

Variabilità glicemica: indicatore emergente nel trattamento del diabete mellito



A. Ceriello¹, S. Frontoni², P. Di Bartolo³, A. Avogaro⁴, G. Paolisso⁵, E. Bosi⁶
aceriell@clinic.ub.es

¹ Insititut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona - Spain; ² Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"; ³ UO di Diabetologia, Dipartimento di Malattie Digestive e Metaboliche, AUSL Provincia di Ravenna; ⁴ Dipartimento di Medicina, Università di Padova; ⁵ Dipartimento di Geriatria e Malattie Metaboliche, Seconda Università di Napoli; ⁶ Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Istituto Scientifico San Raffaele, Università Vita Salute San Raffaele, Milano

Parole chiave: Variabilità glicemica, Diabete Mellito, Complicanze, Stress ossidativo, Gliptine

Key words: Glycemic Variability; , Diabetes, Complications, Oxidative Stress, Gliptins

Il Giornale di AMD, 2013; 16:245-248

Riassunto

La variabilità glicemica è un tema introdotto di recente in ambito diabetologico e le evidenze sinora disponibili indicano che essa tenda ad aumentare soprattutto nei pazienti con diabete mellito.

Nonostante la disponibilità di numerosi indici di misurazione, ad oggi non esiste ancora un gold standard per la valutazione delle oscillazioni glicemiche intra-giornaliere, né per la ricerca né per la pratica clinica.

Negli ultimi anni evidenze sia precliniche che nell'uomo hanno suggerito un maggior contributo della variabilità glicemica rispetto all'iperglicemia cronica nello sviluppo delle complicanze correlate al diabete.

Infatti, in pazienti diabetici le fluttuazioni glicemiche sono risultate predittive di un aumento dello spessore-medio intinale, della massa ventricolare, mediato probabilmente da un aumentato stress ossidativo.

Il basso rischio ipoglicemico e la modulazione della secrezione di glucagone, rendono le gliptine (con vildagliptin rivoltosi superiore vs. sitagliptin), in grado di contenere le oscillazioni glicemiche giornaliere.

Summary

Glycemic variability is a topic that has recently been issued in diabetes, and the related evidences available so far show that it tends to increase particularly in diabetic patients.

Although the availability of numerous indexes, no gold standard parameter to measure daily glycemic variability, neither for research nor for clinical practice, exists so far.

In the last years, preclinical as well as human evidences have suggested glycemic variability may provide a greater contribution than chronic hyperglycemia to the development of diabetes-related complications.

Indeed, in diabetic patients glucose fluctuations have been shown to be predictive of an increase in intima-media thickness and ventricular mass, as well, likely mediated by an increased oxidative stress.

Their low hypoglycemic risk, along with the regulation of glucagon secretion, makes gliptins (with vildagliptin that has been shown to be superior to sitagliptin) able to contain daily glucose fluctuations.

Introduzione

La variabilità glicemica è un parametro di recente introduzione nello scenario del diabete mellito ed è per questo motivo che ancora pochi dati sono disponibili sull'argomento. Tuttavia, essi indicano abbastanza consistentemente che, benché un certo grado di variabilità glicemica sia riscontrabile anche nei soggetti normo-tolleranti, essa aumenti progressivamente nei soggetti con alterata regolazione glicemica (IFG ed IGT)⁽¹⁾ e ancora di più nei pazienti diabetici.

Come si misura la variabilità glicemica?

Numerosi indici di variabilità glicemica sono stati proposti negli ultimi anni, tuttavia ad oggi non esiste ancora un gold standard⁽²⁻⁵⁾, né per la pratica clinica né nell'ambito della ricerca.

Tra gli indici maggiormente utilizzati per descrivere le fluttuazioni glicemiche intra-giornaliere, dobbiamo ricordare:

– SD (deviazione standard): dispersione del dato intorno alla media glicemica

Basato su una relazione tenuta in occasione del XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

– MAGE (mean amplitude of glycemic excursions): media delle escursioni glicemiche giornaliere che eccedono la SD misurata nelle 24 ore⁽⁶⁾.

– CONGA(n) (continuous overall net glycemic action): definito come SD delle differenze registrate tra l'osservazione corrente e l'osservazione nelle n ore precedenti⁽⁷⁾.

Quali sono le conseguenze di un'aumentata variabilità glicemica?

Negli ultimi anni è emersa l'ipotesi che l'instabilità della glicemia possa contribuire, forse più dell'emoglobina glicata (HbA1c), allo sviluppo di complicanze nel diabete⁽⁸⁾.

A favore di tale ipotesi vi è l'osservazione che nei pazienti diabetici ma anche nei soggetti con ridotta tolleranza glucidica (IGT), la glicemia due ore dopo carico orale di glucosio predice meglio della glicemia a digiuno⁽⁹⁾ gli eventi cardiovascolari.

