso del microinfusore e infine proporre il monitoraggio in continuo della glicemia.

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a moderata da trial controllati randomizzati, da studi di coorte e da case report di bassa qualità]

8. Potenziali ostacoli all'implementazione

L'implementazione di queste raccomandazioni richiederà un adeguato impiego di risorse e formazione dei professionisti sanitari per aiutare sia loro che i pazienti a comprendere l'importanza del controllo glicemico; a garantire i previsti programmi di educazione strutturata sulla terapia insulinica flessibile; a supportare l'automonitoraggio glicemico; ad individuare e aiutare i pazienti che necessitano di un supporto aggiuntivo come l'utilizzo di tecniche più moderne di somministrazione di insulina e di monitoraggio della glicemia (infusori e sensori per il glucosio).

Lo scopo è quello di aiutare i pazienti a raggiungere i loro obiettivi di controllo glicemico, riducendo le complicanze a lungo termine e, al tempo stesso, evitare le ipo-

glicemie asintomatiche e severe e le emergenze acute, oltre a migliorare la qualità della vita.

Le soluzioni potrebbero includere la creazione di team adeguatamente formati per fornire educazione e supporto psicologico in vaste aree geografiche ed un maggior utilizzo di tecniche di comunicazione per corsi strutturati di "ripasso", oltre a un consulto specialistico in caso di modifiche al regime terapeutico. Un monitoraggio più efficace e un trattamento dei fattori di rischio delle complicanze a lungo termine richiede inoltre una più stretta collaborazione tra medicina di base e specialistica, idealmente con possibilità di accesso a database condivisi.

9. Raccomandazioni per la ricerca futura

Il GDG ha identificato le seguenti priorità:

- Negli adulti con DT1 quali metodi e interventi sono efficaci per raggiungere i livelli raccomandati di HbA1c senza aumentare il rischio di gravi ipoglicemie o aumento di peso?
- Negli adulti con compenso metabolico inadeguato quale è l'efficacia e la costo-efficacia delle tecnologie di monitoraggio continuo della glicemia?
- Quali metodi possono migliorare la comprensione dei programmi di educazione strutturata e migliorare gli outcome, in particolare il raggiungimento ed il mantenimento degli obiettivi di controllo glicemico?
- Un metodo di stratificazione del rischio potrebbe aiutare a individuare target personalizzati di HbA1c?
- Nel prevenire e trattare la ridotta percezione dell'ipoglicemia, quali sono le tecnologie più efficaci e costo-efficaci (microinfusore, monitoraggio continuo della glicemia o entrambi; somministrazione di insulina parzialmente o completamente automatizzata; interventi comportamentali, psicologici ed educazionali)? Come possono essere utilizzati al meglio?

BIBLIOGRAFIA

1. Levin D, Looker HC, Lindsay RS, et al. Scottish Diabetes Research Network epidemiology group; Scottish Renal Registry. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010. *JAMA* 2015;313:37-44.
2. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 2015;313:45-53.
3. Elliott J, Jacques RM, Kruger J, et al. Substantial reductions in the number of diabetic ketoacidosis and severe hypoglycaemia episodes requiring emergency treatment lead to reduced costs after structured education in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2014;31:847-53.
4. National Diabetes Audit 2011-2012. Report 1: care processes and treatment targets, 2014. Disponibile a: www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB12421/nati-diab-audi-11-12-care-proc-rep.pdf. Ultimo accesso 29 marzo 2016.

5. National Institute for Health and Care Excellence. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. (NICE guideline 17.) 2015. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/ng17. Ultimo accesso 29 marzo 2016.

6. What is GRADE? *BMJ Clinical Evidence*. Disponibile a: <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665072.html>. Ultimo accesso 29 marzo 2016.

7. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, et al; Joint British Diabetes Societies. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med* 2011;28:508-15.

8. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:746.

9. Elliott J, Jacques RM, Kruger J, et al. Substantial reductions in the number of diabetic ketoacidosis and severe hypoglycaemia episodes requiring emergency treatment lead to reduced costs after structured education in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2014;31:847-53.

10. Kruger J, Brennan A, Thokala P, et al. The cost-effectiveness of the dose adjustment for normal eating (DAFNE) structured education programme: an update using the Sheffield type 1 diabetes policy model. *Diabet Med* 2013;30:1236-44.

11. Hopkins D, Lawrence I, Mansell P, et al. Improved biomedical and psychological outcomes 1 year after structured education in flexible insulin therapy for people with type 1 diabetes: the UK DAFNE experience. *Diabetes Care* 2012;35:1638-42.

12. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in adults quality standard, 2011. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/qs6/chapter/Introduction-and-overview. Ultimo accesso 29 marzo 2016.

13. National Institute for Health and Care Excellence. Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. (Technology appraisal guideline 151.) 2008. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/ta151. Ultimo accesso 29 marzo 2016.

14. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994;17:697-703.