

Il Rinascimento della Glicemologia

Antonio Ceriello

*Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain
e IRCCS Multimedica, Sesto San Giovanni, Milano, Italia*

Parole chiave

**Malattia Cardiovascolare
Emoglobina Glicata
Glicemologia**

Studi di intervento sia nel diabete tipo 1 sia tipo 2 hanno dimostrato che il controllo glicemico intensivo è efficace nel prevenire le complicanze microvascolari, mentre il suo effetto nel ridurre il rischio cardiovascolare richiede un tempo più lungo. Anni fa, dal punto di vista cardiovascolare, forse di parte, questo ha portato all'ipotesi che il diabete fosse di per sé una "malattia cardiovascolare", riducendo al minimo, implicitamente, il ruolo dell'iperglicemia come fattore causale della malattia cardiovascolare e la rilevanza del suo controllo per la riduzione del rischio cardiovascolare stesso. Il concetto di contributo marginale del controllo della glicemia sulla prevenzione cardiovascolare è stato ulteriormente rafforzato dalla prova che il controllo di ipertensione e dislipidemia è quantitativamente più efficace rispetto al controllo dell'iperglicemia e dai risultati deludenti di tre ampi studi (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – ACCORD*, *Action in Diabetes and Vascular Disease – ADVANCE* e *Veterans' Administration Diabetes Trial – VADT*) sugli effetti del controllo glicemico stretto sul rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete tipo 2. Sulla base di queste osservazioni, si potrebbe essere tentati di trarre la conclusione che la necessità di raggiungere un controllo ottimale del glucosio ha perso il suo fascino.

Tuttavia, strategie di controllo intensivo della glicemia nei pazienti con gli agenti tradizionali, tra cui insulina e sulfonilurea, potrebbero essere state non corrette, soprattutto per quanto riguarda il rischio di grave ipoglicemia che era maggiore nei pazienti in stretto controllo. Com'è noto l'ipoglicemia è oggi ritenuta indipendentemente associata a un più alto rischio cardiovascolare. Inoltre, degno di nota, nel VADT, dopo 10 anni di follow-up, i pazienti che sono stati assegnati al controllo glicemico intensivo hanno avuto un minor numero di eventi cardiovascolari maggiori rispetto a quelli assegnati alla terapia standard.

L'emoglobina glicata (HbA_{1c}), la misura integrata della glicemia media degli ultimi 2-3 mesi, è il marcatore più importante del controllo del glucosio ed è comunemente utilizzato per valutare l'efficacia del trattamento del diabete. Anche se diversi studi hanno stabilito il rapporto tra media delle glicemie e livelli di HbA_{1c} , l'inadeguatezza dell'uso di HbA_{1c} come unico indicatore del controllo glicemico è emerso di recente dai dati del registro nazionale svedese del diabete tipo 1. I pazienti con un'ottimale $HbA_{1c} \leq 6,9\%$ hanno comunque avuto un rischio di morte, per qualsiasi causa o per cause cardiovascolari, che è stato due volte più alto rispetto ai controlli non diabetici. Dal momento che il diabete tipo 1 è un modello di malattia caratterizzato essenzialmente dall'iperglicemia, con contributo marginale di obesità, ipertensione e ipercolesterolemia tipici del tipo 2, l'aumento del rischio di morte nei pazienti che hanno un buon controllo glicemico rimane inspiegabile.

Indirizzo per la corrispondenza

ANTONIO CERIELLO
antonio.ceriello@hotmail.it

Il concetto di iperglicemia è recentemente cambiato e sarebbe più opportuno considerare i diversi tipi e sfaccettature dell'iperglicemia. L'iperglicemia postprandiale è stata proposta come un fattore di rischio indipendente per malattia cardiovascolare. Questa ipotesi non è ancora stata completamente dimostrata; tuttavia, non vi è dubbio che il controllo dell'iperglicemia postprandiale è obbligatorio al fine di ottenere valori di HbA_{1c} ottimali. Anche la variabilità della glicemia sta emergendo come un fattore di rischio indipendente per la malattia cardiovascolare, in persone sia con sia senza diabete. Il concetto di variabilità della glicemia è composto, poiché introduce la nozione che più fluttuazioni della glicemia nello stesso individuo potrebbero essere più dannose sia di un episodio distinto di iperglicemia acuta che di una condizione di iperglicemia prolungata cronica. Inoltre, un episodio di ipoglicemia, ricorrente o isolato, è anche una delle componenti della variabilità della glicemia: a questo proposito, è da notare la recente dimostrazione che l'iperglicemia che segue l'ipoglicemia provoca un effetto ischemia-riperfusion, agendo a sua volta, come ulteriore fattore di rischio cardiovascolare. È chiaro che in questo scenario l'HbA_{1c} rappresenta solo un aspetto del controllo glicemico e come la gestione dell'iperglicemia, oggi, sia più impegnativa rispetto al passato. Un moderno, aggiornato, approccio al controllo glicemico, infatti, deve concentrarsi non solo a raggiungere e mantenere il miglior livello di HbA_{1c}, ma a ottenere questo risultato riducendo l'iperglicemia postprandiale e la variabilità glicemica, evitando ipoglicemia. Questa sfida può essere affrontata con terapie migliori e strumentazione più semplice per il monitoraggio della glicemia. In una certa misura, questa è una rinascita della "Glicemologia", la scienza della misurazione e dell'interpretazione dei valori di glucosio, il "core" della diabetologia.

Bibliografia di riferimento

- Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. *The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study*. BMJ 2010;340:b4909.
- Ceriello A. *Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: is the debate (finally) ending?* Diabetes Res Clin Pract 2012;97:1-2.
- Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, et al. *Postprandial glucose regulation and diabetic complications*. Arch Intern Med 2004;16:2090-95.
- Ceriello A, Kilpatrick ES. *Glycemic variability: both sides of the story*. Diabetes Care 2013;36(Suppl 2): S272-75.
- Ceriello A, Novials A, Ortega E, et al. *Evidence that hyperglycemia after recovery from hypoglycemia worsens endothelial function and increases oxidative stress and inflammation in healthy control subjects and subjects with type 1 diabetes*. Diabetes 2012;61:2993-97.
- Frontoni S, Di Bartolo P, Avogaro A, et al. *Glucose variability: an emerging target for the treatment of diabetes mellitus*. Diabetes Res Clin Pract 2013;102:86-95.
- Grundy SM, Benjamin LJ, Burke GL, et al. *Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association*. Circulation 1999;100:1134-46.
- Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, et al. *Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes*. N Engl J Med 2014;371:1972-82.
- Nathan DM1, Kuenen J, Borg R, et al.; A1c-Derived Average Glucose Study Group. *Translating the A1C assay into estimated average glucose values*. Diabetes Care 2008;31:1473-8.
- Skyler JS1, Bergenstal R, Bonow RO, et al.; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. *Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes trials*. Diabetes Care 2009;32:187-92.