Ulteriori evidenze derivano dallo studio di prevenzione primaria STOP-NIDDM che ha mostrato l'efficacia di una terapia mirata a ridurre la glicemia post-prandiale in termini di riduzione delle complicanze cardiovascolari⁽¹⁰⁾.

Infine la presenza di iperglicemia acuta nel corso di un infarto miocardico acuto⁽¹¹⁾ o in pazienti in terapia intensiva⁽¹²⁾ è risulta associata a una prognosi peggiore, sia nei pazienti diabetici che nei non diabetici.

Il concetto di variabilità del glucosio è tuttavia più ampio, perché introduce l'idea che le fluttuazioni della glicemia nello stesso individuo, siano più pericolose di un'iperglicemia cronica stabile o di un semplice episodio di iperglicemia acuta.

Studi *in vitro* hanno documentato un maggiore effetto apoptotico indotto da concentrazioni variabili di glucosio, rispetto a concentrazioni stabilmente elevate^(15,16) su cellule mesangiali renali⁽¹³⁾, su cellule tubulo-interstiziali renali⁽¹⁴⁾, su cellule endoteliali⁽¹⁵⁾ e sul β -cellule pancreatiche⁽¹⁶⁾.

Il ruolo deleterio della variabilità glicemica è emerso anche da studi in modelli animali, come quello di Azuma et al., che ha dimostrato come le fluttuazioni glicemiche determinassero un'accelerazione nell'adesione dei macrofagi alle cellule endoteliali e la formazione di lesioni fibrotiche arteriosclerotiche⁽¹⁷⁾.

Tra le evidenze disponibili in ambito clinico, sicuramente la più solida riguarda l'impatto della variabilità dei livelli glicemici a digiuno sulla mortalità per tutte le cause e per malattie cardiovascolari, riportata da Muggeo et al.⁽¹⁸⁾.

Ulteriori prove sono state fornite da due studi che, in soggetti con alterata tolleranza al glucosio o con diabete di tipo 2 (DMT2) hanno documentato come il picco di glucosio rappresenti un forte predittore dello spessore medio-intimale (IMT), un indicatore di disfunzione endoteliale^(19,20).

Fluttuazioni ripetute della glicemia producono, in soggetti normali, un maggior aumento dei livelli circolanti di citochine infiammatorie rispetto all'effetto del glucosio stabilmente elevato, e sono in grado di determinare disfunzione endoteliale sia in soggetti normali che in pazienti con DMT2⁽²¹⁾.

Lo stress ossidativo, in particolare una maggiore produzione di anione superossido a livello mitocondriale, è stato suggerito come legame fondamentale tra iperglicemia e complicanze del diabete⁽²²⁾ e a sostegno di un coinvolgimento dello stress ossidativo è la prova che nel DMT2 le fluttuazioni giornaliere del glucosio sono fortemente predittive di una maggiore generazione di stress ossidativo⁽²³⁾, che si accompagna alla comparsa di disfunzione endoteliale^(24,25), ma anche di un aumento dello spessore intimale carotideo e della massa ventricolare⁽²⁵⁾.

Alla luce di quanto esposto, emerge che la variabilità glicemica dovrebbe rientrare tra i parametri da considerare in termini di efficacia terapeutica, in aggiunta alla glicemia a digiuno e post-prandiale e all'emoglobina glicata.

I nuovi farmaci antidiabetici possono avere un impatto favorevole sulla variabilità glicemica?

Una classe di farmaci orali che per le sue caratteristiche farmacologiche appare particolarmente indicata a ridurre la variabilità glicemica è quella degli inibitori della DPP-4 che, diversamente dalle sulfaniluree, stimolano la secrezione insulinica pancreatica in maniera glucosio-dipendente, attraverso un incremento dei livelli circolanti di GLP-1⁽²⁶⁾.

Gli inibitori della DPP-4 sono in grado di promuovere una riduzione significativa sia della glicemia a digiuno, sia di quella post-prandiale, con un effetto riduttivo netto sulla HbA1c nell'ordine di 0.5-1.0%⁽²⁷⁾, effetto amplificato quando essi vengono usati in add-on a metformina⁽²⁸⁾.

Un ulteriore vantaggio terapeutico dimostrato dagli inibitori della DPP-4 è rappresentato da un rischio molto basso di ipoglicemia, derivante dalla capacità di questi agenti di stimolare la secrezione di insulina in modo glucosio-dipendente, cioè proporzionale alla concentrazione di glucosio con effetto quasi nullo in condizioni di normoglicemia^(29,30); inoltre, tali agenti si sono dimostrati in grado di correggere la disfunzione delle α -cellule pancreatiche e di ridurre l'eccesso di glucagone associato al DMT2⁽³¹⁾. Queste caratteristiche farmacologiche, unitamente ad un rischio molto basso di effetti indesiderati associati, indicano negli inibitori della DPP-4 i candidati ideali per contenere le escursioni glicemiche nei pazienti con DMT2.

