

Variabilità glicemica: indicatore emergente nel trattamento del diabete mellito

Simona Frontoni¹, Paolo Di Bartolo², Angelo Avogaro³, Emanuele Bosi⁴, Giuseppe Paolisso⁵, Antonio Ceriello⁶

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

Per molti anni l'alterazione del metabolismo del glucosio nel diabete mellito è stata considerata per come appare nell'immediato, cioè semplicemente come iperglicemia: ad essa, e al suo marcatore surrogato, rappresentato dall'emoglobina glicata (HbA_{1c}), ci si è riferiti - e ci si riferisce tuttora - sia per la stima del rischio conferito per lo sviluppo delle complicanze croniche del diabete, sia per la definizione degli obiettivi e la misurazione dell'efficacia delle terapie anti-diabete.

Tuttavia, nel corso del tempo si è progressivamente imparato a prendere in considerazione le alterazioni della glicemia associate al diabete in termini più complessi, cercando di identificare il ruolo della glicemia misurata in diverse condizioni: prima fra tutte è la glicemia a digiuno, la più semplice da dosare e da utiliz-

zare a scopo diagnostico; la seconda è la glicemia post-prandiale, sicuramente più impegnativa da definire e valutare, con la necessità di una sua standardizzazione, come è quella che per esempio si misura dopo carico orale di glucosio. Inoltre, è apparso evidente come anche le ipoglicemie rappresentassero un elemento molto importante nella terapia del diabete e nella determinazione dei rischi ad essa associati e di come occorresse in qualche modo incorporarne la misurazione nella valutazione complessiva della malattia.

Dall'insieme di queste valutazioni è emerso il concetto di variabilità glicemica, intuitivamente facile da comprendere da parte di chiunque si occupi di diabete, non altrettanto semplice da tradurre in termini di definizione, misurazione, impatto prognostico e terapeutico. La letteratura sulla variabilità glicemica è ricca ma confusa, avendo come unico elemento di convergenza la necessità di saperne di più.

Scopo di questa rassegna è di esaminare il significato della variabilità glicemica cercando di rispondere, in base alle conoscenze attuali, ai quesiti fondamentali circa la sua definizione, le odierne capacità di misurazione e l'impatto sulla fisiopatologia, sul rischio di sviluppo delle complicanze croniche del diabete e sulle attuali possibilità terapeutiche.

Definizione di variabilità glicemica

Il concetto di variabilità è spesso utilizzato in senso negativo, quando riferito alla patologia umana. Tuttavia, è opportuno ricordare che tutti i maggiori

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un **percorso di formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (<http://sidfad.accmed.org>).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line ai quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: <http://sidfad.accmed.org>

sistemi di controllo operanti nel nostro organismo sono, di fatto, variabili. Basti pensare al ruolo fondamentale che la variabilità assume nel comportamento della maggior parte degli ormoni: lo studio dei ritmi circadiani ormonali dimostra chiaramente come la variabilità delle loro concentrazioni circolanti rappresenti un requisito fondamentale per il corretto funzionamento dell'intero sistema.

Negli ultimi anni il ruolo di variazioni intra-giornaliere di numerose funzioni biologiche ha assunto un interesse sempre maggiore nell'ambito della patologia metabolica. In particolare, studi recenti hanno dimostrato che il ritmo circadiano è implicato nel controllo del metabolismo e dell'omeostasi energetica nei tessuti periferici (1, 2), mediando l'espressione e/o l'attività di alcuni enzimi metabolici e sistemi di trasporto (3, 4).

È noto come il ritmo circadiano degli ormoni coinvolti nel metabolismo glicidico sia implicato nelle variazioni della tolleranza glucidica e dell'azione insulinica. Studi recenti hanno mostrato che l'alterazione di tali ritmi circadiani può determinare la comparsa delle manifestazioni cliniche della sindrome metabolica (5-7) e finanche del diabete tipo 2 (DMT2) sia negli animali (8-10) sia nell'uomo (11, 12). D'altra parte, nei pazienti con DMT2 viene meno la ritmicità giornaliera della secrezione insulinica e della tolleranza glucidica (11, 13), mentre i ratti resi diabetici con streptozotocina perdono il ritmo circadiano del corticosterone e dell'attività locomotoria (8, 9).

Queste considerazioni ci inducono a considerare il concetto di variabilità glicemica non necessariamente come negativo, poiché le oscillazioni della glicemia sono la fisiologica conseguenza non soltanto del ritmo circadiano degli ormoni deputati al controllo del metabolismo glicidico, ma anche dell'apporto di carboidrati.

Purtroppo, però, le oscillazioni glicemiche nictemerali nel soggetto normale solo raramente sono state oggetto di studio dal momento che il monitoraggio continuo della glicemia (CGM) è stato introdotto in tempi recenti e quasi mai praticato in soggetti non diabetici.

I pochi dati disponibili indicano che, benché la variabilità glicemica aumenti nei pazienti diabetici e in quelli con alterata regolazione glicemica (*impaired fasting glucose*, IFG e *impaired glucose tolerance*, IGT), un certo grado di variabilità è riscontrabile anche nei soggetti normo-tolleranti (14). Pertanto, diventa cruciale non soltanto identificare il confine oltre il quale la variabilità glicemica assume un significato patologico ma, prima di

tutto, definire meglio il concetto di variabilità glicemica. Su *PubMed* la ricerca del termine *glucose variability* produce quasi 3.000 risultati, dai quali emerge come la letteratura prodotta su questo tema sia estremamente eterogenea, includendo sotto lo stesso termine concetti molto diversi. Un primo concetto si riferisce alla variabilità inter-giornaliera della glicemia a digiuno; un secondo, ai picchi glicemici post-prandiali; un terzo alla variabilità dell'HbA_{1c}; un quarto, il più comune, comprende la variabilità glicemica intra-giornaliera, a sua volta valutata mediante i valori glicemici ottenuti con l'automonitoraggio o con il CGM.

