

## Rassegna

# L'importanza del controllo della variabilità glicemica nella prevenzione delle complicanze del paziente con diabete mellito

A. De Micheli<sup>1</sup>, E. D'Ugo<sup>2</sup>, A. Ceriello<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unità Operativa Complessa Diabetologia, Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino, Genova; <sup>2</sup>Unità Operativa Diabetologia e Malattie Metaboliche, Presidio Ospedaliero Vasto-Gissi ASL 03 Lanciano-Vasto (CH); <sup>3</sup>Warwick Medical School Clinical Science Research Institute Clinical Science Building University Hospital, Walsgrave Campus, Coventry UK

Corrispondenza: dott. Alberto De Micheli, Unità Operativa Complessa Diabetologia, Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino, largo Rosanna Benzi 10, 16132 Genova  
e-mail: alberto.demicheli@hsanmartino.it

G It Diabetol Metab 2007;27:227-239

*Pervenuto in Redazione il 06-10-2007*

*Accettato per la pubblicazione il 16-10-2007*

Parole chiave: diabete mellito, variabilità glicemica, autocontrollo glicemico, glicemia circadiana, complicanze vascolari

Key words: diabetes mellitus, glycemic variability, self-monitoring of blood glucose, circadian glycemic profile, vascular complications

## RIASSUNTO

Il raggiungimento di obiettivi adeguati su tutti i fattori di rischio è ormai diventato uno standard della cura del diabete e l'ottimizzazione del compenso glicemico è uno degli obiettivi più difficili da raggiungere. Numerosi dati della letteratura indicano che l'ottimizzazione del compenso glicemico passa attraverso il controllo della glicemia circadiana e delle sue oscillazioni. Scopo della presente rassegna è rivedere i dati della ricerca clinica e sperimentale a supporto dell'importanza patogenetica e del controllo clinico della variabilità glicemica. Tale controllo è ottenibile attraverso la conoscenza delle variazioni circadiane della glicemia misurata con l'autocontrollo glicemico domiciliare eseguito con modalità ben definite e opportunamente rielaborato da appositi software capaci di generare dati riassuntivi. Da questi dati è anche possibile ricavare indici di predittività delle variazioni glicemiche sia verso l'alto sia verso il basso e ottimizzare così la gestione terapeutica attraverso l'utilizzo di terapie mirate.

## SUMMARY

*The significance of the glycemic variability control in diabetic complication prevention*

*Achieving adequate targets relatively to all risk factors is now considered a standard of care for diabetes. It's well-known that optimising glycemic control represents one of the most difficult objectives. Several literature data showed that optimising glycemic control needs achieving a control of circadian glycemic levels and of its variations. The objective of the present work is reviewing data from clinical and experimental research in order to support the relevance of both pathogenetic mechanisms and clinical control of circadian glycemic variation; this latter objective may be achieved by an accurate knowledge of circadian glycemic variation, which could be measured at home. Self monitoring blood glucose level test should be performed according to specific modalities and the results should be elaborated by specific softwares, which are able to generate summarizing data. Besides, predictive indexes of glycemic variations could be obtained from these data thus optimising therapeutic management with targeted treatments.*

## L'importanza della corretta gestione del paziente diabetico per prevenire l'insorgenza e lo sviluppo di complicanze micro- e macroangiopatiche

Il problema della cardiopatia ischemica e dello scompenso di circolo nel diabete può essere visto in prospettive diverse, tutte concordanti nell'evidenziarne la gravità<sup>1-3</sup>.

Il 70% dei diabetici adulti muore per complicanze vascolari e la mortalità per malattia coronarica è, nei diabetici, da 2 a 4 volte superiore a quella dei non diabetici.

Il rischio cumulativo a 10 anni di eventi cardiovascolari maggiori, nei diabetici di età media, è del 20-50%. Secondo dati nord-americani, la cardiopatia ischemica ha una prevalenza del 45% nei diabetici vs il 25% nei non diabetici e il rischio relativo è maggiore nelle femmine rispetto ai maschi (fino a 6-10 volte verso 2-3 volte nei maschi). In questo contesto di elevato rischio l'adeguato intervento preventivo è risultato capace di ottenere risultati validi dal punto di vista sia scientifico sia economico, proprio in ragione della gravità del problema<sup>4</sup>.

La particolare relazione della macroangiopatia con l'iperglicemia (meno chiara di quella della microangiopatia)<sup>5-7</sup> e la presenza di fattori di rischio cardiovascolare prima dell'esordio del diabete di tipo 2<sup>8,9</sup> suggeriscono che la sola diagnosi precoce e il trattamento dell'iperglicemia non sono sufficienti a modificare l'aumentato rischio cardiovascolare.

Gli studi clinici condotti negli ultimi anni suggeriscono che la correzione dei valori di emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) è, in larga parte, insufficiente per un'adeguata prevenzione del rischio cardiovascolare<sup>10</sup>; il numero di fattori di rischio potenzialmente trattabili è tale che pare molto difficile, anche in prospettiva, condurli a un comune denominatore; d'altro canto le prove sull'efficacia della prevenzione sono tutte legate alla dimostrazione dell'efficacia del trattamento di singoli fattori. È pertanto ragionevole, al momento, impostare la terapia preventiva su quanto emerge dagli studi d'intervento e avere un approccio multifattoriale alla prevenzione delle complica-

ze macroangiopatiche nei diabetici: esistono, a riguardo, numerose prove che danno adeguate indicazioni su quali fattori trattare e quali obiettivi raggiungere per una prevenzione efficace.

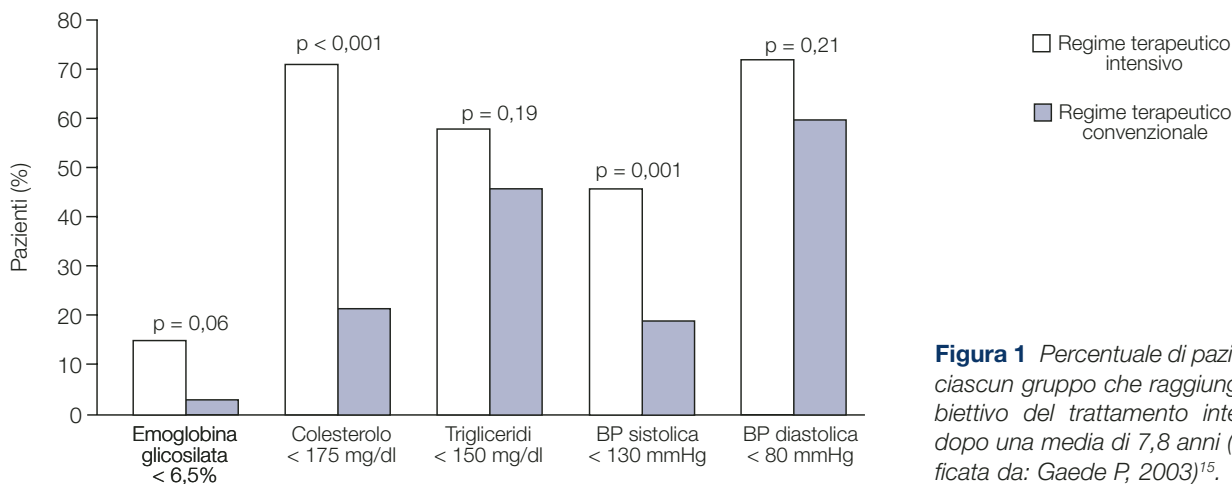
Anche nell'ambito del trattamento multifattoriale, l'ottimizzazione del compenso glicemico riveste un ruolo fondamentale per la prevenzione delle complicanze diabetiche.

Studi quali *Diabetes Control and Complications Trial* (DCTT)<sup>11-13</sup>, *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)<sup>10</sup> e *Kumamoto Study*<sup>14</sup> dimostrano nel loro insieme l'efficacia del compenso glicemico nella prevenzione delle complicanze microangiopatiche e la difficoltà di un'efficace prevenzione delle complicanze macroangiopatiche.

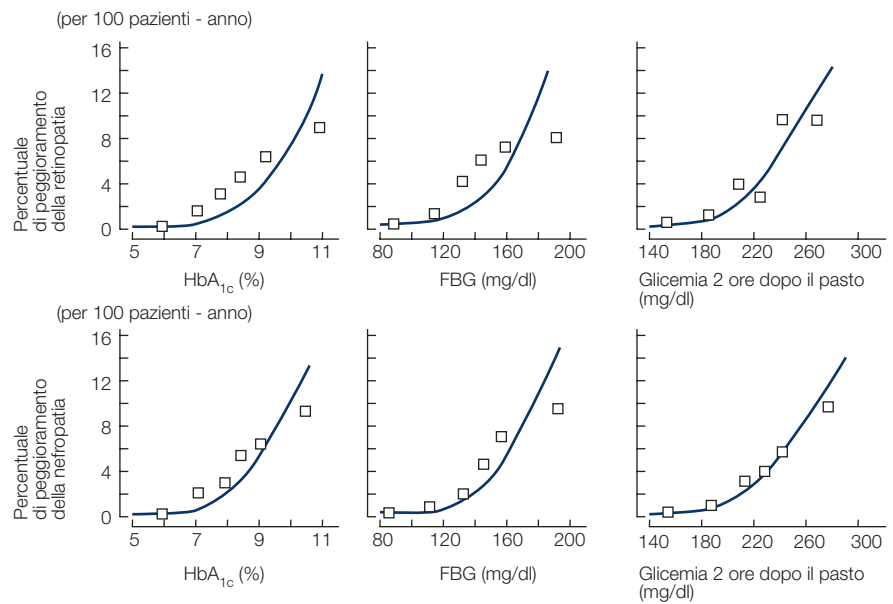
L'ottimizzazione del compenso glicemico è però difficile da ottenere (*Steno Study*) (Fig. 1)<sup>15</sup> e, nonostante esista una relazione diretta fra HbA<sub>1c</sub> e complicanze, soltanto i pazienti che raggiungono un compenso pressoché perfetto hanno risultati preventivi ottimali<sup>16</sup>.