A riguardo, è interessante citare uno studio che ha documentato come la somministrazione di vildagliptin

50 mg due volte al giorno confrontata con quella di Sitagliptin 100 mg/die in unica somministrazione giornaliera, entrambi in add-on a metformina, in un arco di 90 giorni, a parità di effetto su glicemia a digiuno, glicemia post-prandiale ed emoglobina glicata, sia stata in grado di ridurre significativamente le escursioni glicemiche misurate come MAGE⁽³²⁾.

Più recentemente un ulteriore studio, condotto in una più ampia popolazione di pazienti (n=90) con DMT2 non controllato con metformina in monoterapia, ha evidenziato come l'aggiunta di vildagliptin 50 mg due volte al giorno rispetto a quella di sitagliptin 100 mg una volta al giorno, al background di metformina, determinasse una maggiore riduzione della variabilità glicemica giornaliera (valutata sempre attraverso il MAGE) dopo 3 mesi di trattamento⁽³³⁾.

Tale studio ha anche documentato come la terapia con vildagliptin fosse associata a una maggiore riduzione dello stress ossidativo (valutato con il marker plasmatico nitrotirosina) e delle citochine pro-infiammatorie circolanti interleuchina (IL)-6 e IL-18⁽³³⁾.

Nello stesso studio vildagliptin ha anche mostrato un più marcato effetto inibitorio rispetto a sitagliptin sul glucagone, effetto che ovviamente rappresentava un valore aggiunto in termini di controllo metabolico⁽³³⁾.

È interessante sottolineare come nella stessa popolazione di pazienti sia stata effettuata anche una valutazione dell'IMT carotideo e che sia emerso come tale surrogato cardiovascolare si fosse ridotto dopo 3 mesi di terapia in maniera significativa con entrambi i trattamenti, in maniera superiore nei soggetti trattati con vildagliptin rispetto a coloro che avevano ricevuto sitagliptin⁽³⁴⁾.

Il maggior impatto di vildagliptin rispetto a sitagliptin sulla variabilità glicemica emerso dai sopracitati studi^(32, 33) risulta giustificato da un più prolungato effetto inibitorio di vildagliptin sulla DDP-4 testimoniato da concentrazioni circolanti di GLP-1 attivo più elevate rispetto a quelle osservate in corso di terapia con sitagliptin^(32,33).

Il maggior effetto inibitorio sulla DPP-4 da parte di vildagliptin rispetto a sitagliptin è da giustificarsi con un differente meccanismo inibitorio del farmaco sull'enzima; infatti, vildagliptin agisce nei confronti della DPP-4 come inibitore-substrato, mentre sitagliptin agisce come inibitore competitivo^(27,35,36). Tali differenti meccanismi farmacologici fanno sì che il tempo di dissociazione tra vildagliptin e DPP-4 sia più lungo di quello che intercorre tra sitagliptin e DPP-4, con un conseguente beneficio terapeutico.

I suddetti studi dimostrano che vildagliptin è un farmaco efficace nella riduzione non solo della glicemia a digiuno e post-prandiale e quindi sull'emoglobina glicata, ma anche, e non ultimo, delle fluttuazioni glicemiche^(32,33).

Conclusioni

Allo stato attuale, sulla base delle conoscenze sin qui accumulate e riportate in letteratura, si può certamente affermare che la variabilità glicemica rappresenta l'argomento emergente in tema di trattamento del diabete, concorrendo non solo all'incremento dei valori medi di glicemia, ma anche allo sviluppo delle complicanze croniche del diabete. È inoltre verosimile, anche se ancora non dimostrato, che i pazienti più fragili, come gli anziani e quelli portatori di un più elevato rischio cardiovascolare di base, siano quelli più esposti ai rischi associati all'eccessiva variabilità glicemica.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Wang C, Lv L, Yang Y, Chen D, Liu G, Chen L, Song Y, He L, Li X, Tian H, Jia W, Ran X. Glucose fluctuations in subjects with normal glucose tolerance, impaired glucose regulation and newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jun; 76(6): 810-5. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.
2. El-Kebbi IM, Ziemer DC, Cook CB, Gallina DL, Barnes CS, Phillips LS. Utility of casual postprandial glucose levels in type 2 diabetes management. *Diabetes Care* 27: 335-339, 2004.
3. Rodbard D. New and Improved Methods to Characterize Glycemic Variability Using Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther* 11: 551-565, 2009.
4. Weber C, Schnell O. The assessment of glycemic variability and its impact on diabetes-related complications: an overview. *Diabetes Technol Ther* 11: 623-633, 2009.
5. Standl E, Schnell O, Ceriello A. Postprandial Hyperglycemia and Glycemic Variability. Should we care? *Diabetes Care (Supp 2)*: S120-S127, 2011.
6. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gattewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 19: 644-655, 1970.
7. McDonnell CM, Donath SM, Vidmar SI, Werther GA, Cameron FJ. A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation. *Diabetes Technol Ther* 7: 253-263, 2005.
8. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c independent risk factor for diabetic complications. *J Am Med Assoc* 295: 1707-1782, 2006.
9. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 54: 1-7, 2005.
10. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *J Am Med Assoc* 290: 486-494, 2003.
11. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, Raskin P. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 117: 1610-1619, 2008.
12. Langouche L, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Therapy insight: the effect of tight glycemic control in acute illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3: 270-278, 2007.