Il problema si complica ulteriormente quando si vuole spiegare l'impatto della variabilità glicemica sulla mortalità cardiovascolare. Ad oggi le uniche evidenze disponibili riguardano la variabilità inter-giornaliera della glicemia a digiuno (15) e i picchi post-prandiali (16, 17). Soltanto due lavori hanno studiato il rapporto tra variabilità dell' HbA_{1c} e mortalità cardiovascolare (18, 19), mentre rimane ancora controverso il ruolo della variabilità glicemica intra-giornaliera (20, 21).

In sintesi, il termine "variabilità glicemica" dovrebbe sempre essere definito, identificando lo specifico concetto al quale si fa riferimento. Tale aspetto è di fondamentale importanza sia per l'utilizzo di indici di misura idonei, sia per una corretta valutazione degli *outcomes* considerati.

Indicatori di variabilità glicemica e loro significato

Oggi disponiamo di numerosi indicatori di variabilità glicemica, ma ancora non esiste un chiaro consenso su quali tra questi debbano essere utilizzati nella pratica clinica e nella ricerca. Al contrario, al momento prevale la sensazione che un eccesso di indici di variabilità possa aumentare la confusione su questo importante e molto attuale argomento (22-25).

In questa rassegna presenteremo di seguito tutti gli indicatori disponibili, sia quelli attuali sia quelli non più utilizzati, ma che sono importanti dal punto di vista concettuale e storico. L'intento è quello di descriverne il significato e il potenziale impiego sia nella attività clinica assistenziale sia nella ricerca.

Alcuni di questi strumenti di misura sono semplici da valutare e da utilizzare; altri sono particolarmente complessi, anche quando determinati attraverso strumenti di misura della glicemia più innovativi come il

CGM (24). È da ricordare, inoltre, che alcuni di questi indici sono oggi ricavabili semplicemente attraverso il *download* dei dati dell'autocontrollo glicemico (comunemente definito SMBG, da *self monitoring of blood glucose*), come nei casi di *Eurotouch* (Meteda) e *Smartpix* (Roche Diagnostic), rendendoli così disponibili non solo al diabetologo, ma anche ai pazienti, destinatari ultimi della traduzione degli indici glicemici in azioni terapeutiche.

Glicemia media e deviazione standard

La media glicemica è stata ritenuta per lungo tempo un buon indicatore anche della variabilità glicemica (24, 26, 27). Tuttavia, la semplice determinazione della media glicemica si è presto dimostrata non in grado di esprimere e rappresentare le oscillazioni glicemiche e per queste ragioni il ricorso alla deviazione standard (SD), indice di dispersione del dato intorno alla media glicemica, è risultato inizialmente il più semplice approccio per la valutazione della variabilità glicemica. A tal riguardo, molto recentemente è stato evidenziato come solo nel diabete tipo 1 (DMT1) esista una relazione lineare fra HbA_{1c} (espressione della concentrazione media plasmatica del glucosio) e variabilità glicemica e ciò risulta essere soprattutto vero nei soggetti con più elevata HbA_{1c} (28). In altre parole, in una parte delle persone con diabete la presenza di valori ottimali di HbA_{1c} e quindi di una buona media glicemica non esclude la presenza di ampie oscillazioni glicemiche. David Rodbar, in un editoriale pubblicato nel 2011, ne ha offerto una dimostrazione matematica, rilevando come un paziente con una concentrazione media della glicemia pari a 100 mg/dL (euglicemia) ma con SD pari a 40 mg/dL non sia di certo un paziente sul quale non esercitare un urgente intervento di variazione terapeutica a causa dell'inaccettabile e intuitivo rischio di severe ipoglicemie. L'autore addirittura azzarda la raccomandazione per i clinici di pensare a contenere prima la variabilità glicemica e poi di focalizzare la propria attenzione sulla riduzione della glicemia media, ovvero della HbA_{1c} (26). Ma quale SD dobbiamo considerare ottimale come indicatore di accettabile variabilità glicemica? Hirsch suggerisce che la SD debba essere nel DMT1 non superiore alla media/2, mentre nel DMT2 tale parametro deve essere contenuto a media glicemica/3 (29).

Indice J e coefficiente di variazione

L'imperfetta relazione fra la media glicemica e la SD può essere in parte risolta utilizzando indici che correg-

gono la SD per la media glicemica, come il coefficiente di variazione (CV), ovvero il rapporto tra la SD e il valore assoluto della media aritmetica della glicemia o l'indice J. Tale indice può essere calcolato con la seguente formula, ove la SD viene corretta per la glicemia media espressa in mg/dL (MBG): $J = 0,001 \times (MBG + SD)^2$ (30). Uno dei limiti e quindi delle critiche mosse all'utilizzo della SD e degli indici da questa ricavati è che la SD considera tutte le escursioni senza però dare peso differente alle oscillazioni maggiori o minori (24).

Iperglicemia post-prandiale

Questa può essere misurata semplicemente attraverso la rilevazione della glicemia post-prandiale ai tempi 2 ore, 1 ora e 90 minuti dopo i pasti. Negli studi clinici più spesso viene misurata 2 ore dopo un carico orale con 75 g di glucosio o con un pasto misto (24).

