

Variabilità Glicemica e Complicanze Diabetiche: un aggiornamento

Summary

Alterations in glucose metabolism in individuals with diabetes have been considered for many years, as they appear at first glance, i.e., simply as hyperglycemia, and its surrogate marker, glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), used both to estimate the risk of developing diabetic complications and to define the targets and measure the efficacy of diabetes treatments. However, over time diabetes-related glycemic alterations have been considered in more complex terms, by attempting to identify the role of fasting glycemia, postprandial glycemia and hypoglycemia in the overall assessment of the disease. This set of evaluations has led to the concept of glucose variability. Although intuitively easy to understand, it cannot be equally simply translated into terms of definition, measuring, prognostic and therapeutic impact. The literature available on glucose variability is extensive yet confused, with the only common element being the need to find out more on the subject. The purpose of this manuscript is not only to review the most recent evidence on glucose variability, but also to provide the evidences of how new and old drugs can impact on glucose variability.

In passato diversi studi hanno riportato un'associazione positiva tra variabilità glicemica (*glucose variability*, GV) e complicazioni diabetiche, sia micro- sia macrovascolari.

Negli ultimi tre anni nuove evidenze hanno sostenuto questa possibilità sia per la mortalità totale, sia per la mortalità cardiovascolare (CV).

Allo stesso modo, la GV è stata associata con il rischio di sviluppare nefropatia. Per quanto riguarda la retinopatia, l'associazione tra GV e questa complicanza è stata confermata in alcuni studi, ma non nel DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*).

La GV sembra interessare anche la neuropatia, e non solo come neurodegenerazione retinica, ma in particolare in termini di neuropatia autonoma. Degno di interesse è l'associazione emergente tra GV e diversi aspetti del declino della funzione cognitiva, compreso il rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer.

Infine, emergono nuove evidenze che suggeriscono che la GV può favorire la malattia polmonare cronica ostruttiva, la frattura dell'anca nelle persone anziane, l'eiaculazione precoce e il peggioramento dell'esito durante l'influenza.

Interessante è l'emergente possibilità che non solo la GV, ma anche le variabilità di altri fattori di rischio possano interagire, favorendo la comparsa di complicanze diabetiche.

La GV e la variabilità della pressione sistolica possono, combinandosi, in-

Antonio Ceriello

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) and Centro de Investigación Biomedica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona, Spain; Department of Cardiovascular and Metabolic Diseases, IRCCS Multimedica Sesto San Giovanni (MI)

Parole Chiave

Variabilità Glicemica
Complicanze Diabetiche
Stress Ossidativo

Indirizzo per la corrispondenza

ANTONIO CERIELLO
antonio.ceriello@hotmail.it

durare un più alto rischio di malattia CV, microalbuminuria e retinopatia nel diabete tipo 2. Nel caso della nefropatia, non solo la GV e la variabilità della pressione sanguigna, ma anche dei lipidi e la variabilità dell'acido urico sembrano svolgere un ruolo importante.

La GV ha anche un impatto sui risultati di pazienti affetti da malattia critica, senza diabete, in particolare durante la sepsi. Tuttavia, le evidenze più forti collegano la GV a esiti CV negativi.

Meccanismi

Diverse evidenze suggeriscono che il glucosio oscillante è accompagnato da una sovra-generazione di radicali liberi, più dell'alto glucosio stabile.

Recenti studi hanno confermato, sia in vitro sia in vivo, il ruolo dello stress ossidativo, prodotto durante la GV, nell'indurre disfunzione endoteliale e infiammazione, il che porta con convinzione alle complicazioni diabetiche.

I risultati più rilevanti sono il coinvolgimento del percorso AKT nel processo e la possibilità che la GV possa indurre un rimodellamento cromatinico del DNA più elevato.

L'aumento della produzione di radicali liberi durante l'oscillazione del glucosio sembra essere spiegato da una risposta antiossidante intracellulare inefficiente, a causa di una specifica induzione del microRNA-185.

Variabilità glicemica: aspetti terapeutici, relativi sia agli approcci strategici sia all'uso di farmaci

Lo studio HypoCOMPaSS ha evidenziato il ruolo dell'intervento educativo nel diminuire la GV in soggetti con diabete tipo 1 (T1D) con lunga durata della malattia, complicata da una ridotta percezione dell'ipoglicemia sia lieve che grave.