13. Takeuchi A, Throckmorton DC, Brogden AP, Yoshizawa N, Rasmussen H, Kashgarian M. Periodic high extracellular glucose enhances production of collagens III and IV by mesangial cells. *Am J Physiol* 268: F13-F19, 1995.
14. Jones SC, Saunders HJ, Qi W, et al. Intermittent high glucose enhances cell growth and collagen synthesis in cultured human tubulointerstitial cells. *Diabetologia* 42: 1113-1119, 1999.
15. Risso A, Mercuri F, Quagliario L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281: E924-E930, 2001.
16. Del Guerra S, Grupillo M, Masini M, Lupi R, Bugliani M, Torri S, et al. Gliclazide protects human islet beta-cells from apoptosis induced by intermittent high glucose. *Diabetes Metab Res Rev* 23: 234-238, 2007.
17. Azuma K, Kawamori R, Toyofuku Y, Kitahara Y, Sato F, Shimizu T, et al. Repetitive fluctuations in blood glucose enhance monocyte adhesion to the endothelium of rat thoracic aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26: 2275-2280, 2006.
18. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Ciani F, Moghetti P, Eastman R, et al. Long-term instability of fasting plasma glucose predicts mortality in elderly NIDDM patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetologia* 38: 672-679, 1995.
19. 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 HbA1c level. *Diabetes Care* 23: 1830-1834, 2000.
20. Esposito K, Ciotola M, Carleo D, Schisano B, Sardelli L, Di Tommaso D, et al. Post-meal glucose peaks at home associate with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1345-1350, 2008.
21. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 106: 2067-2072, 2002.
22. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 404: 787-790, 2000.
23. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 295: 1681-1687, 2006.
24. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 57: 1349-54, 2008.
25. Di Flaviani A, Picconi F, Di Stefano P, Giordani I, Malandrucchio I, Maggio P, et al. Impact of glycemic and blood pressure variability on surrogate measures of cardiovascular outcomes in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 34: 1605-9, 2011.
26. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: Glucagon-like peptide 1-receptor agonist and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 368: 1696-1705, 2006.
27. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 13: 7-18, 2011.
28. Ahrén B, Foley JE, Bosi E. Clinical evidence and mechanistic basis for vildagliptin's action when added to metformin. *Diabetes Obes Metab* 13: 193-203, 2011.
29. Deiajer S, Schweizer A. Minimizing the risk of hypoglycaemia with vildagliptin: clinical experience, mechanism basis and importance in type 2 diabetes. *Diabetes Therapy* 2: 57-66, 2011.
30. Matthews DR, Dejager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab* 12: 780-9, 2010.
31. Ahrén B, Foley JE, Ferrannini E, Matthews DR, Zinman B, Dejager S, Fonseca VA. Changes in prandial glucagon levels after a 2-year treatment with vildagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Diabetes Care* 33: 730-2, 2010.
32. Marfella R, Barbieri M, Grella R, Rizzo MR, Nicoletti GF, Paolisso G. Effects of vildagliptin twice daily vs sitagliptin once daily on 24-hours acute glucose fluctuations. *J Diabetes Complications* 24: 79-83, 2010.
33. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care*. 35(10): 2076-82, 2012.
34. Barbieri M, Rizzo MR, Marfella R, Boccardi V, Esposito A, Pansini A, Paolisso G. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors. *Atherosclerosis* (Epub ahead of print), 2013 Jan 17.
35. Potashman MH, Duggan ME. Covalent modifiers: an orthogonal approach to drug design. *J Med Chem* 52: 1231-1246, 2009.
36. Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences. *Drugs* 71: 1441-67, 2011.

