

## QUALE TARGET PER HbA1c? DISACCORDO TRA LINEE GUIDA

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

L'*American College of Physicians* (ACP), la più grande organizzazione americana di specialisti che vanta oltre 150.000 iscritti, principalmente internisti, ha recentemente pubblicato (1) le sue nuove linee guida (LG) relative al diabete di tipo 2 (DM2). Questo documento ha sollevato un forte dibattito tra gli specialisti di due tra le principali associazioni endocrino-metaboliche di oltre oceano, l'*American Diabetes Association* (ADA) e l'*American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) (2). I punti più contestati sono i seguenti.

**Obiettivo di HbA1c** tra 7 e 8% (53 – 63.9 mmol/mol) per la maggior parte dei pazienti con DM2.

Questa raccomandazione differisce sia da quella ADA (obiettivo  $\leq 7\%$ ) che da quella AACE (obiettivo  $\leq 6.5\%$ ). Le LG ACP, basate su un'accurata revisione della letteratura disponibile, hanno adottato la metodologia AGREE II e il consenso dei 6 coautori per cercare di uniformare le affermazioni in contrasto tra loro, qualora presenti nella letteratura presa in esame. Le conclusioni degli esperti ACP portano a ritenere che, anche alla luce dei 5 studi clinici più solidi finora portati a termine, un trattamento intensivo ottenga miglioramenti unicamente a carico delle complicanze micro-vascolari, spesso al costo di un maggiore rischio soprattutto (ma non soltanto) di eventi ipoglicemici, ma non riduca né la mortalità né le complicanze macro-vascolari. La proposta di ACP, che mutua -ma rende più coerenti- le conclusioni dell'*Institute of Clinical Systems Improvement*, è quindi di personalizzare l'obiettivo in un *range* che non valichi i limiti definiti dalle concentrazioni indicate (7–8%, 53–63.9 mmol/mol), anche tenendo conto dell'inevitabile variabilità analitica della misura di HbA1c (3).

**Limite:** non sono stati inclusi nella valutazione i più recenti studi dei nuovi farmaci anti-diabetici come gli antagonisti del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2-2i), gli inibitori della dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4i) e gli agonisti del recettore del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1-RA), alcuni dei quali, come ben sappiamo, hanno ottenuto rivoluzionari esiti cardio-vascolari (CV), con un bassissimo rischio ipoglicemico.

I principali esponenti di ADA e AACE hanno espresso il loro dissenso, sottolineando come tutti i pazienti con DM2 dovrebbero avere l'opportunità di ridurre il rischio di gravi complicanze attraverso appropriati obiettivi glicemici; non ci sono, infatti, dati tali da giustificare obiettivi più alti nella gestione della maggior parte dei pazienti.

I medici dovrebbero **de-intensificare la terapia farmacologica nei pazienti con DM2 che raggiungono livelli di HbA1c < 6.5%**.

Anche questa affermazione non è in linea con gli *Standard of Care* ADA 2018 e con le LG AACE. È, infatti, comprensibile e giustificata una de-intensificazione o la semplificazione di regimi complessi per ridurre il rischio di ipoglicemia nei soggetti più anziani, se questo può essere ottenuto all'interno dell'obiettivo individualizzato di HbA1c. Tale atteggiamento non è però condivisibile in pazienti giovani, magari con DM all'esordio. È soprattutto in questo gruppo di pazienti che le LG AACE e ADA raccomandano una maggiore aggressività di trattamento da parte dei diabetologi e non certo una de-intensificazione delle cure. Inoltre, ricordiamo che nel 2018 l'ADA ha raccomandato che nei pazienti con complicanze CV che non soddisfino gli obiettivi di HbA1c con la sola metformina, si impieghi un farmaco con dimostrata capacità di ridurre il rischio di morte e/o eventi CV. È possibile che questa terapia aggiuntiva possa ridurre i livelli di HbA1c sotto 6.5%: la LG ACP suggerirebbe di eliminare la terapia aggiunta, aumentando così il rischio di morbilità e mortalità.

### Conclusioni "provvisorie"

Esistono pochi dubbi sulla necessità di personalizzare gli obiettivi di HbA1c nei pazienti con DM2 sulla base di età, salute generale e comorbilità, aspettativa di vita, benefici della farmaco-terapia, rischio ipoglicemico, preferenze individuali, aderenza alla terapia e costi (2). Il rischio delle nuove LG ACP sembra quello di giustificare un atteggiamento di inerzia terapeutica, accontentandosi di valori glicemici più alti anche in quelle categorie di pazienti giovani e con DM all'esordio, in cui sappiamo che ottenere valori glicemici a *target* è particolarmente importante, anche per il controllo futuro di glicemia e complicanze. Per meglio personalizzare la terapia del paziente diabetico, è sicuramente importante tenere in considerazione i risultati dei più recenti studi di esito CV relativi a SGLT2-2i, DPP-4i e GLP-1-RA. Sarebbe indispensabile un'attenta valutazione del rapporto costo/beneficio dell'introduzione delle nuove molecole euglicemizanti, per poter realmente



**Barbara Pirali** ([barbara.pirali3@gmail.com](mailto:barbara.pirali3@gmail.com))

Ambulatori Endocrinologia e Diabetologia, Humanitas Mater Domini, Castellanza (VA)

migliorare il percorso assistenziale del paziente diabetico. Diversi capitoli rimangono ancora da scrivere in questa storia appassionante.

#### **Bibliografia**

1. Qaseem A, Wilt TJ, Kansagara T, et al. Hemoglobin A1c targets for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 diabetes mellitus: a guidance statement update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* [2018, 168: 569-76](#).
2. Abbasi J. For patients with type 2 diabetes, what is the best target hemoglobin A1c? *JAMA* [2018, 319: 2367-9](#).
3. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [2011, 34: e61-99](#).