Una sessione di moderata intensità di esercizio fisico riduce la GV e lo stress ossidativo nei soggetti con diabete tipo 2 (T2D) o con ridotta tolleranza al glucosio (IGT). Inoltre, si evidenzia che a una maggiore diminuzione dello stress ossidativo dopo l'esercizio fisico si associa un miglior controllo glicemico durante la notte successiva.

In soggetti cinesi normali, ma in sovrappeso, l'aggiunta di isomaltosio a ogni pasto (a basso indice glicemico) rispetto al saccarosio ha abbassato la risposta glicemica delle 24h e la GV e anche l'ossidazione lipidica.

Una recente rivalutazione delle evidenze disponibili ha mostrato che il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) ha effetti benefici sul controllo metabolico (ridotto rischio di ipo- e iperglicemia, diminuzione della GV e dei valori medi di glicemia e HbA_{1c}), sia nel T1D, sia nel T2D e sia in regime di trattamento multi-iniettivo che di infusione continua sottocutanea di insulina (CSII). Nel T1D l'infusione continua di insulina intraperitoneale rispetto alla somministrazione di insulina sottocutanea (MDI o CSII) ha

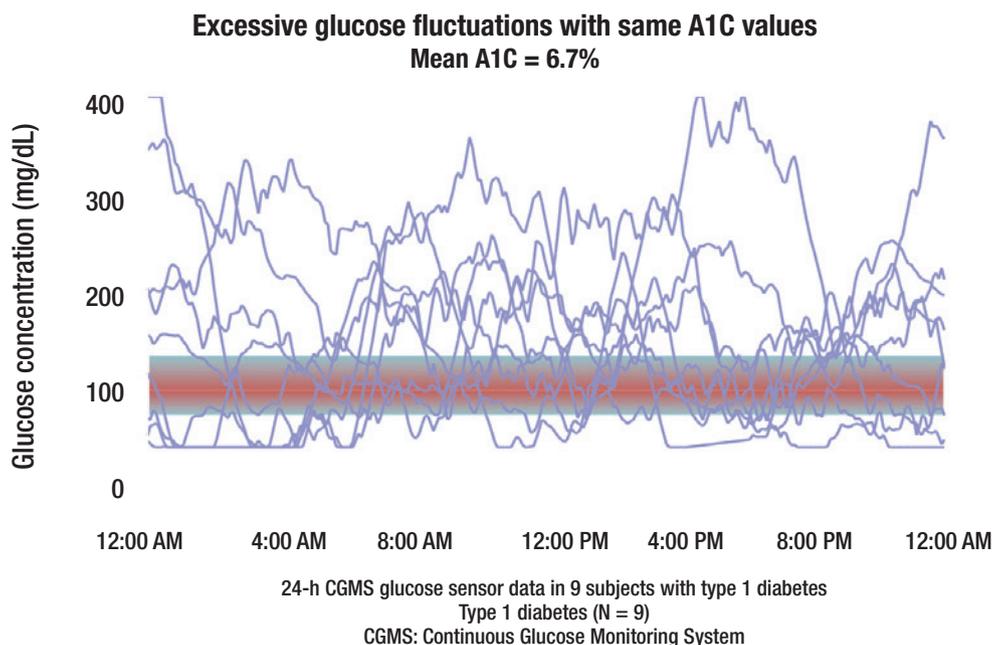


Figura 1.

Variazioni della glicemia nelle 24 ore in soggetti con diabete tipo 1 con HbA_{1c} 6,7% (osservazione personale).

mostrato una glicemia maggiore, ma una GV inferiore, misurata come coefficiente di variazione (altri indici della GV non sono stati modificati).

È stato segnalato che la remissione del T2D osservata dopo la chirurgia bariatrica è accompagnata da un elevato stress ossidativo e un'aumentata GV, anche se sia la glicemia a digiuno sia l'HbA_{1c} erano nell'intervallo normale. Paradossalmente, indici di GV e stress ossidativo (SD, coefficiente di variazione, MAGE e media 24h escrezione urinaria 8-isoPGF2 α) sono stati significativamente più elevati nei soggetti che hanno ottenuto la remissione dal diabete dopo la chirurgia bariatrica rispetto ai controlli. Questi dati sono stati confermati anche in adulti cinesi obesi con T2D dopo chirurgia bariatrica.