Mean amplitude of glucose excursion

Il *mean amplitude of glucose excursion* (MAGE) è la media delle escursioni glicemiche giornaliere che eccedono la SD misurata nelle 24 ore (31). Si fonda sull'utilizzo di un monitoraggio glicemico continuo delle 24 ore o, anche se con alcune riserve, su profili glicemici completi a 7 punti per calcolare la media e la SD. L'obiettivo di questo indicatore è quello di considerare le escursioni glicemiche maggiori e ignorare quelle meno importanti. In una recente revisione della letteratura *Standl et al.* hanno sottolineato i limiti di tale indicatore. Questi limiti sono determinati da molteplici fattori: non valutazione del numero delle totali oscillazioni, l'essere una misura relativa perché relativa a una media, l'essere falsata dal fatto che una sola escursione glicemica sia registrata nel corso del periodo di osservazione e altro ancora (24).

Continuous overall net glycaemic action

L'indice *continuous overall net glycaemic action* (CONGA) è stato recentemente introdotto per valutare le informazioni ottenute attraverso il CGM come indicatore della variabilità glicemica intra-giornaliera. Per ogni osservazione dopo le prime n ore di osservazione viene calcolata la differenza fra l'osservazione corrente e l'osservazione nelle n ore precedenti. CONGA n viene definita come la SD delle differenze registrate. Più elevato è il valore CONGA registrato più ampia è stata l'escursione glicemica. La scelta del tempo durante il quale si vogliono registrare le differenze dipende dal quesito clinico che ci si è posti. CONGA1, CONGA2,

CONGA4, parametri questi più spesso utilizzati, corrispondono a osservazioni della durata di una, due o quattro ore e sono, quindi, espressioni della variabilità glicemica in questi periodi di tempo (32).

Low blood glycemic index, high blood glycemic index, average daily risk range e blood glucose risk index

Questi parametri sono stati inseriti da Boris Kovatchev a partire dal 1998 (33, 34). Kovatchev ha sviluppato questi indicatori basandosi sulla constatazione della asimmetria della scala glicemica. Infatti il *range* iperglicemico fra 180 e 600 mg/dL è molto più ampio del *range* ipoglicemico inferiore a 80 mg/dL; inoltre il range di normalità fra 80 e 180 mg/dL non è esattamente "centrato" lungo tutta la possibile scala glicemica. Questo determina una distribuzione distorta dei valori glicemici. A conseguenza di ciò, media e SD risultano poco idonei a misurare l'andamento glicemico e la sua variabilità perché media e SD richiedono una distribuzione dei dati normale. Per tale motivo Kovatchev ha proposto una trasformazione logaritmica dei dati registrati all'autocontrollo glicemico, conferendo così a questi una distribuzione normale. *Low blood glycemic index* (LBGI) e *high blood glycemic index* (HBGI) rappresentano una misura della frequenza e dell'estensione rispettivamente delle misurazioni basse ed elevate della glicemia. Valori più elevati di LBGI e HBGI, rispettivamente, indicano più frequenti o più estreme ipo e iperglicemie. LBGI e HBGI possono essere ricavati sia da dati provenienti dal SMBG sia dal CGM e possono essere, quindi, utilizzati per calcolare il *blood glucose risk index* (BGRI), LBGI+HBGI, indicatore questo del rischio di incorrere in valori estremi di glicemia.

L'*average daily risk range* (ADRR) è calcolato da 2–4 settimane di registrazioni di dati dell'autocontrollo glicemico ma richiede una frequenza di controllo della glicemia pari ad almeno 3 controlli al dì. I risultati sono trasformati in una scala di rischio che vede valori sotto a 20 esprimere un basso rischio, fra 20 e 40 un rischio moderato e sopra 40 un rischio elevato (35).

Indicatori di qualità del controllo glicemico e della variabilità applicabili al CGM: area under the curve, percentuale del tempo all'interno, al di sopra e al di sotto del target glicemico

La grande diffusione del CGM, utilizzato nell'approccio *Holter-like*, ovvero scaricando i dati sul PC del clinico e valutando retrospettivamente i dati ottenuti nel

periodo di monitoraggio sotto forma di tabelle e soprattutto di grafici, ha reso necessaria l'introduzione di indicatori di qualità del controllo glicemico e della variabilità che fossero una immediata e semplice lettura di quanto deducibile dai grafici stessi. Si sono diffusi, quindi, indicatori quali l'*area under the curve* (AUC), la percentuale (%) di tempo trascorso nel target glicemico pre-fissato o la % di tempo che il paziente ha passato al di sopra o al di sotto di questo target. Questi indicatori, oltre ad offrire il vantaggio di essere calcolati direttamente dal *software* utilizzato per il *download* dei dati, sono semplici, diretti, efficaci e possono essere considerati validi indicatori dell'effetto del trattamento ipoglicemizante proposto al paziente. L'unico svantaggio è rappresentato dal fatto che tali indicatori risentono del target glicemico che viene generalmente definito in modo arbitrario e che può essere differente da paziente a paziente.

Indici di sola importanza storica

Quelli descritti fino ad ora sono gli indicatori più noti e più frequentemente oggi citati in letteratura. Per l'indice iperglicemico (24), il MODD (36), l'indice M (37, 38, 39), l'*Hypo score* (40), il *lability index* (40) e per il GRADE (41), ovvero per gli indicatori di variabilità che mantengono oggi più che altro un valore storico e che sempre meno frequentemente vengono utilizzati, si rimanda alla **Tabella 1**, ove sono riportati anche lo strumento necessario alla valutazione del dato (SMBG o CGM), vantaggi e svantaggi dell'impiego di tali indicatori, le formule per il calcolo di tali indici, il tipo di variabilità misurata e, ove disponibili, gli intervalli di riferimento (24, 32, 39, 42).

Impatto della variabilità glicemica sulle complicanze del diabete

Sia nel DMT1 sia nel DMT2 studi clinici prospettici hanno dimostrato una forte relazione tra i valori medi di glicemia (valutati sulla base dell'HbA_{1c}) e le complicanze del diabete (43–45). Tuttavia, negli ultimi anni è emersa l'ipotesi che l'instabilità della glicemia possa contribuire, forse più della HbA_{1c}, allo sviluppo di complicazioni nel diabete (46).