È clinicamente importante indicare la soglia glicemica utile nella prevenzione dello sviluppo e della progressione delle complicanze microvascolari tipiche del diabete.

Come indicato nella figura 2<sup>16</sup>, nei pazienti affetti da diabete di tipo 2, la cui concentrazione di HbA<sub>1c</sub>, FBG (glicemia a digiuno) e glicemia a 2 ore dopo il pasto erano rispettivamente di 6,5%, 110 mg/dl e 180 mg/dl, non si è osservato alcun peggioramento della retinopatia e della nefropatia. Pertanto, le soglie glicemiche utili per prevenire l'insorgenza e la progressione delle complicanze diabetiche microvascolari sono: un livello di HbA<sub>1c</sub> inferiore almeno a 6,5%, una FBG < 110 mg/dl e una glicemia a due ore dopo il pasto < 180 mg/dl. I valori glicemici soglia suggeriti dallo studio Kumamoto potrebbero però essere troppo semplificati dal fatto che l'analisi dei dati è stata eseguita su un campione numericamente piccolo di pazienti. Le analisi epidemiologiche dei dati DCCT e UKPDS mostrano una relazione diretta tra il rischio di complicanze diabetiche microvascolari e macrovascolari e i livelli di glicemia, senza valori soglia. Altri dati epidemiologici suggeriscono che il controllo intensivo dei valori glicemici entro i limiti normali dovrebbe essere attuato quanto più precocemente possibile<sup>17</sup>.



**Figura 1** Percentuale di pazienti di ciascun gruppo che raggiunge l'obiettivo del trattamento intensivo dopo una media di 7,8 anni (modificata da: Gaede P, 2003)<sup>15</sup>.



**Figura 2** Andamento della retinopatia e della nefropatia in base ai valori di HbA<sub>1c</sub>, di FBG e di glicemia a due ore dopo il pasto (modificato da: Sichiri M, 2000)<sup>16</sup>.

## L'importanza del DCCT nel suggerire il corretto approccio terapeutico

Il DCCT ha dimostrato, in un follow-up medio di 6,5 anni, una riduzione non significativa, nel gruppo in trattamento insulinico intensivo, degli eventi cardiaci del 78%, degli eventi vascolari periferici del 22% e degli eventi combinati del 42%. Inoltre, il trattamento insulinico intensivo riduceva del 39% l'incidenza di microalbuminuria e del 31% l'incidenza di neuropatia vegetativa, fattori di rischio cardiovascolare nel diabete di tipo 1.

Una metanalisi<sup>13</sup> dei diversi studi minori e del DCCT sulla prevenzione cardiovascolare nel diabete di tipo 1 ha evidenziato che la terapia insulinica intensiva ha determinato una riduzione significativa del 45% di tutti gli eventi vascolari e una riduzione non significativa del 28% del rischio di primo evento. Non è pertanto dimostrato un effetto significativo in prevenzione primaria.

In seguito, lo studio EDIC (*Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications*) ha dimostrato come l'ottimale e tempestivo compenso glicemico possa prevenire nel tempo anche le complicanze macroangiopatiche<sup>18</sup>. In questo studio, in un periodo medio di follow-up di 17 anni, il trattamento intensivo ha ridotto del 42% il rischio di malattia cardiovascolare e del 53% il rischio di infarto miocardico non letale, di ictus cerebrali o di morte per malattia cardiovascolare.

Va sottolineato che il DCCT suggerisce l'uso del trattamento insulinico intensivo per ottenere il compenso ottimale piuttosto che l'uso di qualsiasi trattamento terapeutico per la riduzione dei valori di HbA<sub>1c</sub>.

Oggi l'HbA<sub>1c</sub> rappresenta un metodo di misura standard del controllo glicemico medio in grado di predire le complicanze nei pazienti affetti da diabete di tipo 1 e 2. Comunque il DCCT conclude che "la HbA<sub>1c</sub> non rappresenta l'espressione più completa del grado del controllo glicemico". Altri

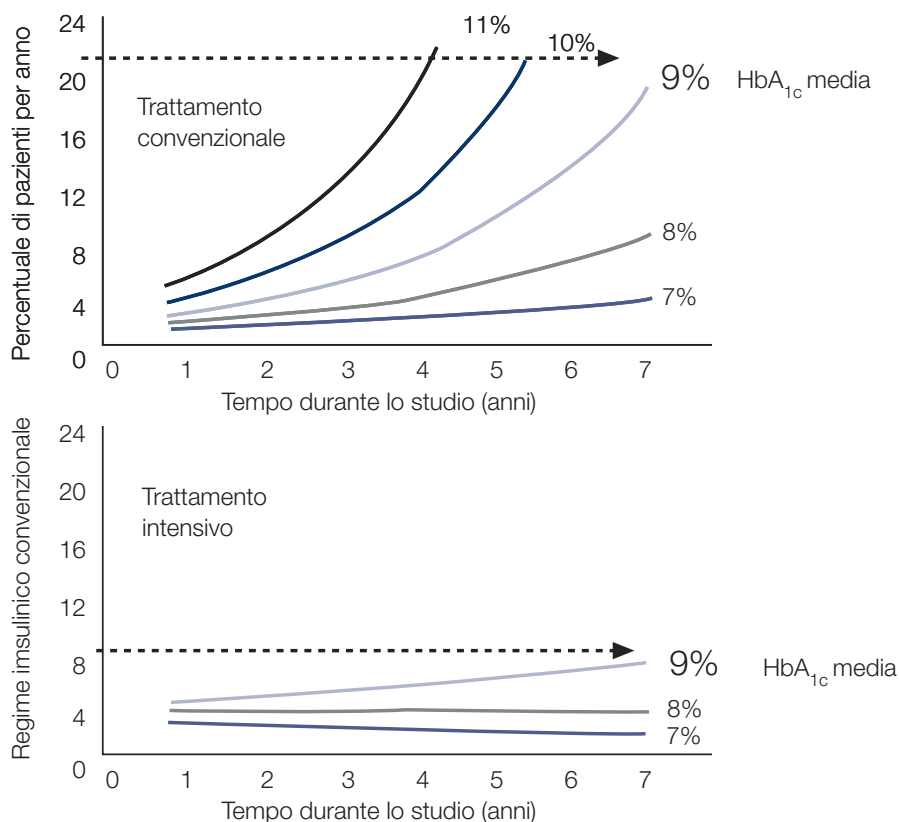
aspetti del controllo glicemico nel paziente diabetico, non espressi dall'HbA<sub>1c</sub>, potrebbero aggiungere informazioni o modificare il rischio di complicanze, come, per esempio, l'entità delle escursioni glicemiche postprandiali. Dunque, studi contemporanei prendono sempre di più in esame le fluttuazioni dei livelli ematici di glucosio come l'ipoglicemia e l'iperglicemia postprandiale.

## La rilettura di DCCT e UKPDS da parte dei sostenitori della variabilità glicemica

Nella logica dell'ottimizzazione del compenso glicemico per la prevenzione delle complicanze del diabete, merita particolare attenzione la differenza nell'incidenza di complicanze fra i due gruppi di trattamento nel DCCT. Come indicato nella figura 3<sup>19</sup>, infatti, bassi livelli di HbA<sub>1c</sub> si associano a un ridotto rischio di complicanze in entrambi i gruppi, ma confrontando i pazienti dei due gruppi con livelli di HbA<sub>1c</sub> sovrapponibili, emergono differenze statisticamente significative: il rischio di retinopatia nei pazienti del gruppo di controllo con HbA<sub>1c</sub> del 9% è approssimativamente 2,5 volte maggiore del rischio dei pazienti del gruppo in sperimentazione con lo stesso valore di HbA<sub>1c</sub><sup>19</sup>.

I due gruppi del DCCT differivano per l'approccio terapeutico: circa il 90% dei pazienti del gruppo di controllo eseguiva due iniezioni d'insulina NPH al giorno per coprire i fabbisogni di insulina basale e postprandiale, mentre i soggetti del gruppo d'intervento eseguivano una terapia basale in boli utilizzando o l'insulina NPH due volte al giorno e l'insulina regolare ai pasti, oppure le iniezioni multiple giornaliere o la terapia con microinfusore.