Al fine di evitare complicazioni dovute alla GV, è stato suggerito di misurare la glicemia ogni 30 minuti durante un OGTT di 2 ore in pazienti che sono apparentemente in remissione dopo la chirurgia bariatrica.

Nei pazienti con T2D con sindrome coronarica acuta, il miglitolo ha ridotto la GV e anche le variazioni della frequenza cardiaca e dell'attività del sistema nervoso simpatico.

In un trial randomizzato, a doppio cieco e controllato con placebo in soggetti con T2D inadeguatamente controllati con una do-

se stabile di metformina e vildagliptina, l'aggiunta di acarbose (un inibitore dell'alfa-glucosidasi) ha diminuito la GV giornaliera, principalmente dopo pranzo.

Nei soggetti con T2D anziani, controllati in modo insufficiente con la sola metformina, l'aggiunta di saxagliptin (un inibitore della dipeptidil-peptidasi 4 [DPP4i]) ha mostrato un miglior controllo glicemico rispetto all'acarbose aggiunto alla metformina, ma la GV era simile.

Nel T2D di nuova diagnosi, la sitagliptina aggiunta a CSII ha dimostrato una superiorità in termini di miglioramento della funzione delle cellule beta e della GV rispetto a CSII da solo.

Come recentemente pubblicato, empagliflozina e canagliflozina (inibitori del cotrasportatore 2 di sodio-glucosio [SGLT2i]) hanno diminuito significativamente la GV nel T1D.

Questi risultati sono stati confermati anche nella popolazione giapponese con T2D, con empagliflozina e luseogliflozina senza alcun rischio di ipoglicemia asintomatica. Luseogliflozina è un altro SGLT2i approvato in Giappone per il trattamento del T2D.

L'aggiunta di exenatide una volta alla settimana a metformina nei soggetti con T2D ha migliorato il controllo della glicemia (diminuzione significativa della glicemia a digiuno e post-prandiale, maggiore tempo trascorso in euglicemia e riduzione del tempo trascorso in ipoglicemia e la GV (misurata come MAGE e SD glicemia media).

I dati dello studio VARIATION hanno dimostrato che la liraglutide o l'exenatide in combinazione con l'insulina basale, rispetto a altre combinazioni di insulina basale (farmaci antidiabetici orali, premix, basale-bolus) riducono la GV e l'ipoglicemia.

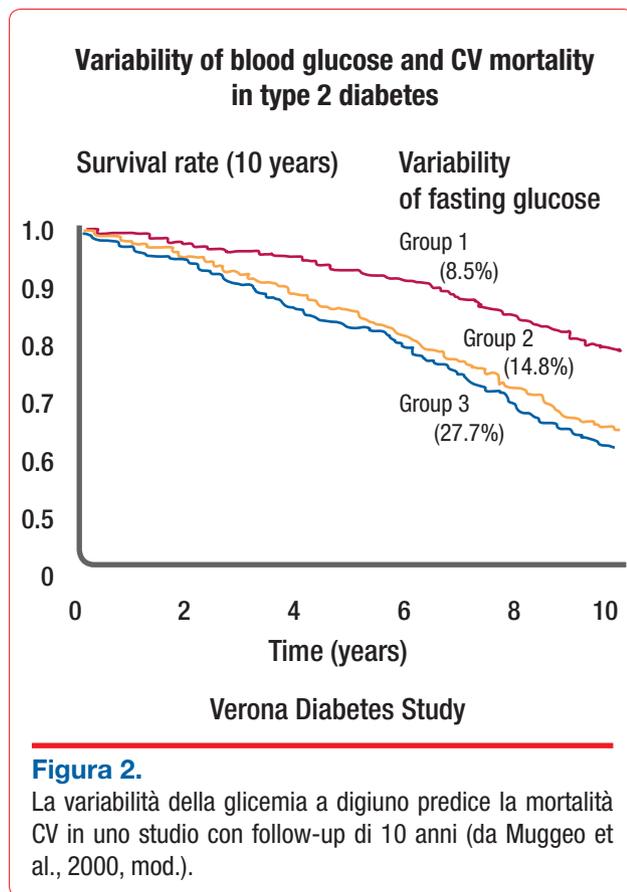
Questi risultati sono stati confermati anche per la lixisenatide, che aggiunto all'insulina basale, ha significativamente ridotto il rischio di ipoglicemia e la GV.