Un primo indizio a favore di tale ipotesi si basa innanzitutto sull'osservazione che sia nei pazienti diabetici sia nelle persone con ridotta tolleranza al glucosio (IGT) la glicemia due ore dopo carico orale di glu-

Tabella 1 Indici di variabilità glicemica

Indicatore	Dato ricavato da	Vantaggi	Limiti	Formula	Tipo di variabilità misurata	Range di riferimento															
Media	SMBG o CGM	Facile da calcolare. Spesso tali dati sono presentati direttamente al momento dello scarico dei dati dai <i>software</i> forniti con i glucometri	È solo una misura grezza della variabilità perché non considera l'ampiezza	$\frac{\sum_{n=1}^{N-1} (G_n - G_{n+1})}{T}$ G = glicemie misurate N = numero tot di misurazioni T = tempo totale (ore)	Considera uno specifico periodo di tempo. Potrà essere indicatore di variabilità intra-giornaliera se riferito a un solo giorno, ma non potrà mai essere indicatore di variabilità infra-giornaliera	È in funzione degli obiettivi glicemici del paziente															
SD e Indice J	SMBG o CGM	Facile da calcolare. Spesso tali dati sono presentati direttamente al momento dello scarico dei dati dai <i>software</i> forniti con i glucometri	SD e indice J sono calcolati sul totale delle misure senza soppesare le variazioni minori o maggiori	$J = 0,324 \times (MBG + SD)^2$ in mmol/L MBG = media glicemica Quando glicemia espressa in mg/dL la costante diventa = 0,001	Considera uno specifico periodo di tempo. Potrà essere indicatore di variabilità intra-giornaliera o anche infra-giornaliera se si confrontano le SD di due o più giorni consecutivi	La SD viene considerata adeguata nel DMT1 quando è pari alla glicemia media/2 e nel DMT2 quando è pari alla glicemia media/3. Indice J: controllo ideale = $10 \leq J \leq 20$; buon controllo = $20 \leq J \leq 30$; controllo non adeguato = $J > 40$															
LGBI, HBGI	SMBG (2-4 settimane) o CGM	Il valore predittivo è stato ampiamente provato. Molto semplice l'interpretazione del grado di rischio	Il calcolo è complesso e il periodo di osservazione, se si utilizzano dati derivanti dal SMBG, è prolungato	$LBGI = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N rl(x_i)$ $HBGI = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N rh(x_i)$ N = numero totale di glicemia (letture) rl = valore di rischio associato con una ipo rh = valore di rischio associato con una iper x = trasformazione non lineare delle misurazioni glicemiche	Misura la variabilità, relativo a uno specifico prolungato periodo di tempo. Non potrà essere indicatore di variabilità intra o infra-giornaliera	<table><tr><th>Rischio</th><th>LBGI</th><th>HBGI</th></tr><tr><td>Minimo</td><td>$\leq 1,1$</td><td>$\leq 5,5$</td></tr><tr><td>Basso</td><td>1,1-2,5</td><td>5-10</td></tr><tr><td>Moderato</td><td>2,5-10</td><td>10-15</td></tr><tr><td>Alto</td><td>> 5</td><td>> 15</td></tr></table>	Rischio	LBGI	HBGI	Minimo	$\leq 1,1$	$\leq 5,5$	Basso	1,1-2,5	5-10	Moderato	2,5-10	10-15	Alto	> 5	> 15
Rischio	LBGI	HBGI																			
Minimo	$\leq 1,1$	$\leq 5,5$																			
Basso	1,1-2,5	5-10																			
Moderato	2,5-10	10-15																			
Alto	> 5	> 15																			

Indicatore	Dato ricavato da	Vantaggi	Limiti	Formula	Tipo di variabilità misurata	Range di riferimento
ADRR	SMBG	Le ipo e le iper contribuiscono in ugual misura	Non permette di valutare la variabilità intra-giornaliera. Il calcolo è complesso. Periodo di osservazione necessario almeno 4 settimane	$ADRR = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M LR^i + HR^i$ Dove LRⁱ e HRⁱ rappresentano il massimo, rispettivamente, del braccio sinistro e destro della parabola che risulta alla formula: $r(BG) = f(BG)$	Misura la variabilità, relativo a uno specifico prolungato periodo di tempo. Non potrà essere indicatore di variabilità intra o infra-giornaliera	<20 = basso rischio; 20-40 = rischio moderato; >40 = rischio elevato
MAGE	CGM o SMBG ma con profili con almeno 7 punti giornalieri	È un indicatore molto utilizzato. Presenta una buona correlazione con lo stress ossidativo nel DMIT2	Il parametro al quale fa riferimento, ovvero una SD, è arbitrario. La misura è falsata se durante l'osservazione avviene una sola escursione ipo o iper	$\frac{\lambda}{\sum x}$ se $\lambda > v$ λ = ogni diminuzione della glicemia dal picco al nadir x = numero di osservazioni valide v = 1 SD della media glicemica delle 24 h	Variabilità intra-giornaliera	Non esistono range di riferimento relativi alla popolazione diabetica
CONGA	CGM	È in grado di misurare con precisione la variabilità intra-giornaliera	Il calcolo è complesso	$\sqrt{\frac{\sum_{t=1}^{tk^*} (D_t - \bar{D})^2}{k^* - 1}}$ dove $D_t = GR_t - GR_{t-m}$ e $\bar{D} = \frac{\sum_{t=1}^{tk^*} D_t}{k^*}$ k = numero di osservazioni dove esiste un dato (osservazione) n x 60 minuti prima m = n x 60 G = glucosio misurato	Variabilità intra-giornaliera, se n > 24 ore può essere indicatore anche di variabilità intra-giornaliera	Non esistono range di riferimento relativi alla popolazione diabetica

