

a cura di Simona Frontoni

Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata

I target glicemici alla luce delle nuove linee guida italiane per il trattamento del diabete di tipo 2

Glycemic targets and the new Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes

Matteo Monami

SOD Diabetologia e Malattie metaboliche AOU-Careggi, Firenze

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2203d>

ABSTRACT

Background/aim: different guidelines provide similar, but not identical, therapeutic targets for HbA_{1c} in type 2 diabetes. These targets can also depend on the different pharmacological strategies adopted for intensifying glycemic control. This editorial is aimed at providing a reference for the choice of glycemic targets in patients with type 2 diabetes, as recommended by the new Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes.

Methods and results: the present paper revised the recently published Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes (outpatients), either in primary care or specialist referral. The guideline has been developed following the methods described in the Manual of the National Guideline System (<http://www.snlg-iss.it>) by a panel nominated by the Società Italiana di Diabetologia (SID) and Associazione Medici Diabetologi (AMD). For glucose-lowering drugs inducing hypoglycemia, a marginally protective effect on the risk of MACE was observed for HbA_{1c} 48–58 mmol/mol, whereas a significant reduction of microvascular complications was observed for HbA_{1c}<49 mmol/mol, but with higher risk of severe hypoglycaemia. Drugs not inducing hypoglycaemia were associated with a reduction of MACE, renal adverse events, and all-cause mortality, for HbA_{1c}<7% (no data for lower targets). **Conclusions:** the present paper illustrates the recommendations of the Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes on therapeutic targets for HbA_{1c}. In synthesis, the improvement of glycemic control with drugs not inducing hypoglycemia is associated with a reduction in the risk of long-term chronic vascular and renal complications, and all-cause mortality suggesting an HbA_{1c} target of 53 mmol/mol. When the reduction of HbA_{1c} is achieved with drugs inducing hypoglycemia, a progressive reduction of complications and an increase in the risk of severe hypoglycemia is observed suggesting higher HbA_{1c} thresholds (49–58 mmol/mol).

KEYWORDS

Type 2 diabetes, Italian guidelines, insulin therapy.

INTRODUZIONE

Il rischio di malattie cardio e cerebrovascolari e di morte per tutte le cause è, come noto, significativamente aumentato nei pazienti con livelli di HbA_{1c} più elevati (1). Numerosi trial che avevano come scopo quello di verificare l'importanza di un buon controllo glicemico nella riduzione del rischio cardiovascolare nel soggetto con diabete di tipo 2 hanno mostrato, infatti, una minore incidenza di eventi macro (2-3) e microvascolari (3) nel gruppo di trattamento intensivo. I risultati ottenuti possono, tuttavia, variare molto a seconda delle strategie terapeutiche adottate, in particolare se vengono utilizzati farmaci associati o meno a rischio ipoglicemico (2, 4-8) o farmaci che abbiamo dimostrato un qualche effetto, positivo o negativo, diretto o indiretto, sul sistema cardiovascolare e/o sui fattori di rischio cardiovascolari (9-12).

QUALI TARGET CON I FARMACI ASSOCIATI AD IPOGLICEMIA?

Il rischio che target glicemici più ambiziosi, in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (MACE), potessero accompagnarsi ad un aumentato rischio di letalità, è stato per lungo tempo dibattuto sulla base dei risultati di alcuni grandi trial che avevano, come scopo principale, proprio quello di verificare gli effetti del controllo glicemico "aggressivo" su alcuni hard endpoint (complicanze croniche e mortalità). Tale ipotesi è stata formulata soprattutto dopo la pubblicazione di due grandi trial (13-14) - uno dei quali interrotto prematuramente a causa di un significativo eccesso di mortalità nel braccio di trattamento (14) - che mostravano un eccesso di mortalità nel gruppo di intervento. Sono state fatte numerose ipotesi nel tentativo di spiegare questo inatteso risultato, quali quelle legate agli effetti deleteri da un punto di vista cardiovascolare degli eventi ipoglicemici (2, 15), del raggiungimento troppo rapido dei target glicemici (16) e dell'aumento di peso nei soggetti trattati con protocolli di terapia ipoglicemizzante "aggressivi", dove ovviamente l'uso di insulina e insulino secretagoghi (2) era predominante. L'effetto deleterio dell'ipoglicemia e dell'aumento ponderale nel braccio di trattamento, piuttosto che quello del raggiungimento di target "troppo ambiziosi", è stato chiamato in causa per spiegare questo fenomeno (15, 17).