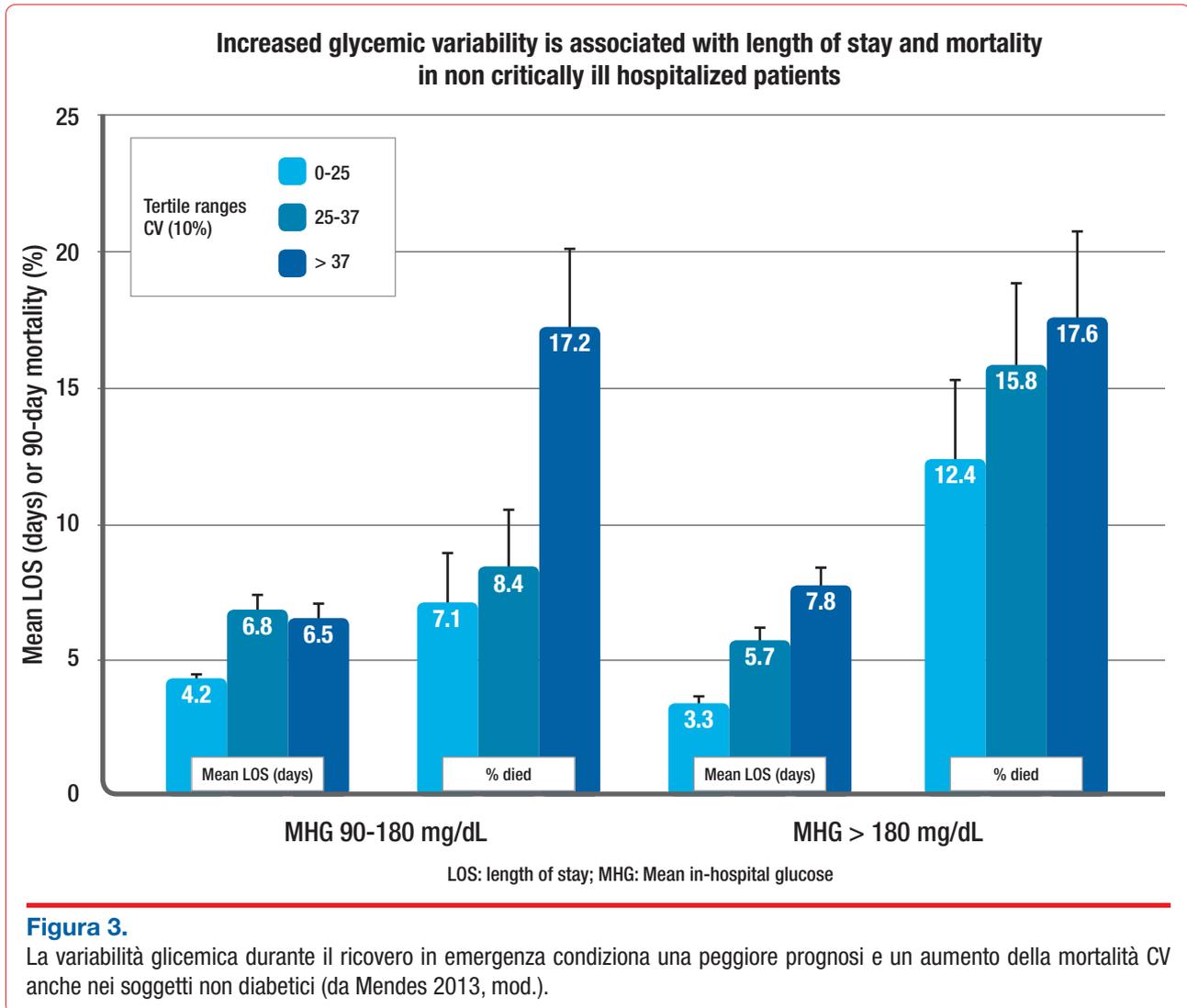
Nel programma DUAL™ fase 3a è stata studiata la combinazione fissa di liraglutide e insulina degludec (IDegLira) rispetto a degludec da sola, insulina glargine, liraglutide da solo o placebo. IDegLira ha determinato una riduzione della GV con effetti benefici sul peso corporeo e sugli effetti collaterali gastro-intestinali rispetto al trattamento con solo insulina o solo liraglutide.