Indicatore	Dato ricavato da	Vantaggi	Limiti	Formula	Tipo di variabilità misurata	Range di riferimento
MODD	CGM	Può misurare la variabilità per un lungo periodo	Non è in grado di rilevare la variabilità intra-giornaliera. Il calcolo è molto complesso	$tk^* \frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} GR_t - GR_{t-1440} }{k^*}$ k^* = numero di osservazioni dove esiste un dato (osservazione) $n \times 60$ minuti prima $m = n \times 60$	Variabilità intra-giornaliera	Non esistono range di riferimento relativi alla popolazione diabetica
M index	SMBG	Facile da calcolare	I valori di riferimento sono arbitrari. Il numero di valutazioni glicemiche è limitato. L'ipoglicemia ha un maggior peso/impatto della iperglicemia	$M_{GR} = \frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} 10 \times \log \frac{GR_t}{IGV} \cdot \beta}{n}$ dove β e $M_W = \frac{G_{max} - G_{min}}{20}$ M_{GR} = valore di M per le glicemie riscontrate M_W = fattore di correzione per $n < 24$ IGV = valore di glicemia ideale (parametro arbitrario) G_{max} = glicemia più elevata G_{min} = glicemia più bassa k = numero di glicemie riscontrate	Variabilità intra-giornaliera	0-18 = ottimo controllo; 19-31 = discreto/accettabile controllo; >31 = modesto controllo
Hypo score e LI	SMBG e questionario sulle ipo compilato dal paziente	Permette di valutare la variabilità glicemica di un periodo prolungato di tempo	Non permette una valutazione della glicemia intra-giornaliera. Dipende dalla accuratezza del paziente nella compilazione del questionario. Il calcolo è complesso	$LI = \frac{N-1}{\sum_{n=1}^{N-1} \frac{(G_n - G_{n+1})^2}{(t_{n+1} - t_n)}}$ G = glicemie misurate N = numero tot di misurazioni nella settimana T = tempo	Misura la variabilità, relativo a uno specifico prolungato periodo di tempo. Non potrà essere indicatore di variabilità intra o infra-giornaliera	Non esistono range di riferimento relativi alla popolazione diabetica

Indicatore	Dato ricavato da	Vantaggi	Limiti	Formula	Tipo di variabilità misurata	Range di riferimento
GRADE	CGM o SMBG	Misura la variabilità intra-giornaliera. Quantifica il rischio associato con il singolo profilo glicemico	Dipende dalla sistematicità nella raccolta dei dati. Lo score elaborato è in forte dipendenza con il momento/timing nel quale i dati sono stati registrati. Il calcolo è complesso	$\text{GRADE} = \text{media}(425 \times \{\log[\log(G_n)] + 0,16\}^2)$ G = glucosio misurato	Variabilità intra-giornaliera	< 5 = buon controllo
Indice iperglicemico	SMBG	Misura la variabilità intra-giornaliera	Considera il numero totale di misurazioni effettuate e memorizzate senza dare un peso specifico alle ipo e alle iper	$\text{Hyperglycemia index} = \{\sum(\text{Glucose} - \text{ULTR})^a\} / [N \times c]$ ULTR = limite superiore del range di riferimento (target range), con un valore impostato default pari a 140 mg/dL; a = esponente, generalmente del range fra 1,0 e 2,0, con un valore impostato default pari a 1,1; c = fattore di riduzione con un valore di default c = 30	Variabilità intra-giornaliera	Non esistono range di riferimento relativi alla popolazione diabetica

In tabella sono riportati gli indicatori sopra descritti, lo strumento necessario alla valutazione del dato (SMBG o CGM), i vantaggi e svantaggi dell'impiego di tali indicatori, le formule per il calcolo di tali indici, il tipo di variabilità misurata e, ove disponibili, i range di riferimento nella popolazione diabetica o in quella non diabetica. Mod. da (3, 11, 18, 21)

cosio risulta dotata di un più elevato valore predittivo per eventi cardiovascolari rispetto alla glicemia a digiuno (47).

Un secondo elemento a favore si basa sulla considerazione che un aumento della glicemia post-prandiale possa avere un effetto particolarmente nocivo sulla comparsa di complicanze cardiovascolari (47), concetto sostenuto dallo studio di prevenzione primaria STOP-NIDDM (48), ma non dallo studio di prevenzione secondaria HEART2D (49), aprendo così un ampio dibattito in seno alla comunità scientifica (50).

Un ultimo indizio a supporto si basa sul fatto che la presenza di iperglicemia acuta nel corso di un infarto acuto del miocardio (51) o in pazienti in terapia intensiva (52) risulta associata a una prognosi peggiore, sia nei pazienti diabetici sia nei non diabetici. Questi risultati sono corroborati anche dall'evidenza che un aumento acuto della glicemia è in grado di produrre disfunzione endoteliale e infiammazione (47).

Il concetto di variabilità del glucosio, anche tenendo in considerazione quanto riportato, è tuttavia un fenomeno più complesso perché introduce l'idea che più fluttuazioni della glicemia nello stesso individuo possano essere più pericolose di un'iperglicemia cronica stabile o di un semplice episodio di iperglicemia acuta.

