

Iperglicemia, ipoglicemia e variabilità glicemica nell'anziano: una triade fatale?

Hyperglycemia, hypoglycemia and glycemic variability in the elderly: a fatal triad?

Matteo Monami, Sara Aleffi

SODc Diabetologia, AOU Careggi, Firenze, Italy

Abstract

Diabetes mellitus is one of the most important causes of cardiovascular morbidity and mortality; the incidence of chronic complications of diabetes appears to be closely related to the degree of hyperglycaemia. However, results of clinical trials showed that intensive treatment of hyperglycaemia prevents microvascular complications, but has little or no effect on the incidence of cardiovascular events. Different hypoglycaemic drugs show different effects on cardiovascular risk. However, those trials have shown a neutral effect on cardiovascular mortality. This paradoxical result could be explained with the frequent use, in the past, of glucose-lowering agents capable of increasing the risk of hypoglycemia, glycemic variability and weight gain. In conclusion, an adequate glycemic control, in particular in elderly patients, should be achieved, whenever possible, using agents not inducing hypoglycemia, glucose fluctuations, and weight gain. In fact, hypoglycaemia and glucose variability should be considered as independent cardiovascular risk factors to a similar extent to hyperglycemia. In this article, the author will review literature supporting the hypothesis that hyperglycemia, hypoglycaemia and glycemic variability are a fatal triad capable of increasing morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus.

Riassunto

Il diabete mellito è una delle più importanti cause di morbilità e mortalità cardiovascolare, ed è stata dimostrata una stretta correlazione tra

Corresponding author: Matteo Monami, PhD, MD, SODc Diabetologia, AOU Careggi, Via delle Oblate 4, 50141 Firenze, Italy.
E-mail: matteo.monami@unifi.it

Key words: Hyperglycemia; hypoglycemia; glycemic variability; cardiovascular disease; mortality.

Parole chiave: Iperglicemia; ipoglicemia; variabilità glicemica; malattie cardiovascolari; mortalità.

Received for publication: 7 March 2016
Accepted for publication: 14 March 2016

©Copyright M. Monami and S. Aleffi, 2015
Tipografia PI-ME Editrice, Italy
Monaldi Archives for Chest Disease Cardiac Series 2015; 84:726
doi: 10.4081/monaldi.2015.726

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License (by-nc 4.0) which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

compenso glicometabolico ed incidenza di complicanze croniche del diabete mellito. Tuttavia, negli studi di intervento, il controllo accurato dell'iperiglicemia sembra poter prevenire le complicanze microvascolari, ma ha effetti soltanto marginali sull'incidenza di eventi cardiovascolari secondari a malattia macrovascolare. Inoltre, i grandi trial di intervento hanno mostrato come la riduzione degli eventi cardiovascolari non si accompagni ad una riduzione della mortalità cardiovascolare. Tale paradosso potrebbe essere spiegato dal fatto che spesso, in passato, per ottenere un miglioramento glicometabolico si sono utilizzati farmaci ipoglicemizzanti in grado di aumentare il rischio ipoglicemico, la variabilità glicemica ed il peso corporeo. In conclusione, il miglioramento del compenso glicemico, specie nel paziente anziano, dovrebbe essere ottenuto, quando possibile, con farmaci a basso rischio ipoglicemico e non inducenti aumenti di peso, per evitare gli effetti negativi di ipoglicemie e eccessive fluttuazioni della glicemia che di per sé costituiscono dei fattori di rischio cardiovascolari al pari dell'iperiglicemia. In questo articolo, si esplorerà l'ipotesi che iperiglicemia, ipoglicemia e variabilità glicemica costituiscano una triade fatale in grado di aumentare morbilità e mortalità nei pazienti affetti da diabete mellito.

Iperglicemia ed eventi cardiovascolari

Il diabete mellito è una delle cause più importanti di morbilità e mortalità cardiovascolare, tanto da meritare l'etichetta di "malattia cardiovascolare"; le patologie cardiovascolari, infatti, sono responsabili di oltre il 50% dei decessi (2) e di circa il 75-80% dei ricoveri ospedalieri [3] nei soggetti diabetici.