Una rilettura critica dei dati del DCCT suggerisce che i risultati siano da imputare alla modalità di trattamento e quindi



**Figura 3** Rischio di retinopatia nei sottogruppi del DCCT in regime convenzionale e insulinico intensivo (modificato da: DCCT, 1995)<sup>19</sup>.

all'impatto della terapia sulla variabilità glicemica piuttosto che ai risultati ottenuti in termini di riduzione dell'HbA<sub>1c</sub>. Alcuni autori si sono concentrati sul ruolo giocato dall'iperglicemia postprandiale e sul valore clinico di una sua precoce correzione. È importante notare, però, che l'iperglicemia postprandiale è solo un aspetto della variabilità glicemica, e non rappresenta la sua totalità. Se si correggesse esclusivamente l'ampiezza di variabilità glicemica periprandiale, ma si lasciassero liberi di fluttuare i valori glicemici in altri momenti della giornata, probabilmente non si risolverebbe il problema nella sua totalità.

In altri termini, l'ottimizzazione del compenso glicemico auspicherebbe un approccio terapeutico specifico, capace di controllare la glicemia in ogni momento della giornata piuttosto che un approccio capace di ottenere una buona media delle glicemie ma con ampie oscillazioni circadiane. La terapia insulinica con almeno 4 somministrazioni d'insulina al giorno ottiene verosimilmente un risultato di questo tipo. La riduzione della variabilità glicemica è pertanto destinata a diventare uno dei principali obiettivi di cura.

## Esposizione glicemica e sua misura

L'HbA<sub>1c</sub> riflette l'esposizione glicemica globale ed è quindi proporzionale al valore medio della glicemia nei 120 giorni precedenti, corrispondenti alla vita media dei globuli rossi: i

grandi studi hanno dimostrato la sua relazione con le complicanze microvascolari del diabete. La percentuale di HbA<sub>1c</sub> non è invece in grado di dare indicazioni sulla variabilità glicemica, cioè sulle oscillazioni circadiane, spesso rapide, della glicemia. In altri termini, un determinato valore di HbA<sub>1c</sub> può essere espressione sia di glicemie abitualmente vicine ai valori medi, sia di ampie oscillazioni glicemiche intorno alla media, nella stessa giornata o in giornate diverse.

Nel DCCT, una HbA<sub>1c</sub> del 6% corrispondeva a un livello glicemico medio di 135 mg/dl e ogni incremento dell'1% di HbA<sub>1c</sub> corrispondeva a un aumento della glicemia di circa 35 mg/dl. Bisogna fare attenzione però nell'interpretazione della linearità di questa relazione perché l'HbA<sub>1c</sub> non riflette i livelli di glucosio ematico dei precedenti 120 giorni in maniera equa. L'HbA<sub>1c</sub> esprime principalmente il grado di controllo glicemico del periodo di tempo più recente. Circa il 50% dell'HbA<sub>1c</sub> è determinato dai livelli glicemici del mese precedente alla determinazione, il 25% nei 30-60 giorni prima e il restante 25% negli ultimi 60-120 giorni prima della misurazione.

La misurazione della HbA<sub>1c</sub> è stato il sistema di misura principale del compenso metabolico utilizzato nel DCCT, nell'UKPDS, e in molti altri studi. Nel DCCT si è ottenuta una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> media dell'1,8% nel gruppo di pazienti di tipo 1 trattato con terapia insulinica intensiva (7,3% vs 9,1%), e questa differenza ha portato a una riduzione del 75% dello sviluppo di retinopatia e a una riduzione del 39% della microalbuminuria e del 60% dello svilup-

po di neuropatia. Allo stesso modo, nei pazienti affetti da diabete di tipo 2, l'UKPDS ha mostrato una riduzione del 25% delle complicanze microvascolari in correlazione a una riduzione del 10% dell'HbA<sub>1c</sub> ottenuta nel gruppo di pazienti trattati in maniera intensiva. I risultati di questi due grandi studi sulle complicanze cardiovascolari sono, invece, decisamente più modesti.

## Variabilità glicemica e sua misura

La misurazione della glicemia nei pazienti diabetici è stata sempre una sfida. Fino al 1910, i chiari sintomi dell'iperglicemia erano gli unici parametri disponibili per il controllo diabetico. Lo sviluppo del test per la determinazione del glucosio urinario ha permesso di documentare episodi d'iperglicemia severa, ma era un test limitato dal fatto che aveva solo valore retrospettivo e semiquantitativo, oltre a essere molto influenzato dalla concentrazione urinaria. Un cambiamento importante nella gestione del paziente diabetico è avvenuto nel decennio tra il 1970 e il 1980 con la disponibilità di due test: l'automonitoraggio del glucosio ematico (*self monitoring blood glucose*, SMBG) e il test dell'HbA<sub>1c</sub>. L'informazione ottenuta da questi due test è profondamente diversa. La SMBG rivela il livello di glucosio ematico attuale, che può variare fino al 50% durante un giorno normale nelle persone sane, ma fino a 10 volte nei pazienti affetti da diabete. L'HbA<sub>1c</sub> è invece utile nel controllo della glicemia in un periodo di tempo più lungo.

È tuttavia difficile attuare una misura precisa della variabilità glicemica e soprattutto mancano a tutt'oggi indici di misura pratici come l'HbA<sub>1c</sub>. Si può attuare un monitoraggio continuo dei valori glicemici ma la pratica è ancora da perfezionare sia dal punto di vista pratico che di precisione dei valori e pertanto oggi è utilizzata soprattutto per monitorare da vicino situazioni particolari e comunque per brevi periodi di tempo.

Per la valutazione clinica della variabilità glicemica esistono diverse ipotesi di lavoro (Tab. 1).

Oggi quasi tutti i software di *downloading* forniti dalle industrie permettono di calcolare la deviazione standard (DS), che è una semplice misura della variabilità glicemica; alcuni software offrono la possibilità di calcolare i dati di DS a vari momenti del giorno per diversi giorni.

È stato analizzato se la variabilità glicemica, indipendentemente dalla glicemia media, potesse incidere sull'HbA<sub>1c</sub>. Analizzando la DS del glucosio ematico nei pazienti che eseguivano frequentemente una SMBG, si è visto che, dopo aver corretto i risultati per i livelli di glicemia media, l'HbA<sub>1c</sub> non risulta influenzata dalla variabilità glicemica. Un altro studio giungeva a una conclusione simile per quanto riguarda la glicemia postprandiale<sup>20</sup>.

Un possibile target di variabilità glicemica, suggerito da Irl Hirsch<sup>21</sup>, è il seguente: glicemia media > 2 × DS. Per esempio, se la glicemia media del paziente è 150 mg/dl, il target dovrebbe essere DS < 75. Il target ideale dovrebbe essere glicemia media > 3 × DS. Ma è un risultato difficile da raggiungere nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1.

### Tabella 1 Misure della variabilità glicemica

- Numero delle ipo- e iperglicemie registrate
- Deviazione standard della glicemia
- Coefficiente di variazione della glicemia
- Range medio della glicemia circadiana
- Range interquartile
- Valore M di Schlichtkrull (Schlichtkrull J, 1965)
- Ampiezza media delle escursioni glicemiche (MAGE) (Service FJ, 1970)
- Indice di labilità glicemica (Ryan EA, 2004)
- LBGI (*low blood glucose index*) (Kovatchev BP, 1998)
- HBGI (*high blood glucose index*) (Kovatchev BP, 2002)
- ADRR (*average daily risk range*) (Kovatchev BP, 2006)

La conoscenza della DS potrebbe dare indicazioni importanti per una serie di problemi, inclusi il deficit d'insulina (iperglicemia a digiuno e sue variazioni), l'introduzione di una quantità di calorie e soprattutto di carboidrati poco bilanciata rispetto alle unità d'insulina, l'eventuale presenza di gastroparesi con assorbimento erratico degli alimenti, la somministrazione ritardata d'insulina al momento del pasto (o la mancata somministrazione), l'esecuzione di spuntini irregolari, errori nella somministrazione dell'insulina basale; infine, conoscere la DS potrebbe anche dare indicazioni importanti sulla necessità clinica di utilizzare un microinfusore.

Ci sono tuttavia alcuni importanti fattori da considerare quando si utilizza la DS per valutare il controllo glicemico. Innanzitutto questo sistema di misurazione richiede numerosi dati: almeno 5 rilevazioni per periodo di tempo sebbene 10 punti siano preferibili. In secondo luogo, deve essere tenuto in considerazione anche il valore della glicemia media. Per esempio, un livello medio di glucosio estremamente alto o basso richiede attenzione, indipendentemente dalla DS. Una volta che si è riusciti a ottimizzare il livello medio di glicemia, allora ha senso stabilire un target per la DS.