Evidenze cliniche nel diabete

Le evidenze cliniche che sostengono il ruolo negativo della variabilità glicemica nello sviluppo delle complicanze del diabete sono numerose. Studi recenti, in cui sono stati utilizzati sensori in grado di rilevare in continuo la glicemia, hanno mostrato una grande fluttuazione dei valori di glucosio nei bambini con DMT1, anche in quelli con eccellenti valori di HbA_{1c}. Questo fatto solleva la possibilità che, oltre alla HbA_{1c}, la variabilità del glucosio possa avere un valore predittivo per lo sviluppo delle complicanze diabetiche (53). Un esame approfondito di questo concetto è stato condotto da Kilpatrick *et al.* (54); questi autori, analizzando la coorte dei pazienti del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), da un lato hanno rilevato come l'instabilità glicemica non sia un predittore di complicanze microvascolari (in particolare retinopatia) (54), mentre dall'altro hanno osservato come i valori medi giornalieri di glicemia, così come i valori di glucosio pre- e post-prandiali, siano predittori di malattie cardiovascolari (55). È interessante notare che gli stessi autori abbiano dimostrato come non solo l'instabilità dei valori di HbA_{1c} sia un predittore di complicanze

microvascolari (56), ma anche come la variabilità dei livelli di glucosio non sia coinvolta nel rischio a lungo termine di complicanze microvascolari nel DMT1 (57). La metodologia di questi studi, in particolare del primo (54), è stata ampiamente criticata (58); tuttavia, questi articoli mostrano che l'instabilità di alcuni indici di controllo glicemico potrebbe essere deleteria per lo sviluppo di complicanze nel DMT1.

In un recente studio eseguito su pazienti con DMT1 (59) sono state registrate l'insorgenza e la progressione di complicanze micro e macrovascolari e, come previsto, se n'è evidenziato un progressivo aumento col passare del tempo. In aggiunta alla HbA_{1c} è stata calcolata la SD da 70 auto-misurazioni effettuate nel corso di un periodo di 4 settimane. I risultati delle analisi hanno dimostrato che l'HbA_{1c} era un predittore indipendente di incidenza e prevalenza di nefropatia, ma anche la SD risultava essere un predittore di neuropatia periferica e di inconsapevolezza di ipoglicemia. Questi dati suggeriscono che la variabilità del glucosio può essere importante nello sviluppo di neuropatie periferiche nei pazienti con DMT1 e che il sistema nervoso può essere particolarmente vulnerabile alle fluttuazioni del glucosio (59).

Nel DMT2 i dati sono meno consistenti. Diversi anni fa Muggeo *et al.* (60) riportarono che in pazienti diabetici anziani la mortalità per tutte le cause e per malattie cardiovascolari (61) era associata principalmente alla variabilità/instabilità dei livelli glicemici a digiuno, piuttosto che ai suoi valori assoluti. Un'ulteriore prova è fornita dal fatto che in soggetti con alterata tolleranza al glucosio il picco di glucosio, cioè la differenza assoluta tra il livello basale e il livello massimo raggiunto dal glucosio durante il test glicemico, è un forte predittore dello spessore dell'intima-media (IMT), un indicatore di disfunzione endoteliale (62). Un altro studio condotto in pazienti con DMT2 arriva a simili conclusioni, anche se in questo caso il picco di glucosio è stato definito come la differenza assoluta tra i livelli di glucosio pre-pasto e le concentrazioni massime raggiunte durante il pasto (63).

Evidenze cliniche in ambito di terapia intensiva

Vari studi suggeriscono che la variabilità del glucosio giochi un ruolo critico come fattore di rischio indipendente di peggioramento della prognosi, anche in contesti clinici diversi dal diabete. È stata per esempio riportata una significativa associazione tra iperglicemia e aumento della morbilità e mortalità in pazienti adul-

ti sia diabetici sia non diabetici nelle unità di terapia intensiva (52). In un primo studio, in una coorte di 7000 pazienti in condizioni critiche (64) la SD è risultata statisticamente più elevata nei non sopravvissuti rispetto ai sopravvissuti, dimostrando che la variabilità della concentrazione del glucosio nel sangue è un predittore significativo e indipendente di terapia intensiva e di mortalità ospedaliera (64).

Questi dati sono stati recentemente confermati in una revisione retrospettiva di un'ampia coorte di pazienti valutati in modo prospettico, rappresentata da 3552 pazienti ricoverati in condizioni critiche tra il 1999 e il 2007, evidenziando come la crescente variabilità glicemica costituisse un forte rischio indipendente di mortalità in questa eterogenea popolazione di pazienti critici (65).

Risultati simili sono disponibili per quanto riguarda la terapia intensiva pediatrica (PICU) dove, in diversi contesti clinici, emergeva come comune denominatore l'iperglicemia quale importante fattore prognostico negativo per la sopravvivenza e per la durata della permanenza dei piccoli pazienti in terapia intensiva (66–70). In alcuni di questi studi anche l'ipoglicemia e la variabilità glicemica sono risultate associate a una più prolungata ospedalizzazione e più elevata mortalità (70, 71). Peraltro, un recente studio ha confermato come nei pazienti in PICU il controllo delle concentrazioni di glucosio nel sangue intorno a un obiettivo di normoglicemia differenziato per età abbia migliorato l'*outcome* a breve termine dei pazienti in PICU (72).

Un ulteriore recente studio ha ribadito che la variabilità del glucosio è associata in modo indipendente alla mortalità ospedaliera in pazienti con infezioni nosocomiali, con un possibile contributo anche da parte delle ipoglicemie (73).

In effetti, diversi studi hanno suggerito questa possibilità. Nello studio NICE-SUGAR il controllo glicemico intensivo (obiettivo glicemico a 81–108 mg/dL) è risultato associato a una mortalità più elevata rispetto a un controllo glicemico meno stringente (obiettivo intorno a 180 mg/dL) in pazienti adulti in terapia intensiva. Poiché i casi di ipoglicemia grave (≤ 40 mg/dL) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo con controllo glicemico intensivo rispetto al gruppo di controllo tradizionale, la maggiore incidenza di ipoglicemia potrebbe spiegare la prognosi peggiore in questi pazienti (74).