Numerosi studio epidemiologici hanno mostrato strette correlazioni tra compenso glicometabolico ed incidenza di eventi cardiovascolari e complicanze microvascolari in pazienti diabetici [2,45]. Tuttavia, contrariamente a quanto atteso, studi di intervento disegnati per dimostrare l'efficacia di uno stretto controllo glicometabolico nella prevenzione delle complicanze diabetiche, hanno dimostrato una notevole riduzione della incidenza di retinopatia, neuropatia, e nefropatia nel gruppo di intervento, ma hanno fornito risultati poco convincenti sulla incidenza delle complicanze macrovascolari [6,7]. Analoghi risultati sono stati ottenuti nel Diabetes Complications Control Trial, condotto su soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1, che ha ottenuto una riduzione significativa dell'incidenza delle complicanze microvascolari, ma non degli eventi cardiovascolari maggiori [8]. La "scarsa" efficacia del controllo glicemico nella prevenzione delle complicanze macrovascolari osservata nei trial sopra riportati potrebbe derivare sia da una insufficiente numerosità del campione, sia da una insufficiente riduzione dei livelli di HbA1c nel gruppo di intervento rispetto a quello di controllo. Una spiegazione alternativa, tuttavia, potrebbe essere rappresentata dal fatto che, nella patogenesi delle malattie cardiovascolari, entrano in gioco anche molti altri fattori extra-glicemici quali, soprattutto, ipertensione ed ipercolesterolemia, per i quali invece esistono numerosi e consolidati trial di intervento che hanno dimostrato una

riduzione di incidenza di eventi macrovascolari nel gruppo di trattamento [9-11].

L'effetto favorevole del miglioramento del compenso glicometabolico sul rischio cardiovascolare potrebbe, altresì, essere stato "mascherato" anche da possibili effetti negativi di alcuni farmaci impiegati nei suddetti trial. L'impiego di un trattamento ipoglicemizzante rispetto ad un altro potrebbe, quindi, modificare significativamente il rischio cardiovascolare, indipendentemente dal miglioramento del compenso glicemico. Alcune molecole inducono ipoglicemia (potenzialmente associata a peggioramento della prognosi delle malattie cardiovascolari), altre invece non si associano ad un rischio ipoglicemico rilevante. Inoltre, l'azione sui fattori di rischio associati (peso, pressione arteriosa, quadro lipidico) è molto diversa tra le varie classi di farmaci disponibili. Infine, per alcune molecole, esiste la possibilità di effetti cardiovascolari (favorevoli o avversi) non mediati dai fattori di rischio classici. È quindi possibile che gli effetti della riduzione dell'iperglicemia sul rischio cardiovascolare possano dipendere, almeno in parte, dalle strategie terapeutiche utilizzate per il controllo glicemico [12].

Da questo punto di vista, i farmaci più recenti, cioè quelli appartenenti alla categoria dei farmaci incretinici (inibitori della DPP4 e agonisti recettoriali del GLP-1) e glicosurici sembrano avere un profilo d'azione decisamente più favorevole rispetto a molte delle altre molecole disponibili [13, 14]. Pertanto, è possibile che l'evoluzione della farmacoterapia per il diabete conduca ad un miglioramento degli esiti. Dai trial su outcome cardiovascolare recentemente conclusi sembra proprio emergere quanto detto fino ad ora, ovvero che ridurre l'iperglicemia può avere effetti benefici maggiori in alcune classi di farmaci o con alcune molecole più di altre, come osservato ad esempio con empaglifozin nel trial EMPAREG-OUTCOME [15].

Ipoglicemia ed eventi cardiovascolari

Il problema del controllo glicometabolico intensivo è da sempre limitato dall'aumentato rischio ipoglicemico. Nei grandi trial di intervento – disegnati per verificare l'effetto del trattamento intensivo della glicemia sulle complicanze macrovascolari nel diabete di tipo 2 – mentre si osserva una tendenziale riduzione della morbilità, l'andamento della mortalità è più variabile [16]. In generale, i risultati più favorevoli si ottengono quando l'intensificazione del trattamento viene effettuata su pazienti con minor durata di diabete [6], mentre la mortalità aumenta quando la strategia terapeutica scelta per l'intensificazione comporta un'incidenza molto elevata di ipoglicemia [16]. Quest'ultimo punto pone un problema clinicamente rilevante: i grandi trial sono stati effettuati in un'epoca storica in cui le classi di farmaci disponibili erano limitate e non era possibile ottenere un controllo glicemico stretto senza esporre i pazienti ad un rilevante rischio ipoglicemico; oggi, disponendo di nuovi farmaci a basso rischio ipoglicemico, potremmo teoricamente ottenere risultati più favorevoli. L'effetto negativo da un punto di vista cardiologico dell'ipoglicemia non è complesso da spiegare, essendo la conseguente attivazione simpato-adrenergica responsabile di aritmie e stress ischemici potenzialmente morbigeni o addirittura fatali [17]. A tutto questo, va aggiunto anche l'aumento di peso che si associa spesso a terapie inducenti ipoglicemie, quali insulina e sulfaniluree; infatti, esiste una relazione simile a quella con l'ipoglicemia, tra mortalità cardiovascolare ed aumento di peso, quando si analizza i grandi trial di intervento [16].