Assumendo, come documenteremo in seguito, che la variabilità glicemica sia un rischio indipendente per le complicanze macrovascolari, potrebbe essere utile avere un indice che combina l'HbA<sub>1c</sub> con la variabilità glicemica. Una delle modalità potrebbe essere di moltiplicare l'HbA<sub>1c</sub> per la DS e dividere per 100 [(HbA<sub>1c</sub> × DS)/100]; maggiore è questo numero e più alto sarà il rischio di complicanze. Chiaramente questa è solo una delle numerose opzioni da considerare e dovrebbe essere valutata in maniera sistematica. Il punto è che servirebbe un indice migliore, che combini l'impatto dell'HbA<sub>1c</sub> e della variabilità glicemica, per migliorare la nostra capacità di stratificare i pazienti per il loro rischio di sviluppare complicanze.



## Dati sull'importanza della variabilità glicemica nel determinare il danno endoteliale

Numerosi dati sperimentali<sup>22</sup> e alcuni dati clinici depongono per un ruolo importante della variabilità glicemica nel determinare il danno endoteliale, attraverso la generazione di radicali attivi dell'ossigeno (ROS).

Sebbene i ROS non possano essere misurati in maniera diretta, queste molecole instabili interagiscono con macromolecole biologiche come proteine, lipidi e DNA generando numerosi prodotti ossidativi<sup>23</sup>. Di questi, la nitrotirosina e l'8-idrossidesossiguanosina (8-OHdG) sono stati presi in considerazione al fine di determinare l'entità del danno vascolare indotto dall'esposizione periodica o continua a livelli glicemici altamente variabili<sup>24,25</sup>. La valutazione degli eventi che si trovano a valle della generazione dei ROS, come l'apoptosi cellulare<sup>25</sup>, l'attivazione del fattore nucleare (NF) κB nelle cellule mononucleate<sup>26</sup>, la crescita cellulare e la sintesi del collagene nelle cellule tubulointerstiziali renali umane in coltura<sup>25</sup> hanno contribuito a dimostrare gli effetti patologici endoteliali sostenuti dalla variabilità della concentrazione del glucosio ematico. Quagliaro et al.<sup>25</sup> hanno esaminato il differente effetto che hanno le concentrazioni variabili di glucosio o, viceversa, un livello costantemente alto sulla generazione di ROS, tramite la misurazione dei livelli di nitrotirosina e dell'8-OHdG, e i conseguenti effetti dello stress ossidativo sull'apoptosi cellulare; i risultati hanno dimostrato che l'apoptosi è marcatamente aumentata nelle cellule endoteliali di vena ombelicale umana (HUVECs) se esposte a variazioni periodiche della concentrazione di glucosio<sup>25</sup>, rispetto a quelle esposte a concentrazioni elevate costanti. Inoltre, è stato visto che l'esposizione a concentrazioni fluttuanti di glucosio induce un maggior incremento dell'attività della protein-chinasi C (PKC), nota conseguenza della formazione dei ROS indotti dall'iperglicemia, rispetto all'esposizione costante ad alti livelli di glucosio<sup>27</sup>.

In uno studio condotto su pazienti affetti da diabete di tipo 2 messi a confronto con soggetti sani, la nitrotirosina a digiuno era aumentata in maniera significativa nei soggetti diabetici ed era ulteriormente aumentata dopo i pasti negli stessi pazienti, ma non nei controlli non diabetici<sup>24</sup>. Poiché la nitrotirosina è un marker della produzione di perossinitriti, radicali liberi altamente reattivi derivanti dal superossido e dall'ossido nitrico, è plausibile che lo stato glicemico postprandiale, in particolare nelle persone con iperglicemia pronunciata, possa avere importanti implicazioni patogenetiche nelle complicanze vascolari del diabete.

Un confronto degli effetti dell'iperglicemia costante o alterante sulle cellule dei tubuli prossimali (PTCs) e sui fibroblasti corticali (CFs) renali d'origine umana messi in coltura ha rilevato un aumento delle risposte in termini di crescita cellulare, sintesi di collagene e secrezione di citochine in seguito all'esposizione a condizioni di iperglicemia alternante<sup>25</sup>, rispetto all'iperglicemia costante.

Infine, i vasi reninici dei pazienti diabetici e i glomeruli renali contengono livelli aumentati di prodotti finali di glicosilazione avan-

zata (AGEs). È stato dimostrato che il legame degli AGEs, come la carbossimetillina (CML), ai recettori AGE (RAGE) attiva il fattore pleiotropico di trascrizione NFκB, determinando modificazioni patologiche nell'espressione genica<sup>28</sup>. L'effetto cumulativo della variabilità cronica dell'iperglicemia potrebbe essere alla base del fenomeno *hyperglycemic memory*, per il quale le modificazioni della parete vasale indotte dall'iperglicemia persistono o addirittura progrediscono durante successivi periodi di normoglicemia<sup>29,30</sup>.

L'applicabilità di questo concetto ai pazienti diabetici è stata confermata dai risultati dello studio EDIC, che ha dimostrato che i differenti effetti della terapia convenzionale o intensiva, durante il DCCT sulla progressione delle complicazioni microvascolari e sullo spessore dell'intima e della media della carotide, persistevano per 7 e 6 anni rispettivamente, nonostante la sovrapposibilità dei livelli di HbA<sub>1c</sub> durante il periodo di osservazione seguito alla conclusione dello studio<sup>18</sup>.

## Dati clinici ed epidemiologici a favore dell'importanza della variabilità glicemica nell'insorgenza e sviluppo delle complicanze del diabete

### Studi epidemiologici

Numerosi studi epidemiologici<sup>31</sup> hanno dimostrato una forte associazione tra la glicemia postprandiale e postcarico e il rischio di malattia cardiovascolare. I dati sono pressoché tutti riferiti all'iperglicemia postcarico e, meno frequentemente, postprandiale.

L'*Helsinki Policemen Study* ha rivelato che i livelli di glicemia a 1 ora e a 2 ore dopo il carico durante un OGTT erano in grado di predire l'incidenza di malattia coronarica con maggiore affidabilità rispetto ai livelli glicemici a digiuno<sup>31</sup>.

Anche il follow-up di 12 anni eseguito nell'Honolulu Heart Program giungeva alla conclusione che esisteva un gradiente di maggior rischio tra i valori di glicemia a 1 ora dal carico e la malattia cardiaca coronarica<sup>31</sup>.

Balkau et al. hanno condotto un follow-up di 20 anni utilizzando i dati di diversi studi e hanno dimostrato che l'iperglicemia a 2 ore dopo il carico è associata a un aumento della mortalità sia per cause cardiovascolari sia per tutte le cause<sup>32</sup>.

Nell'*Islington Diabetes Survey*, i ricercatori hanno dimostrato una relazione lineare tra i livelli glicemici a 2 ore, l'HbA<sub>1c</sub> e la malattia cardiaca coronarica. Allo stesso tempo i ricercatori hanno confermato che il livello di glicemia a 2 ore era un fattore predittivo di malattia coronarica più attendibile del livello di HbA<sub>1c</sub><sup>31</sup>.

Nell'*Horn Study* condotto su pazienti anziani non diabetici, il livello di glucosio a 2 ore dal carico risultava essere più predittivo per la mortalità rispetto alla glicemia a digiuno o al livello dell'HbA<sub>1c</sub><sup>31</sup>.

Simili risultati sono stati raggiunti anche nel più recente

*Framingham Offspring Study* in cui la glicemia a 2 ore dopo il carico era un fattore predittivo di eventi cardiovascolari più affidabile rispetto alla concentrazione di HbA<sub>1c</sub>. In questo studio il livello di glicemia a digiuno non dimostrava alcuna associazione con il rischio di malattia cardiovascolare<sup>31</sup>.

Uno studio condotto da Shaw e dai suoi collaboratori ha dimostrato che l'iperglicemia postcarico isolata (> 200 mg/dl) con normali livelli glicemici a digiuno (< 126 mg/dl) raddoppiava il rischio di mortalità in 3 gruppi di popolazioni dell'emisfero meridionale. Similmente, nel *Rancho Bernardo Study*, l'iperglicemia postcarico isolata era un fattore predittivo di malattia cardiovascolare indipendente, negli uomini e nelle donne più anziane<sup>31</sup>.

Nello studio DECODE (*Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe*) sono state impiegate analisi multivariate di Cox per i rischi proporzionali al fine di calcolare la percentuale di rischio di mortalità (per tutte le cause, per malattia cardiovascolare e per malattia non cardiovascolare) corrispondente a un incremento di 1 DS dei livelli di glicemia a digiuno e a 2 ore dopo il carico in più di 22.000 soggetti senza storia di diabete, ed è stato confermato che l'iperglicemia a 2 ore dopo il carico (dopo un OGTT) è associata a un aumento della mortalità e, in secondo luogo, che il livello di glicemia postcarico è un fattore predittivo di mortalità più affidabile del livello di glicemia a digiuno<sup>33</sup>.