Queste considerazioni e preoccupazioni nella sottopopolazione di pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci associati all'ipoglicemia (specie nelle decadi più avanzate di età o in pazienti con bassa aspettativa di vita o gravi comorbidità) sono state recepite dalle recenti linee guida italiane (18). Infatti, i dati provenienti da trial clinici randomizzati di durata di almeno 2 anni e con una differenza di HbA_{1c} tra gruppi di intervento di almeno 0,5%, mostrano come, se da un lato un più accurato controllo glicemico (HbA_{1c} tra 49 e 58 mmol/mol) sia efficace nel ridurre il rischio di MACE (seppure marginalmente), dall'altro target di HbA_{1c} più stringenti (inferiori a 48 mmol/mol), in grado di ridurre le complicanze microvascolari, abbiano, invece, un rapporto rischio-beneficio sfavorevole a causa del maggiore numero di ipoglicemie severe (18).

Inoltre, non essendo disponibili dati di efficacia e sicurezza nei soggetti ultrasettantacinquenni con diabete e osservando benefici dell'intensificazione del controllo glicemico solo dopo 2 anni di trattamento, nei soggetti di età avanzata e/o con aspettativa di vita limitata, il raggiungimento di target più ambiziosi potrebbe non avere comunque un rapporto costo-beneficio favorevole, raccomandando cautela nell'intensificazione del trattamento in queste sottopopolazioni di pazienti (3).

La conclusione, quindi, per i pazienti trattati con insulina si traduce nella seguente raccomandazione: "Si raccomanda un target di HbA_{1c} tra 49 mmol/mol (6.6%) e 58 mmol/mol (7.5%) in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci associati ad ipoglicemia" (18).

In sintesi, le nuove linee guida italiane sconsigliano nei pazienti insulino-trattati il raggiungimento di target più ambiziosi (eccetto casi selezionati e in presenza di sistemi di monitoraggio in continuo o on demand, specie se allarmati) (2, 3). In questo capitolo, non vengono di fatto nominate le sulfaniluree, in quanto al capitolo della terapia farmacologica si legge chiaramente come tale classe di farmaci, senza distinzione alcuna, non vada più considerata tra le pos-

sibili opzioni terapeutiche nel paziente affetto da diabete mellito di tipo 2, raccomandando una loro deprescrizione, indipendentemente dal compenso glicometabolico (4, 18).

QUALI TARGET CON I FARMACI NON ASSOCIATI AD IPOGLICEMIA?

L'obiettivo di questo specifico quesito è stato quello di confrontare le differenti soglie di HbA_{1c} nella prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari nei pazienti trattati con farmaci non associati ad ipoglicemia. I trial inclusi nella valutazione sono stati scelti considerando gli stessi criteri di inclusione (ovvero trial clinici randomizzati di durata di almeno 2 anni e con una differenza di HbA_{1c} tra gruppi di intervento di almeno 0,5%) (3).

In particolare, dopo aver effettuato una metanalisi atta a confrontare le diverse soglie di HbA_{1c}, è emerso come in questi trial il raggiungimento e il mantenimento di valori di HbA_{1c} inferiori a 53 mmol/mol fosse associato a una riduzione significativa del rischio di complicanze macrovascolari con un rapporto costo/beneficio variabile per quanto riguarda gli aspetti farmacoeconomici (più favorevole per metformina, pioglitazone e SGLT-2 inibitori, e meno favorevole per gli analoghi del GLP-1).

I risultati della metanalisi prodotta dal panel di esperti (3) ha mostrato infatti come i trial nei quali i pazienti allocati al braccio di trattamento raggiungevano valori di HbA_{1c} tra 49 e 53 mmol/mol, avessero un rischio di MACE ridotto di oltre il 20% rispetto ai controlli.

La mancanza di dati sugli effetti del raggiungimento e mantenimento di livelli di HbA_{1c} più stringenti non ha permesso al panel di raccomandare (se non come raccomandazione debole) target di HbA_{1c} inferiori o uguali a 48 mmol/mol. Tuttavia, visto le evidenze indirette derivanti da trial effettuati con farmaci associati ad ipoglicemia, è possibile ipotizzare che raggiungere un controllo glicemico più ambizioso possa determinare una riduzione del rischio di complicanze microvascolari anche utilizzando farmaci non associati ad ipoglicemia.