Nell'anziano, il rischio ipoglicemico è di per sé più elevato rispetto alla popolazione più giovane, non tanto per le modificazioni fisiopatologiche legate all'invecchiamento, che anzi tendono in media a far aumentare la glicemia plasmatica. Infatti, l'aumento dell'età si associa ad una progressiva riduzione della sensibilità periferica muscolare all'in-

ulina, mentre non si hanno variazioni di rilievo nella gluconeogenesi epatica e nella utilizzazione periferica del glucosio. Nel complesso, la glicemia (a digiuno e post-prandiale) nel soggetto anziano tende quindi ad aumentare progressivamente, come riportato dai dati epidemiologici che mostrano un'aumentata prevalenza di ridotta tolleranza glucidica e di diabete con una relazione quasi di tipo lineare. Sulla base di queste considerazioni, si può ritenere che l'incidenza di ipoglicemia spontanea nell'anziano, in assenza di condizioni patologiche concomitanti, sia inferiore che nel giovane adulto. Va tuttavia ricordato che alcune delle condizioni favorevoli l'ipoglicemia spontanea (non indotta da farmaci) sono più frequenti nell'anziano, ed in particolare la malnutrizione, l'insufficienza renale, tumori e le forme settiche. L'utilizzo quindi di farmaci ipoglicemizzanti potenzialmente inducenti ipoglicemie nell'anziano sono potenzialmente più rischiosi che nel paziente più giovane ed andrebbero evitati. Questo anche per il fatto che le complicanze aritmiche ed ischemiche dell'ipoglicemia, prima citate, sono potenzialmente più gravi nell'anziano, che ha maggiore prevalenza di coronaropatia clinica e subclinica rispetto al giovane.

Variabilità glicemica ed eventi cardiovascolari

Il concetto di variabilità glicemica è apparentemente semplice, ma in realtà sfuggente ed ambiguo. In generale, con l'espressione "variabilità glicemica" si indica la dispersione dei valori della glicemia rispetto alla media. È esperienza comune che, a parità di glicemia ed emoglobina glicata media, alcuni pazienti presentano valori glicemici puntuali molto più fluttuanti rispetto ad altri. Dal punto di vista pratico, però, nell'ambito della variabilità glicemia rientrano fenomeni probabilmente diversi tra loro: la variabilità da un giorno all'altro della glicemia (sia a digiuno che post-prandiale); l'ampiezza dell'incremento delle glicemie post-prandiali; l'erraticità dell'andamento dell'emoglobina glicata nel tempo. Questi fenomeni, eterogenei sul piano clinico e fisiopatologico, vengono spesso confusi tra loro all'interno della variabilità glicemica. Ciò rende difficile, a volte, l'interpretazione dei dati della letteratura.

Nel corso degli anni, sono state sviluppati vari metodi per la determinazione della variabilità glicemica nell'arco della giornata [18,19]. Molti di questi sono stati concepiti per interpretare glicemie ottenute tramite automonitoraggio, su sangue capillare, e successivamente adattati ai sistemi di monitoraggio glicemico continuo, con maggiore precisione nelle determinazioni. Si tratta di metodi statistici complessi, che cercano di esprimere con una misura sintetica l'entità delle variazioni glicemiche nell'arco della giornata. Naturalmente, essi risentono sia del campionamento (cioè dei momenti in cui si misurano le glicemie) che della precisione della misurazione (ogni imprecisione si traduce in aumento della variabilità stimata). Inoltre, gli indici di variabilità raccolgono in maniera indifferenziata oscillazioni della glicemia dovute a fenomeni biologicamente diversi tra loro (entità dell'incremento della glicemia dopo l'assunzione di cibo, oscillazioni nell'alimentazione o nell'esercizio fisico, fluttuazioni nella cinetica dei farmaci ipoglicemizzanti, condizioni intercorrenti capaci di interferire transitoriamente con la glicemia, ecc.). Anche per tali motivi, questi indici sono importanti ai fini della ricerca, ma tutto sommato poco utili per la pratica clinica.