Nonostante le evidenze sopra menzionate, lo studio FLAT-SUGAR, specificamente progettato per indagare se un trattamento volto a ridurre la GV può avere un impatto sull'albuminuria, la CRP sierica, l'interleuchina-6 e la prostaglandina urinaria F2 α , è risultato negativo. Questo studio ha confrontato il trattamento con exenatide plus insulina glargine all'insulina glargine più una o tre iniezioni di insulina ad azione rapida.

Tuttavia, come sottolineato dagli stessi autori, vi era solo una piccola differenza nella GV e la durata dello studio era molto breve. Inoltre, è stato anche suggerito che, almeno per l'escrezione urinaria di prostaglandina F2 α , la riduzione della GV con terapie come il GLP-1 RA è insufficiente a ridurre lo stress ossidativo quando il trattamento con insulina concomitante non copre sia il periodo basale che il periodo prandiale.

In uno studio open-label, parallel, in due gruppi di pazienti con





T1D, l'insulina glargine 300 U/mL (IGlar300) è stata confrontata con glargine 100 U/mL (IGlar100). Quattro indici di GV intra-soggetto non mostravano differenze tra le due formulazioni di IGlar; l'ipoglicemia (grave o notturna) è stata ridotta con IGlar300 rispetto a IGlar100.

In Giappone in soggetti con T2D con un controllo metabolico simile, la variazione inter-giornaliera della glicemia a digiuno è stata ridotta con IDeg rispetto a IGlar100, anche se gli episodi totali e severi di ipoglicemia erano simili in entrambi i gruppi.

In uno studio crossover, in aperto, 20 soggetti giapponesi con T1D sono stati randomizzati per ricevere IDeg o IGlar100. In questo studio, i due trattamenti erano simili in termini di controllo glicemico (HbA_{1c} , ipoglicemia totale e notturna), cambiamenti nel peso corporeo, nella dose totale di insulina e nel rapporto basale con l'insulina di bolus. La GV della glicemia a digiuno

(misurata tramite CGM) era statisticamente inferiore con IDeg in confronto IGlar. Gli altri indici di GV (come J-index, MAGE) non erano diversi tra i due analoghi.

I dati di 4.399 soggetti del gruppo intensivo dello studio ADVANCE hanno dimostrato che l'aumento della variabilità di HbA_{1c} e glicemia a digiuno è significativamente associato a un aumento del rischio di eventi vascolari nel T2D. La variabilità della glicemia a digiuno è stata associata positivamente al rischio di eventi micro- e macrovascolari, mentre la variazione di HbA_{1c} è risultata correlata al rischio di eventi macrovascolari e mortalità per tutte le cause.

Risultati simili sono stati ottenuti quando sono state utilizzate altre metriche di GV come variabili continue.

Nello studio DEVOTE è stata confrontata la sicurezza CV di IDeg rispetto a quella di IGlar100 in soggetti con T2D a elevato rischio

CV. Questo è stato un trial prospettico randomizzato, doppio cieco, evento-driven e treat-to-target, con un tempo di osservazione mediana di quasi 2 anni. 7637 soggetti sono stati randomizzati a IDeg (n = 3818) o IGlAr100 (n = 3819). In un'analisi post-hoc recentemente pubblicata di questo trial (DEVOTE 2) è stata trovata una correlazione positiva tra la variabilità della glicemia a digiuno e il rischio di ipoglicemia grave e mortalità per tutti le cause.

In uno studio a doppio cieco, in soggetti con T1D, è stata valutata la GV inter-giornaliera tra l'insulina degludec (IDeg) e la glargine 300 U/mL (IGlar300). IDeg ha mostrato che la GV inter-giornaliera è inferiore del 37% rispetto a quella di IGlAr300 (rapporto stimato IDeg/IGlar300: 0,63; 95% IC 0,54, 0,3, p < 0001). Inoltre, l'intervallo di GV con IDeg era inferiore a quello con IGlAr300: rapporto di variazione IGlAr-U300/IDeg: 3,70, 95% IC 2,42; 5,67; p < ,0001.