Risultati più controversi circa il ruolo dell'ipoglicemia sono stati osservati in pazienti con infarto miocardico

acuto, dove l'ipoglicemia risultava associata a un aumento della mortalità nei casi in cui l'ipoglicemia si manifestava spontaneamente, ma non quando questa era indotta da terapia insulinica (75), suggerendo comunque che uno stretto controllo glicemico è utile in fase acuta (76), anche se l'ipoglicemia deve essere possibilmente evitata, ragione per la quale si stanno studiando specifici algoritmi per la terapia con insulina (77).

Dagli studi pubblicati appare chiaro che la variabilità del glucosio, soprattutto se accompagnata da grave ipoglicemia, potrebbe essere dannosa non solo per i pazienti diabetici, ma anche per i pazienti in ambiti di cura per condizioni critiche.

Evidenze in vitro e nell'animale

Per quanto riguarda le evidenze *in vitro*, numerosi studi hanno affrontato l'argomento della variabilità del glucosio. L'effetto deleterio delle fluttuazioni del glucosio è stato documentato sulle cellule mesangiali renali (78), sulle cellule tubulo-interstiziali renali (79), sulle cellule endoteliali (80) e sulle β -cellule pancreatiche (81). In particolare, le cellule mesangiali renali (78) e tubulo-interstiziali (79) in coltura esposte periodicamente a una elevata concentrazione di glucosio aumentano la produzione di matrice più delle stesse cellule coltivate alla stessa elevata concentrazione di glucosio totale, ma stabile. Un incremento della morte cellulare per apoptosi è stato osservato nelle β -cellule (81) e nelle cellule endoteliali (80) in risposta alle fluttuazioni glicemiche rispetto alla coltura in condizioni di glucosio stabilmente elevato. È interessante notare che nei fibroblasti corticali renali umani (82) l'aumentata espressione di marcatori di fibrogenesi dipende dai "picchi" di glucosio, ma è indipendente dalla quantità totale di glucosio alla quale le cellule sono state esposte. 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 (83). L'evidenza indica che lo stesso fenomeno sia alla base del meccanismo di danno provocato dal glucosio oscillante, determinando un danno maggiore rispetto a quello causato dal glucosio costantemente elevato (84–87).

Anche esperimenti sugli animali supportano l'ipotesi di un effetto deleterio delle fluttuazioni del glucosio. Recentemente Azuma *et al.* hanno stabilito un metodo che consente l'osservazione dell'intera superficie dell'endotelio di una aorta di ratto e la quantificazione del numero di monociti adesi, un marker di infiammazione

vascolare (88). Questi autori hanno dimostrato che la fluttuazione ripetitiva di iperglicemia determina un significativo aumento nell'adesione dei monociti all'endotelio rispetto a una condizione di iperglicemia perdurante (89). Inoltre, per valutare il ruolo delle fluttuazioni del glucosio sull'aterogenesi gli stessi autori hanno usato topi selezionati per aterogenicità e li hanno nutriti con maltosio due volte al giorno per simulare un modello con picchi ripetitivi di glucosio (90). Le fluttuazioni nelle concentrazioni di glucosio nel sangue hanno causato un'accelerazione nell'adesione dei macrofagi alle cellule endoteliali e la formazione di lesioni fibrotiche arteriosclerotiche. Lo stesso gruppo è stato anche in grado di mostrare che la riduzione di questo effetto "altalena" del glucosio è accompagnata da una significativa diminuzione dell'adesione dei monociti all'endotelio (91, 92).

Variabilità glicemica e stress ossidativo nell'uomo

Tutti i dati di laboratorio di cui sopra sono conformi con i dati clinici. In particolare, in soggetti normali le fluttuazioni ripetute della glicemia sono in grado di produrre un aumento dei livelli circolanti di citochine infiammatorie rispetto all'effetto del glucosio elevato ma stabile e sono capaci di determinare la disfunzione endoteliale sia in soggetti normali sia in pazienti con DMT2 (93); peraltro, questo fenomeno risulta inibito dall'impiego di un antiossidante (93). Coerente con l'ipotesi 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 (94) (che si accompagna alla comparsa di disfunzione endoteliale) (95, 96), ma anche di un aumento dello spessore intimale carotideo e della funzione ventricolare (96). Interessante è anche la possibilità che l'insulina, per la sua azione antiossidante, possa condizionare la generazione di stress ossidativo e quindi mascherare la correlazione tra variabilità glicemica e indici di stress ossidativo (97).

Tuttavia, non è stato possibile dimostrare lo stesso risultato nel DMT1 (98). Anche se la generazione di stress ossidativo sembra giocare un ruolo chiave in tutti i fenomeni sopra riportati, il preciso meccanismo attraverso il quale il glucosio oscillante può essere più deleterio rispetto al glucosio costantemente elevato non è completamente definito. Anche se ulteriori studi sono certamente giustificati, questi sarebbero molto difficili da realizzare negli esseri umani. Una possibile spiegazione è che in condizioni di glucosio oscillante le

cellule non siano in grado di aumentare in modo sufficientemente efficace le loro difese antiossidanti (99), una condizione che, è stato suggerito, potrebbe favorire lo sviluppo delle complicanze del diabete (100, 101). A questo proposito, uno studio recente ha dimostrato che in soggetti normali vari geni coinvolti nella detossificazione dei radicali liberi risultavano *down-regolati* durante una fase di iperglicemia acuta (102).

Infine, un cenno importante è la possibilità emergente che la variabilità glicemica possa influenzare la comparsa della "memoria metabolica" nelle cellule vascolari (103, 104).