Esiste un'ampia mole di dati sperimentali, in vitro ed in vivo in modelli animali, che mostrano che le fluttuazioni nel glucosio sono più dannose dell'esposizione a livelli moderatamente elevati ma stabili di glucosio [20,21]. Molti studi epidemiologici confermano che gli indici di iperglicemia post-prandiale sono maggiormente correlati con il rischio cardiovascolare che la glicemia a digiuno [22]. I trial di intervento, però sono meno convincenti [23]; l'unico studio specificamente

disegnato per confrontare l'effetto sulle complicanze di una terapia insulinica centrata sulla glicemia post-prandiale ed una centrata sulla glicemia a digiuno (che si traducono in una diversa variabilità glicemica) non ha evidenziato differenze negli eventi cardiovascolari [24]. Occorre però considerare che tale studio era relativamente piccolo di dimensioni e che reclutava soltanto pazienti che avevano avuto un recente infarto del miocardio, poco rappresentativi della totalità dei pazienti diabetici. Inoltre, le analisi dei grandi trial sul diabete di tipo 2 mostrano che quegli interventi di intensificazione della terapia che si associano a più alto rischio di ipoglicemia (e quindi a maggior variabilità glicemica) si accompagnano ad un aumento della mortalità cardiovascolare [16]. È quindi assai verosimile, sebbene le evidenze non siano ancora complete, che la riduzione della variabilità glicemica nei pazienti diabetici si traduca in un miglioramento della prognosi, almeno sul piano cardiovascolare.

Conclusioni

L'iperglicemia, da sempre considerato un fattore di rischio importante per lo sviluppo di malattie cardiovascolari, da solo, specie nel paziente diabetico anziano, non sembra sufficiente a spiegare l'aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare. Il miglioramento, infatti, del compenso glicometabolico se da una parte si traduce sempre in una riduzione della morbilità cardiovascolare, in alcuni casi non comporta alcuna riduzione della mortalità cardiovascolare. Questo suggerisce come la riduzione dei valori di emoglobina glicata, riduca effettivamente il numero degli eventi cardiovascolari, aumentandone tuttavia la fatalità. Tale paradosso sembra trovare una plausibile spiegazione nell'aumento del rischio ipoglicemico, del peso corporeo e della variabilità glicemica che si ottiene migliorando il compenso glicemico con farmaci inducenti ipoglicemia. Questa triade, più che il semplice "compenso glicemico", sembra la reale responsabile della riduzione dell'aspettativa di vita del paziente affetto da diabete, soprattutto se anziano. In conclusione, il miglioramento del compenso glicemico dovrebbe essere ottenuto, quando possibile, con farmaci a basso rischio ipoglicemico e non inducenti aumenti di peso, per evitare gli effetti negativi di ipoglicemie e eccessive fluttuazioni della glicemia che di per sé costituiscono dei fattori di rischio cardiovascolari al pari dell'iperglicemia.

Bibliografia

1. Grundy S, Benjamin I, Burke G, et al. Diabetes and cardiovascular disease, a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1134.
2. Bruno G, Merlatti F, Moffetta P, et al. Impact of glycemic control, hypertension and insulin treatment on general and cause-specific mortality: an Italian population-based cohort of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42:297.
3. Konstam V, Salem D, Pouler H, et al. Baseline Quality of Life as a Predictor of Mortality and Hospitalization in 5,025 Patients With Congestive Heart Failure. *Am J Cardiol* 1996;78:895.
4. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035-8.
5. Khaw KT, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001;322:15-8.
6. 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.
7. 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:B21-B29.
8. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342:381-9.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
10. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:101-7.
11. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685-96.
12. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:938-953.
13. Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:112-20.
14. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:38-47.
15. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-28.
16. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:604-12.
17. Finfer S, Liu B, Chittock DR, et al. NICE-SUGAR Study Investigators. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012;367:1108-18.
18. Kovatchev BP, Otto E, Cox D, et al. Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:2433-8.
19. Rodbard D. New and improved methods to characterize glycemic variability using continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2009;11:551-65.
20. Picconi F, Di Flaviani A, Malandrucchio I, et al. Impact of glycemic variability on cardiovascular outcomes beyond glycated hemoglobin. Evidence and clinical perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:691-6.
21. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Adalsteinsson JE. Post-prandial glucose and diabetic complications: systematic review of observational studies. *Acta Diabetol* 2012;49:307-14.
22. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161:397-405.
23. Monami M, Adalsteinsson JE, Desideri CM, et al. Fasting and post-prandial glucose and diabetic complication. A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23:591-8.
24. Raz I, Wilson PW, Strojek K, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009;32:381-6.