## Studi clinici

Come precedentemente discusso, il livello di glicemia postcarico potrebbe non essere perfettamente sovrapponibile al livello di glicemia postprandiale. Pochi studi hanno valutato la relazione del livello di glicemia postprandiale con la mortalità o il rischio di malattia cardiovascolare. Il *German Diabetes Intervention Study* è finora l'unico studio interventistico pubblicato che dimostra che il controllo dell'iperglicemia postprandiale (livello di glucosio ematico misurato a 1 ora dopo la colazione) ha un maggior impatto sulla mortalità cardiovascolare, e per tutte le altre cause, rispetto al controllo del livello glicemico a digiuno. Ha coinvolto 1139 individui con diabete di tipo 2 recentemente diagnosticato, di cui 197 erano morti al termine degli 11 anni di follow-up<sup>34</sup>. Lo studio ha dimostrato che uno scarso controllo della glicemia a digiuno non aumentava in maniera significativa il rischio di infarto del miocardio o la mortalità, mentre uno scarso controllo del livello di glucosio ematico postprandiale era associato con una mortalità significativamente maggiore rispetto alla condizione di buon controllo glicemico.

Temelkova-Kurktschiev et al.<sup>35</sup> hanno dimostrato che la glicemia postcarico e i picchi iperglicemici sono associati con l'ispessimento degli strati dell'intima e della media dell'arteria carotidea con forza maggiore rispetto alla glicemia a digiuno e all'HbA<sub>1c</sub> nei pazienti a rischio o negli stadi iniziali del diabete di tipo 2. In quest'ottica la riduzione delle escursioni glicemiche postprandiali potrebbe essere particolarmente importante alla luce dei nuovi dati che mostrano una relazione tra il miglioramento del controllo glicemico postprandiale e la riduzione del rischio di aterosclerosi.

Uno studio condotto da Esposito et al.<sup>36</sup>, che ha esaminato l'iperglicemia postprandiale come un possibile fattore di rischio per malattia cardiovascolare in pazienti con diabete di tipo 2, ha mostrato che la riduzione dell'iperglicemia postprandiale è associata alla regressione dell'ispessimento dell'intima e della media della carotide, noto marker di aterosclerosi.

Hanefeld et al. hanno recentemente dimostrato che la riduzione dei livelli di glicemia postprandiale tramite il trattamento con acarbiosio si associava alla regressione dell'ispessimento medio-intimale della carotide negli individui con ridotta tolleranza al glucosio<sup>34</sup>.

Esistono anche alcuni dati discordanti con l'ipotesi dell'importanza della variabilità glicemica nella genesi delle complicanze microangiopatiche del diabete di tipo 1. Uno studio ha analizzato i dati del DCCT per valutare l'effetto della variabilità glicemica sul rischio di retinopatia e nefropatia nei pazienti affetti da diabete di tipo 1. La regressione Cox multivariata ha mostrato che la variabilità glicemica intra- e inter-giornaliera attorno al valore medio glicemico di un singolo paziente non sembra influenzare lo sviluppo o la progressione della retinopatia o della nefropatia. Allo stesso modo né i livelli di glicemia preprandiali né quelli postprandiali contribuiscono allo sviluppo di retinopatia<sup>37</sup>. Sembra quindi che abbiamo due differenti unità di misura per le complicanze micro- e macrovascolari non correlabili tra loro ma, proprio per questa ragione, assolutamente affidabili nel loro campo di applicazione.

Un recente studio di Monnier indica che le fluttuazioni glicemiche hanno un effetto sullo stress ossidativo maggiore dell'iperglicemia cronica, stimolando quindi studi d'intervento mirati a controllare la variabilità glicemica<sup>38</sup>. Il dosaggio di enzimi antiossidanti indotti, come la superossido-dismutasi e la glutatione-perossidasi, potrebbe chiarire la complessa interazione tra la variabilità glicemica, la regolazione dei ROS e il ritardo o la prevenzione dell'insorgenza delle complicanze del diabete.

## La glicemia postprandiale come esempio di variabilità glicemica: dati clinici a supporto

Nonostante, come affermato in precedenza, l'iperglicemia postprandiale non sia l'unica espressione della variabilità glicemica, questa è comunque la più comune e pertanto anche la più studiata. È interessante notare come la perdita del controllo delle escursioni glicemiche periprandiali avvenga precocemente nel corso della malattia.

Uno studio italiano ha valutato l'ipotesi che l'iperglicemia postprandiale fosse comune nei pazienti diabetici di tipo 2 anche tra i soggetti in controllo glicemico apparentemente buono, e che le sole caratteristiche cliniche identificassero sottogruppi di pazienti diabetici con frequenti episodi di iperglicemie postprandiali. Sono stati raccolti profili glicemici giornalieri basati su automisurazioni da parte di 3284 pazien-

ti non ospedalizzati non preselezionati (uomini 51%; età  $63 \pm 10$  anni) affetti da diabete mellito di tipo 2 provenienti da 500 differenti centri antidiabetici dislocati in tutta Italia, per un periodo di 1 settimana. I profili glicemici comprendevano almeno 18 letture glicemiche eseguite prima e 2 ore dopo i pasti. Un valore glicemico postprandiale  $> 160$  mg/dl è stato registrato almeno una volta nell'84% dei pazienti e l'81% ha avuto almeno una volta una variazione glicemica  $> 40$  mg/dl. Tra i pazienti con un controllo metabolico apparentemente buono, il 38% ha avuto più del 40% delle misurazioni glicemiche postprandiali  $> 160$  mg/dl ( $\geq 4$  su 9 pasti in totale), e il 36% ha avuto una variazione glicemica  $> 40$  mg/dl. In un'analisi multivariata corretta per i livelli di glicemia postprandiali, l'età avanzata, la maggior durata del diabete, l'assenza di obesità, l'iperlipidemia e l'ipertensione, come anche il trattamento con sulfoniluree, sono state associate in maniera significativa con le escursioni glicemiche maggiori dopo i pasti<sup>39</sup>. I risultati dello studio indicano che l'iperglicemia postprandiale è un fenomeno molto frequente nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 in trattamento attivo, che può verificarsi anche quando il controllo metabolico è apparentemente buono e che può essere prevista da semplici caratteristiche cliniche<sup>39</sup>.

È inoltre noto come nella storia naturale del diabete la perdita del controllo dell'iperglicemia postprandiale sia un fenomeno precoce<sup>40</sup>.

In uno studio è stato valutato se la perdita del controllo glicemico durante il digiuno e dopo i pasti avvenisse contemporaneamente o in maniera sequenziale nella storia naturale del diabete di tipo 2.

Sono stati arruolati 130 pazienti affetti da diabete di tipo 2 e sono stati ottenuti profili glicemici della durata di 24 ore utilizzando un sistema di monitoraggio glicemico continuo. Gli individui con diabete di tipo 2 sono stati divisi in 5 gruppi in base ai livelli di  $HbA_{1c}$ : 1 ( $< 6,5\%$ ,  $n = 30$ ), 2 ( $6,5-6,9\%$ ,  $n = 17$ ), 3 ( $7-7,9\%$ ,  $n = 32$ ), 4 ( $8-8,9\%$ ,  $n = 25$ ), e 5 ( $> 9\%$ ,  $n = 26$ ). Sono stati messi a confronto i profili glicemici tra i gruppi. Sono state inoltre confrontate le concentrazioni glicemiche del periodo diurno, notturno e al risveglio, che rappresentano rispettivamente lo stato postprandiale, a digiuno e la condizione all'alba. Le concentrazioni glicemiche aumentavano progressivamente dal gruppo 1 al gruppo 5 in modalità scalare. Le differenze iniziali della glicemia media erano statisticamente significative: 1) tra i gruppi 1 e 2 durante il periodo diurno postprandiale; 2) tra i gruppi 2 e 3 per le glicemie registrate al risveglio (fenomeno alba); e infine 3) tra i gruppi 3 e 4 per i periodi di digiuno notturno. Lo studio ha concluso che il deterioramento dell'omeostasi glucidica, negli individui affetti da diabete di tipo 2, progrediva dall'iperglicemia postprandiale a quella a digiuno seguendo un processo a 3 fasi. La prima fase riguarda i tre periodi postprandiali diurni considerati nel loro insieme, la seconda interessa il momento del risveglio e la terza si realizza con una condizione di iperglicemia durante tutto il periodo notturno. Questo tipo di descrizione di passaggi chiave nella storia naturale del diabete di tipo 2 potrebbe essere di un certo interesse per intensificare il trattamento dei pazienti diabetici.

## Gli indici di Kovatchev per misurare la variabilità glicemica

In considerazione del ruolo della variabilità glicemica nella genesi delle complicanze del diabete, diventa importante, nella pratica clinica, utilizzare i migliori metodi disponibili per la sua valutazione al fine di fornire un feedback affidabile per migliorare il controllo glicemico. In definitiva, la valutazione della variabilità glicemica dovrebbe generare un indice predittivo sia delle escursioni iperglicemiche che ipoglicemiche, tenendo conto di entrambi gli estremi delle fluttuazioni.

In passato, con l'elaborazione matematica di dati provenienti dall'autocontrollo glicemico sono stati creati e validati indici predittivi di ipoglicemia o iperglicemia: il *low blood glucose index* (LBGI), una misura del rischio di ipoglicemia severa<sup>41</sup> e lo *high blood glucose index* (HBGI), combinati insieme si sono dimostrati utili per l'impostazione del trattamento volto a minimizzare le oscillazioni glicemiche<sup>42</sup>.