Conclusioni

Un numero sempre maggiore di evidenze suggerisce che la GV deve essere considerate ormai come un importante target terapeutico e che il suo controllo può ragionevolmente contribuire a migliorare il rischio di complicanze nei soggetti con diabete mellito, sia tipo 1 sia tipo 2.

In attesa di studi specifici che confermino questa ipotesi e di tecniche di misurazione che ne rendano la valutazione routinaria, è senz'altro incoraggiante vedere che abbiamo già a disposizione numerose strategie terapeutiche, farmacologiche e non.

Bibliografia di riferimento

- Aso Y, Suzuki K, Chiba Y, et al. *Effect of insulin degludec versus insulin glargine on glycemic control and daily fasting bloodglucose variability in insulin-naïve Japanese patients with type 2 diabetes: the GOT trial*. Diabetes Res Clin Pract 2017;130: 237-43
- Bonke FC, Donnachie E, Schneider A, et al. *Association of the average rate of change in HbA_{1c} with severe adverse events: a longitudinal evaluation of audit data from the Bavarian Disease Management Program for patients with type 2 diabetes mellitus*. Diabetologia 2016;59:286-93.
- Ceriello A, De Cosmo S, Rossi MC, et al.; AMD-Annals Study Group. *Variability in HbA_{1c}, blood pressure, lipid parameters and serum uric acid, and risk of development of chronic kidney disease in type 2 diabetes*. Diabetes Obes Metab 2017;19:1570-8.
- Dorajoo SR, Ng JSL, Goh JHF, et al. *HbA_{1c} variability in type 2 diabetes is associated with the occurrence of new-onset albuminuria within three years*. Diabetes Res Clin Pract 2017;128:32-9.
- Geijselaers SL, Sep SJ, Stehouwer CD, et al. *Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review*. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:75-89.
- Gorst C, Kwok CS, Aslam S, et al. *Long-term glycemic variability and risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis*. Diabetes Care 2015;38:2354-69.
- Kovatchev B, Cobelli C. *Glucose variability: timing, risk analysis, and relationship to hypoglycemia in diabetes*. Diabetes Care 2016;39:502-10.
- Mendez CE, Mok KT, Ata A, Tanenberg RJ, Calles-Escandon J, Umpierrez GE. *Increased glycemic variability is independently associated with length of stay and mortality in noncritically ill hospitalized patients*. Diabetes Care 2013;36:4091-7.
- Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, et al. *Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes*. Diabetes Care 2017;40:832-8.
- Muggeo M, Zoppini G, Bonora E, Brun E, Bonadonna RC, Moghetti P, Verlato G. *Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study*. Diabetes Care 2000;23:45-50.
- Picconi F, Parravano M, Ylli D, et al. *Retinal neurodegeneration in patients with type 1 diabetes mellitus: the role of glycemic variability*. Acta Diabetol 2017;54:489-97.
- Rawlings AM, Sharrett AR, Mosley TH, et al. *Glucose peaks and the risk of dementia and 20-year cognitive decline*. Diabetes Care 2017;40:879-86.
- Suh S, Hyeon J. *Glycemic variability: how do we measure it and why is it important?* Diabetes Metab J 2015;39: 273-82.
- Takao T, Suka M, Yanagisawa H, et al. *Predictive ability of visit-to-visit variability in HbA_{1c} and systolic blood pressure for the development of microalbuminuria and retinopathy in people with type 2 diabetes*. Diabetes Res Clin Pract 2017;128:15-23.
- Teaching patients about glycemic variability and why it's important*. www.diabetesincontrol.com.

SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE



Nello studio DCCT la variabilità glicemia predice:

- il rischio di retinopatia
- il rischio di nefropatia
- il rischio di neuropatia
- nessuna delle precedenti

Nello studio ADVANCE l'associazione del rischio sia di complicanze macro- che microvascolari è con la variabilità di:

- HbA_{1c}
- glicemia postprandiale
- glicemia a digiuno
- tutte le precedenti

Nello studio DCCT la variabilità dell'emoglobina glicosilata predice:

- il rischio di retinopatia
- il rischio di nefropatia
- un aumentato rischio CV
- il rischio di neuropatia

Nello studio di Verona la variabilità di quale indice glicemico predice un aumento del rischio CV?

- Della deviazione standard
- Del MAGE
- Della glicemia postprandiale
- Della glicemia a digiuno

Verifica subito le risposte on line www.diabete-rivistamedia.it