Da sottolineare, infine, come gli studi di farmacoeconomia considerati, sembrano suggerire nei pazienti con livelli di HbA_{1c} più bassi (quando ottenuti con farmaci non associati ad ipoglicemia), un minore utilizzo di risorse da parte dei sistemi sanitari, con minori ospedalizzazioni per complicanze croniche del diabete.

In sintesi, le nuove linee guida italiane consigliano nei pazienti trattati con farmaci non associati ad ipoglicemia di raggiungere target almeno tra 49 e 53 mmol/mol potendo spingersi anche a valori inferiori in casi selezionati (18).

CONCLUSIONI

In conclusione, nel paziente affetto da diabete di tipo 2 il raggiungimento di target glicemici inferiori a 53 mmol/mol è da considerarsi l'obiettivo principale per la totalità dei pazienti non trattati con insulina (per i quali sono invece raccomandati valori tra 53 e 58 mmol/mol). Nei pazienti senza gravi comorbidità o bassa aspettativa di vita e non appartenenti a decenni di età molto avanzate, target più ambiziosi potrebbero produrre ulteriori benefici in termini di prevenzione delle malattie microvascolari, a patto che vengano raggiunti senza aumentare eccessivamente il rischio ipoglicemico.

BIBLIOGRAFIA

1. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 362(9): 800-11, 2010. doi: 10.1056/NEJMoa0908359.
2. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. *NMCD* 19(9): 604-12, 2009. doi: 10.1016/j.numecd.2009.03.021.
3. Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Mannucci E. Improvement of glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. *NMCD* 31(9): 2539-46, 2021. doi: 10.1016/j.numecd.2021.05.010.

4. Mannucci E, Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G. Effect of insulin secretagogues on major cardiovascular events and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. *NMCD* 30(10): 1601-08, 2020. doi: 10.1016/j.numecd.2020.05.032.
5. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* (11): Cdo08143, 2013. doi: 10.1002/14651858.CD008143.pub3.
6. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 373(9677): 1765-72, 2009. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60697-8.
7. Sardar P, Udell JA, Chatterjee S, Bansilal S, Mukherjee D, Farkouh ME. Effect of Intensive Versus Standard Blood Glucose Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in Different Regions of the World: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 4(5), 2015. doi: 10.1161/jaha.114.001577.
8. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3(5): 356-66, 2015. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00044-3.
9. Silverii GA, Monami M, Mannucci E. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 23(4): 1052-56, 2021. doi: 10.1111/dom.14286.
10. Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, Sesti G, Mannucci E, Monami M. Major cardiovascular events, heart failure, and atrial fibrillation in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. *NMCD* 30(7): 1106-14, 2020. doi: 10.1016/j.numecd.2020.03.013.
11. Mannucci E, Giaccari A, Gallo M, et al. Effects of pioglitazone on cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. *NMCD* 32(3): 529-36, 2022. doi: 10.1016/j.numecd.2021.12.006.
12. Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Mannucci E. Effect of metformin on all-cause mortality and major adverse cardiovascular events: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. *NMCD* 31(3): 699-704, 2021. doi: 10.1016/j.numecd.2020.11.031.
13. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 360(2): 129-39, 2009. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.
14. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 364(9): 818-28, 2011. doi: 10.1056/NEJMoa1006524.
15. Seaquist ER, Miller ME, Bonds DE, et al. The impact of frequent and unrecognized hypoglycemia on mortality in the ACCORD study. *Diabetes Care* 35(2): 409-14, 2012. doi: 10.2337/dc11-0996.
16. Hamnvik OP, McMahon GT. Glycemic targets for patients with type 2 diabetes mellitus. *Mt Sinai J Med* 76(3): 227-33, 2009. doi: 10.1002/msj.20117.
17. Basu S, Raghavan S, Wexler DJ, Berkowitz SA. Characteristics Associated With Decreased or Increased Mortality Risk From Glycemic Therapy Among Patients With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular Risk: Machine Learning Analysis of the ACCORD Trial. *Diabetes Care* 41(3): 604-12, 2018. doi: 10.2337/dc17-2252.
18. Mannucci E, Candido R, delle Monache L, et al. Linee Guida per la terapia del diabete mellito di tipo 2. *Il Diabete Online* 33(3), 2021.