Recentemente è stato validato un indice della variabilità glicemica dotato di potere predittivo sia sull'iper- sia sull'ipoglicemia: è il range del rischio medio giornaliero (*average daily risk range*, ADRR), una variabile anch'essa ricavata dai dati dell'SMBG<sup>43</sup>. Questo range è stato costruito mediante lo sviluppo dei dati provenienti da 39 e 31 pazienti adulti con diabete di tipo 1 e di tipo 2 rispettivamente. L'ADRR è stato confrontato con altre misure di variabilità utilizzando un set di dati di validazione indipendenti contenenti circa 4 mesi di SMBG provenienti da 254 e 81 pazienti adulti affetti da diabete di tipo 1 e di tipo 2 rispettivamente.

Dai dati SMBG di validazione del primo mese sono stati calcolati l'ADRR, la deviazione standard della glicemia, il coefficiente di variazione, il range della glicemia giornaliera, il range interquartile e l'ampiezza media dell'escursione glicemica. Successivamente tutte queste misure sono state esaminate in qualità di fattori predittivi di ipo- ( $< 40$  mg/dl;  $< 70$  mg/dl) e iperglicemia ( $> 180$  mg/dl;  $> 400$  mg/dl) nei successivi tre mesi. L'ADRR è stato il miglior fattore predittivo sia di ipoglicemia sia di iperglicemia, con un aumento di 6 volte nella probabilità di ipoglicemia e di 3,5 volte di iperglicemia nelle sue categorie di rischio e ha dimostrato elevata sensibilità indipendentemente dal tipo di diabete.

L'ADRR è calcolato utilizzando i dati di SMBG di 14-30 giorni, con una frequenza di almeno 3 misurazioni al giorno. È importante notare che il calcolo non richiede che i giorni debbano essere consecutivi; è sufficiente effettuare almeno 3 misurazioni al giorno per 14 giorni nell'ambito di un mese. La formula per il calcolo dell'ADRR è mostrata nella figura 4.

In base alla distribuzione dell'ADRR all'interno dei dati disponibili dagli studi, i suoi valori sono stati stratificati in categorie di rischio minimo, basso, moderato, alto (Tab. 2).

I vantaggi clinici emergenti dall'utilizzo dell'ADRR sono:

- l'ADRR è predittivo degli eventi futuri di ipoglicemia e di iperglicemia in egual misura ed è in grado di predire le conseguenze della variabilità glicemica allo stesso modo sia nei pazienti affetti da diabete di tipo 1 sia in quelli con diabete di tipo 2;



$$ADRR = \frac{1}{M} \sum_{[M]} [LR^i + HR^i]$$

$LR^i = \max[rl(x_1^i), \dots, rl(x_n^i)]$  e  $HR^i = \max[rh(x_1^i), \dots, rh(x_n^i)]$  per i giorni  $i$   
 $i=1,2,\dots,M$   
 rl: rischio di ipoglicemia; rh: rischio di iperglicemia

**Figura 4** Formula dell'ADRR (modificato da: Kovatchev BP, 2006)<sup>43</sup>.

**Tabella 2** Stratificazione delle categorie di rischio relative ai tre indici predittivi.

| Categoria di rischio | LBGI    | HBGI  | ADRR  |
|----------------------|---------|-------|-------|
| Minimo               | ≤ 1,1   | ≤ 5   | ≤ 10  |
| Basso                | 1,1-2,5 | 5-10  | 10-20 |
| Moderato             | 2,5-5   | 10-15 | 20-40 |
| Alto                 | > 5     | > 15  | > 40  |

- L'ADRR non è una misura relativa (al contrario della DS, che è una misura relativa alla media), dunque è possibile dare dei cut-off ben definiti, come per esempio le categorie di rischio identificate precedentemente;
- L'ADRR utilizza i dati dell'autocontrollo, che vengono eseguiti di routine dai pazienti diabetici, e il suo calcolo può essere facilmente gestito da appositi software per la gestione di pazienti diabetici, o direttamente all'interno dei dispositivi utilizzati per l'automonitoraggio glicemico che hanno capacità di elaborazione di dati.

In sintesi, l'ADRR rappresenta un sistema di misura della variabilità glicemica che potrebbe essere utilizzato frequentemente e il cui risultato potrebbe essere seguito nel tempo, e pertanto offre la speranza di una semplificazione nella raccolta di informazioni clinicamente rilevanti per i pazienti e per i medici. Studi futuri determineranno se il feedback fornito dall'ADRR in maniera regolare ai pazienti e/o ai loro medici contribuirà ai miglioramenti nel controllo glicemico.

## Monitorare in maniera facile e pratica la variabilità glicemica: SMBG e downloader devices

In tabella 3 sono mostrate, in sintesi, le raccomandazioni sull'autocontrollo glicemico degli standard italiani per la cura del diabete mellito<sup>44</sup>.

Le certezze e i dubbi sinteticamente espressi in queste raccomandazioni derivano da numerosi studi sulla valutazione

dell'efficacia dell'automonitoraggio glicemico, che spesso non hanno dato risultati concordanti, in particolare nei soggetti non trattati con insulina<sup>20</sup>. Bisogna precisare, altresì, che quasi tutti gli studi hanno utilizzato, per valutare l'endpoint, il valore di HbA<sub>1c</sub> che, come abbiamo fin qui esposto, non rappresenta sufficientemente l'ottimizzazione del compenso metabolico del paziente.

Una valutazione italiana non ha trovato alcun effetto della SMBG nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 non in trattamento insulinico, che è consistente con quanto enfatizzato precedentemente circa la necessità di educare più a fondo questi pazienti all'utilizzo della SMBG<sup>45</sup>.

Studi clinici randomizzati hanno avuto risultati migliori coinvolgendo in totale più di 1000 partecipanti. Kwon et al.<sup>46</sup> hanno randomizzato 110 pazienti verso una gestione tradizionale o verso una valutazione telematica (tramite internet) della SMBG, dimostrando che attraverso un feedback rapido, la SMBG si rivelava molto utile. Guerci et al.<sup>47</sup> nel trial *auto-surveillance intervention active* (ASIA) hanno studiato i pazienti afferenti a 265 ambulatori medici francesi, dimostrando un piccolo, ma significativo, beneficio nella SMBG. Schwedes et al.<sup>48</sup>, in uno studio clinico randomizzato e controllato tedesco, condotto con pazienti non trattati con insulina, ha dimostrato un miglioramento dei livelli di HbA<sub>1c</sub> associati all'utilizzo della SMBG. Un recente studio, di minori dimensioni, condotto da Davidson et al.<sup>49</sup> ha ottenuto invece risultati negativi: non è emerso alcun effetto delle automisurazioni glicemiche pre- e postprandiali nelle 89 cliniche di comunità a Los Angeles, coinvolgendo soggetti non trattati con insulina, con uno status socio-economico prevalentemente basso ed educatori "ciechi" responsabili della randomizzazione in gruppi.

Due rassegne sistematiche e 2 metanalisi hanno rivisto i dati di pazienti diabetici non insulino-trattati. Faas nel 1997 non notava alcuna evidenza significativa di qualche beneficio nei pazienti affetti da diabete di tipo 2, ma raccomandava di eseguire ulteriori studi<sup>50</sup>. La metanalisi di Coster et al. su 285 pazienti ha anche mostrato che il monitoraggio glicemico su sangue e urine non aveva effetti significativi<sup>51</sup>. I due report più recenti comunque offrono risultati migliori.

Sarol<sup>52</sup> e collaboratori hanno analizzato 8 studi clinici randomizzati per un totale di 1307 pazienti e hanno dimostrato una riduzione significativa dell'HbA<sub>1c</sub> di circa lo 0,4% tra i pazienti che eseguivano la SMBG. Welschen et al. recentemente hanno rivisto la letteratura per la popolazione diabetica non trattata con insulina, concludendo che la SMBG ha effetti favorevoli sui livelli di HbA<sub>1c</sub><sup>53</sup>. Il recente studio DiGEM, pur con la sua conclusione negativa sull'utilità dell'autocontrollo nei pazienti non trattati con insulina, sostiene indirettamente l'ipotesi che l'autocontrollo è utile soltanto laddove sia seguito da provvedimenti terapeutici mirati ed efficaci<sup>54</sup>.

In breve, i più estesi e recenti studi sostengono che la SMBG, se effettivamente si trasforma in atteggiamenti pratici coerenti ai risultati ottenuti da parte sia dei pazienti sia dei medici che monitorano la terapia, migliora il controllo glicemico. L'automonitoraggio glicemico può essere implementato, grazie all'utilizzo di software, al fine di calcolare le medie,

**Tabella 3** Raccomandazioni sull'autocontrollo glicemico degli standard italiani per la cura del diabete mellito (modificato da: <http://www.aemmedi.it/standard-di-cura/index.asp>)<sup>44</sup>.

**Livello della prova II, forza della raccomandazione A**

– L'autocontrollo quotidiano (almeno 3-4 controlli/die) è indispensabile per la persona con diabete tipo 1 in terapia insulinica intensiva

**Livello della prova III, forza della raccomandazione B**

– L'autocontrollo glicemico continuativo, con frequenza e modalità diverse, è utile per la persona con diabete tipo 2 insulino-trattato

**Livello della prova VI, forza della raccomandazione B**

– L'autocontrollo glicemico, condiviso con il team diabetologico, è una componente indispensabile dell'auto-gestione della malattia diabetica sia per raggiungere gli obiettivi terapeutici sia per ridurre il rischio di ipoglicemie gravi

– Per ottenere un buon controllo glicemico e raggiungere gli obiettivi glicemici postprandiali può essere utile l'autocontrollo glicemico postprandiale

– La frequenza dell'autocontrollo deve essere adattata agli eventi intercorrenti e intensificata in presenza di situazioni cliniche quali patologie intercorrenti, ipoglicemie inavvertite, ipoglicemie notturne, variazione della terapia ipoglicemizante

– È necessario istruire il paziente all'autocontrollo glicemico e valutare periodicamente la correttezza dell'utilizzo del glucometro e la capacità di modificare la terapia sulla base dei valori misurati, eventualmente facendo uso di un algoritmo condiviso

– L'istruzione all'autocontrollo glicemico deve inserirsi in un programma educativo condotto e controllato a medio-lungo termine da personale infermieristico con esperienza in campo diabetologico

**Livello della prova VI, forza della raccomandazione C**

– L'autocontrollo glicemico non continuativo è potenzialmente utile per la persona con diabete tipo 2 in terapia orale o dietetica, ma non sono disponibili chiare evidenze di efficacia sul controllo glicemico

la DS, l'andamento glicemico di giorni, settimane o mesi e gli indici di rischio di Kovatchev. Questo approccio permette un intervento terapeutico più mirato e immediato e dovrebbe essere la strada per ottimizzare, attraverso conoscenze migliori, gli interventi correttivi per il compenso, sia da parte del paziente che del medico.

## Il suggerimento di Monnier sulla frequenza di monitoraggio nei differenti tipi di diabete: dove siamo in Italia

Anche la frequenza ottimale del monitoraggio glicemico autonomo rimane una questione dibattuta.

L'automonitoraggio glicemico, quando eseguito con maggior frequenza, si è associato a un miglior controllo metabolico tra i soggetti in grado di adattare le proprie dosi di insulina, mentre non è stata trovata alcuna relazione in tutti gli altri pazienti, indipendentemente dal tipo di trattamento. Monnier e i suoi collaboratori hanno eseguito le analisi più dettagliate al riguardo<sup>55</sup>. Nei pazienti affetti da diabete di tipo 2, scarsamente compensati, è risultata ottimale l'esecuzione di 3 rilevazioni al giorno, una a digiuno (ore 8:00), una postprandiale (ore 10:00), e una durante la fase di digestione (post-assorbimento) dei cibi (ore 17:00) da ripetersi almeno 2-3 volte a settimana. Nei soggetti affetti da diabete di tipo 1

è raccomandato un sistema di misurazioni basato su 4-8 punti al giorno.

Nei pazienti affetti da diabete tipo 2 non insulino-dipendenti gli studi sui profili glicemici diurni hanno dimostrato che la glicemia postprandiale è un determinante importante della HbA<sub>1c</sub> e che l'iperglicemia a metà mattina rappresenta l'"anello debole" del controllo metabolico. Dunque una misurazione a metà mattina sarebbe raccomandata nei casi in cui i livelli di HbA<sub>1c</sub> non fossero controllati in maniera corretta. Inoltre, determinazioni glicemiche a distanza dal pranzo (ore 17:00) possono essere d'aiuto per testare la qualità e la sicurezza del controllo diabetico in questo tipo di pazienti.

Alcuni dati sull'autocontrollo glicemico nel diabete tipo 2 in Italia sono ricavabili dallo studio QuED del 2002<sup>56</sup> e dallo studio QUADRI<sup>57</sup>.

Nello studio QuED, i dati sulla SMBG sono disponibili per 2855 soggetti (80% dell'intera popolazione studiata). Globalmente, 471 pazienti (17%) hanno dichiarato di aver eseguito ≥ 1 misurazione glicemica al giorno a casa, 899 pazienti (31%) di aver eseguito ≥ 1 misurazione a settimana e 414 (14%) < 1 volta a settimana, sebbene 1071 pazienti (38%) abbiano dichiarato di non aver mai effettuato autocontrollo delle proprie glicemie.

Lo studio QUADRI indica che in Italia soltanto il 62% dei pazienti trattati con insulina esegue almeno un controllo glicemico al giorno.

## L'importanza del corretto utilizzo dei diversi farmaci per ridurre la variabilità glicemica

Nell'ambito terapeutico i dati sono riferiti a interventi sull'iperglicemia postprandiale, quale esempio molto frequente di variabilità glicemica<sup>58</sup>.

Un certo numero di studi clinici ha dimostrato che specifici approcci farmacologici possono ridurre l'impatto delle escursioni glicemiche postprandiali sul controllo metabolico globale. Comunque, a oggi, non ci sono studi clinici prospettici che valutino l'impatto di un migliorato approccio terapeutico postprandiale sulle complicanze a lungo termine nei pazienti diabetici. Sulla base dei dati recenti di Monnier riguardanti l'impatto della glicemia postprandiale sui livelli di HbA<sub>1c</sub>, è verosimile che approcci terapeutici che focalizzino l'attenzione su quest'aspetto del controllo glicemico offriranno benefici aggiuntivi nel lungo termine. Gli aspetti farmacocinetici e i meccanismi d'azione di un certo numero di agenti farmacologici sono diretti in maniera specifica a ridurre l'iperglicemia postprandiale.

L'acarbosio, inibitore della disaccaridasi, ritarda la digestione dei carboidrati complessi nel piccolo intestino e riduce l'iperglicemia postprandiale. Questo tipo di farmaco potrebbe essere utile nella terapia dei pazienti affetti da diabete di tipo 2 in cui la glicemia postprandiale è il maggior componente dell'iperglicemia globale.

Repaglinide e nateglinide condividono caratteristiche farmacocinetiche che le rendono più attraenti rispetto alle sulfoniluree come agenti pro-secretagoghi di insulina in fase acuta, il che potrebbe contribuire a ridurre l'escursione glicemica postprandiale. Questi farmaci sono somministrati prima dei pasti e tendono a provocare una minore incidenza di ipoglicemia rispetto alle sulfoniluree che hanno una lunga durata d'azione. In un confronto testa-a-testa, repaglinide è la più potente delle due, da sola o in combinazione con la metformina.

Le sulfoniluree hanno anch'esse un certo impatto sulla glicemia a digiuno e su quella postprandiale; comunque le caratteristiche farmacocinetiche della maggior parte di questi farmaci non sono mirate a ottenere un rilascio acuto di insulina e quindi non sono in grado di correggere le anomalie nella secrezione di insulina.

Le azioni di metformina e tiazolidinedioni sull'iperglicemia postprandiale sono secondarie alle importanti azioni di insulino-sensibilizzazione, ma non sono l'azione preponderante di queste classi di farmaci.

Comunque l'efficacia di tutti questi agenti dipende dallo stato di disfunzione delle cellule beta pancreatiche nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2. Nelle fasi precoci della malattia, quando le cellule beta sono ancora presenti in un numero sufficiente, questi farmaci possono essere di sostanziale beneficio sull'iperglicemia postprandiale. Nelle fasi più tardive, caratterizzate principalmente dal deficit insulinico, gli analoghi dell'insulina ad azione ultrarapida come l'insulina aspart, l'insulina lispro e l'insulina glulisina, rappresentano la scelta clinica più logica per ridurre le escursioni

glicemiche postprandiali e la variabilità glicemica. Bastyr et al.<sup>59</sup> hanno chiaramente dimostrato l'utilità della terapia con insulina preprandiale a rapida azione nel miglioramento del controllo glicemico globale attraverso l'azione specifica sulle escursioni glicemiche postprandiali. Va ricordato come gli interventi volti all'ottimizzazione del compenso glicemico debbano essere tempestivi e seguire algoritmi ben definiti, senza spazio per l'inerzia terapeutica.

## Conclusioni

Sulla base delle prove disponibili, l'ottimizzazione del compenso glicemico, anche inteso come sola ottimizzazione dell'HbA<sub>1c</sub>, rende necessario un approccio che verifichi ed eventualmente corregga l'iperglicemia circadiana.

Sebbene non esista una definitiva dimostrazione da studi clinici randomizzati e controllati, un crescente livello di evidenza suggerisce che la variabilità glicemica rappresenti un significativo fattore di rischio per lo sviluppo delle complicanze diabetiche attraverso ben definiti meccanismi patogenetici, in aggiunta ai livelli di HbA<sub>1c</sub> e alla predisposizione genetica. Inoltre, i clinici hanno attualmente la possibilità di calcolare nei loro ambulatori la variabilità glicemica mediante dispositivi di *downloading* dei dati dei glucometri.

La variabilità glicemica può aiutare a spiegare perché alcuni pazienti sviluppano le complicanze della malattia e altri no, a parità di valore di HbA<sub>1c</sub>.

I farmaci oggi disponibili, in particolare gli analoghi rapidi dell'insulina capaci di controllare l'iperglicemia postprandiale evitando ipoglicemie tardive e gli analoghi a lunga durata, caratterizzati da costanza e riproducibilità nell'assorbimento, permettono l'ottimizzazione della terapia anche in questa nuova prospettiva.

## Bibliografia

1. American Diabetes Association. *Diabetes 2001*. Vital Statistic, Alexandria (VA), 2001.
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. *Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial*. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
3. Kannel WB, McGee DL. *Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study*. *JAMA* 1979;241:2035-8.
4. Gerstein HC, Malmberg K, Capes S, Yusuf S. *Cardiovascular Diseases*. In: Gerstein HC, Haynes RB, eds. *Evidence-based diabetes care*. Hamilton, London: BC Decker Inc 2001.
5. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. *NIDDM and its metabolic control are important predictors of coronary heart disease in elderly subjects*. *Diabetes* 1994;43:960-7.
6. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group. *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study*. *BMJ* 2000;321:405-12.
7. Gerstein HC, Anand S, Yi QL, Vuksan V, Lonn E, Teo K et al. for

- the SHARE Investigators. *The relationship between dysglycemia and atherosclerosis in South Asian, Chinese, and European individuals in Canada. A randomly sampled cross-sectional study.* Diabetes Care 2003;26:144-9.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). *XI: Biochemical risk factors in type 2 diabetic patients at diagnosis compared with age-matched normal subjects.* Diabet Med 1994;11:534-44.
  9. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR et al. *Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23).* BMJ 1998;316:823-8.
  10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).* Lancet 1998;352:837-53.
  11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.* N Engl J Med 1993;329(14):977-86.
  12. DCCT Group. *Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial.* Am J Cardiol 1995;75:894-903.
  13. Lawson M, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B. *Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes. A systematic review and meta-analysis.* Diabetes Care 1999;22(S 2):B35-9.
  14. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S et al. *Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study.* Diabetes Res Clin Pract 1995;28:103-17.
  15. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. *Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes.* N Engl J Med 2003;348(5):383-93.
  16. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. *Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients.* Diabetes Care 2000;23(suppl 2):B21-9.
  17. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. *Association of hemoglobin A<sub>1c</sub> with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk.* Ann Intern Med 2004;141(6):413-20.
  18. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. *Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes.* N Engl J Med 2005;353(25):2643-53.
  19. Diabetes Control and Complications Trial. *The relationship of glycemic exposure (HbA<sub>1c</sub>) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial.* Diabetes 1995;44(8):968-83.
  20. Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. *Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A<sub>1c</sub>.* JAMA 2006;295:1688-97.
  21. Hirsch IB. *Glycemic variability: it's not just about A<sub>1c</sub> anymore!* Diabetes Technol Ther 2005;7(5):780-3.
  22. Hirsch IB, Brownlee M. *Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control?* J Diabetes Complications 2005;19(3):178-81.
  23. Betteridge DJ. *What is oxidative stress?* Metabolism 2000;49(suppl 1):3-8.
  24. Ceriello A, Quagliaro L, Catone B, Pascon R, Piazzola M, Bais B et al. *Role of hyperglycemia in nitrotyrosine postprandial generation.* Diabetes Care 2002;25:1439-43.
  25. Quagliaro L, Piconi L, Assalone R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A. *Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-Oxidase activation.* Diabetes 2003;52:2795-804.
  26. Schiekofer S, Andrassy M, Chen J, Rudofsky G, Schneider J, Wendt T et al. *Acute hyperglycemia causes intracellular formation of CML and activation of ras, p42/44 MAPK, and nuclear factor κB in PBMCs.* Diabetes 2003;52:621-33.
  27. Du X, Matsumura T, Edelstein D, Rossetti L, Zsengeller Z, Szabo C et al. *Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells.* J Clin Invest 2003;112:1049-57.
  28. Brownlee M. *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications.* Nature 2001;414:813-20.
  29. Ihnat MA, Thorpe J E, Ceriello A. *Hypothesis: the "Metabolic Memory", the new challenge of diabetes.* Diabetic Medicine 2007;24:582-6.
  30. Ihnat MA, Thorpe JE, Kamat CD, Szabo C, Green DE, Warnke LA et al. *Reactive oxygen species mediate a cellular "memory" of high glucose stress signalling.* Diabetologia 2007;50:1523-31.
  31. Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Moses A, Owens D et al. for the International Prandial Glucose Regulation (PGR) Study Group. *Postprandial glucose regulation and diabetic complications.* Arch Intern Med 2004;164:2090-5.
  32. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A et al. *High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men: 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study.* Diabetes Care 1998;21:360-7.
  33. DECODE Study Group. *Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria.* Lancet 1999;354:617-21.
  34. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H et al. the DIS Group. *Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up.* Diabetologia 1996;39:1577-83.
  35. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M. *Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA<sub>1c</sub> level.* Diabetes Care 2000;23:1830-4.
  36. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R. *Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus.* Circulation 2004;110:214-9.
  37. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. *The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes.* Diabetes Care 2006;29:1486-90.
  38. Monnier L, Mas E, Ginot C, Michel F, Villon L, Cristol JP et al. *Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes.* JAMA 2006;295:1681-7.
  39. Bonora E, Corrao G, Bagnardi V, Ceriello A, Comaschi M, Montanari PJ et al. *Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycaemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus.* Diabetologia 2006;49:846-54.
  40. Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. *The loss of*



- postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes.* Diabetes Care 2007;30:263-9.
41. Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Young-Hyman D, Schlundt D, Clarke W. *Assessment of risk for severe hypoglycemia among adults with IDDM: validation of the low blood glucose index.* Diabetes Care 1998;21:1870-5.
  42. Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Clarke W. *Symmetrization of the blood glucose measurement scale and its applications.* Diabetes Care 1997;20:655-8.
  43. Kovatchev BP, Otto E, Cox D, Gonder-Frederick L, Clarke W. *Evaluation of a new measure blood glucose variability in diabetes.* Diabetes Care 2006;29(11):2433-8.
  44. Standard Italiani per la cura del diabete mellito, 2007. <http://www.aemmedi.it/standard-di-cura/index.asp>
  45. Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S, Bonfante N, Formentini G, Bonadonna RC et al. *Plasma glucose levels throughout the day and HbA(1c) interrelationships in type 2 diabetes: implications for treatment and monitoring of metabolic control.* Diabetes Care 2001;24(12):2023-9.
  46. Kwon HS, Cho JH, Kim HS, Song BR, Ko SH, Lee JM et al. *Establishment of blood glucose monitoring system using the internet.* Diabetes Care 2004;27(2):478-83.
  47. Guerci AM, Grillo CA, Dulout FN, Seoane AI. *Assessment of genotoxic damage in lymphocytes of hospital workers exposed to ionizing radiation in Argentina.* Arch Environ Occup Health 2006;61(4):163-9.
  48. Schwedes U, Siebolds M, Mertes G, for the SMBG Study Group. *Meal-related structured self-monitoring of blood glucose. Effect on diabetes control in non-insulin-treated type 2 diabetic patients.* Diabetes Care 2002;25:1928-32.
  49. Davidson MB. *Response to comment on: Davidson MB (2007) The dilemma of self-monitoring of blood glucose.* Diabetologia 50:497-499. Diabetologia 2007;50(7):1567-8.
  50. Faas A, Schellevis FG, van Eijk JTM. *The efficacy of self-monitoring of blood glucose in NIDDM subjects.* Diabetes Care 1997;20:1482-6.
  51. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. *Self-monitoring in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis.* Diabet Med 2000;17(11):755-61.
  52. Sarol JN, Nicodemus NA, Tan KM, Grava MB. *Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966-2004).* Curr Med Res Opin 2005;21(2):173-84.
  53. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA et al. *From the Cochrane Library and Diabetes Care: self-monitoring of blood glucose probably an effective way to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes not taking insulin.* Ned Tijdschr Geneesk 2006;150(33):1826-9.
  54. Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A et al. *Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial.* BMJ 2007;335:132.
  55. Monnier L, Colette C, Lapinski H, Boniface H. *Self-monitoring of blood glucose in diabetic patients: from the least common denominator to the greatest common multiple.* Diabetes Metab 2004;30:113-9.
  56. Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, Belfiglio M, Cavaliere D, Di Nardo B et al. QuED Study Group. *The impact of blood glucose self-monitoring on metabolic control and quality of life in type 2 diabetic patients: an urgent need for better educational strategies.* Diabetes Care 2001;24(11):1870-7.
  57. Studio Quadri, 2004 [http://www.stiftungvital.it/fondazione/pubblicazioni.asp?redas=yes&publStiftung\\_action=300&publStiftung\\_image\\_id=76746](http://www.stiftungvital.it/fondazione/pubblicazioni.asp?redas=yes&publStiftung_action=300&publStiftung_image_id=76746)
  58. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.* Diabetes Care 2006;29:1963-72.
  59. Bastyr EJ 3<sup>rd</sup>, Stuart CA, Brodows RG, Schwartz S, Graf CJ, Zagar A et al. *Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA<sub>1c</sub>.* IOEZ Study Group. Diabetes Care 2000;23(9):1236-41.