Considerazioni cliniche complessive

Le prove che si stanno accumulando indicano che ampie fluttuazioni della glicemia, specie se accompagnate da ipoglicemia, possano avere un effetto deleterio non solo sull'insorgenza e sulla progressione delle complicanze diabetiche, ma anche in condizioni cliniche diverse dal diabete trattate nelle unità di terapia intensiva.

L'ipotesi che il mantenimento di uno stretto controllo della glicemia sia rilevante in ogni ambito clinico è, a nostro avviso, sottolineata dall'evidenza recente che nelle persone con normale tolleranza al glucosio la glicemia sia tenuta in un intervallo ristretto compreso tra 3,8–7,7 mmol/L (68,4–138,6 mg/dL) (100). In termini quasi evoluzionistici si può sostenere che se il corpo umano consuma tante energie per mantenere il livello di glicemia nel sangue entro un intervallo tanto ristretto, forse è perché in caso contrario gli effetti sarebbero deleteri. Tradotta in termini clinici, questa considerazione suggerisce di perseguire la normoglicemia non solo nel diabete, ma in tutti i contesti clinici nei quali la glicemia tende a salire. Al tempo stesso, però, occorre cautela nella terapia, soprattutto con insulina, per evitare eccessive fluttuazioni e rischio di ipoglicemia, ragion per cui, in particolare nelle unità di terapia intensiva, è bene rispettare il principio *primum non nocere* e cercare di mantenere valori di glicemia stabili anche se al di sopra di quelli strettamente fisiologici (105).

La riduzione della variabilità glicemica come obiettivo terapeutico

Il principale scopo della terapia anti-diabete è quello di ottenere il miglior controllo metabolico possibile al fine

di evitare non solo gli squilibri metabolici legati al diabete stesso, ma anche l'insorgenza delle complicanze. Nell'ambito dei vari parametri necessari per valutare l'efficacia terapeutica di un determinato antidiabetico orale o dell'insulina, in aggiunta ai parametri più comunemente impiegati, quali la glicemia a digiuno e post-prandiale e l'HbA_{1c}, vi è anche la variabilità glicemica. L'attenzione sulla variabilità glicemica deriva dalle evidenze menzionate circa i suoi effetti sullo stress ossidativo e, attraverso questo, sulle complicanze croniche della malattia. Il controllo delle fluttuazioni glicemiche è stato infatti oggetto di alcuni studi di intervento nei quali si poneva come obiettivo una loro attenuazione.

Il primo strumento terapeutico sul quale intervenire per ridurre la variabilità glicemica è la dieta. Infatti, un elevato contenuto di fibre, in grado di ridurre l'assorbimento di glucidi al pari dell'assunzione preferenziale di carboidrati a basso indice glicemico, rappresenta uno strumento funzionale per il controllo delle variazioni glicemiche (106). Tuttavia, sebbene sia nota la capacità di tali accorgimenti dietetici nel contenere i picchi glicemici post-prandiali, la letteratura è in realtà relativamente povera di studi condotti sul tema specifico degli effetti delle varie diete sulla variabilità glicemica (107).

Sicuramente più consistenti sono i dati riguardanti gli effetti dei farmaci antidiabete, a partire dall'acarbose. Infatti, McCulloch *et al.* (108) hanno mostrato che la somministrazione di acarbose si associa a una significativa riduzione delle escursioni glicemiche, misurate come MAGE e glicemie medie, nei pazienti affetti da DMT1, risultato poi confermato molto più recentemente anche in pazienti con DMT2 (109, 110). Lo stesso acarbose, se associato a glibenclamide, ha dimostrato di migliorare non solo i picchi glicemici post-prandiali, ma anche le escursioni glicemiche nei confronti della terapia con sola glibenclamide (111). Simili risultati, con significativi miglioramenti della variabilità glicemica misurata come MAGE, glicemia media e MODD, sono stati ottenuti anche con la terapia combinata di glipizide e acarbose rispetto a glipizide in monoterapia (112).

Una classe di farmaci antidiabetici orali che per caratteristiche farmacologiche appare come particolarmente indicata a ridurre la variabilità glicemica è quella degli inibitori dell'enzima dipeptidil-peptidasi (DPP)-IV, responsabile della inattivazione dell'ormone insulinotropo *glucagon-like peptide* (GLP)-1 (113). Questo gruppo di farmaci, che di recente si è reso disponibile

per impiego clinico, favorisce la secrezione insulinica attraverso un incremento dei livelli circolanti di GLP-1, il quale stimola la β -cellula mediante un recettore diverso da quello delle sulfoniluree e delle glinidi. I DPP-IV inibitori hanno una durata d'azione medio-lunga (12–24 ore) e sono in grado di promuovere una riduzione significativa sia della glicemia a digiuno sia di quella post-prandiale, con un effetto riduttivo netto sulla HbA_{1c} nell'ordine di 0,5–1,0% (114). Tale effetto è ulteriormente amplificato nel caso in cui i DPP-IV inibitori vengano utilizzati in *add-on*, cioè in aggiunta alla metformina (115). Un ulteriore vantaggio terapeutico dimostrato dagli inibitori di DPP-IV è rappresentato da un rischio molto basso di ipoglicemia, derivante dalla proprietà di questi farmaci di stimolare la secrezione di insulina in modo glucosio-dipendente, cioè proporzionale alla concentrazione di glucosio, con effetto quasi nullo in condizioni di normoglicemia (116, 117). Inoltre, i DPP-IV inibitori sono stati capaci di correggere la funzione della α -cellula e di ridurre l'eccesso di glucagone associato al DMT2 (118). Queste caratteristiche farmacologiche, unitamente a un rischio molto basso di effetti indesiderati associati, indicano nei DPP-IV inibitori i candidati ideali per contenere le escursioni glicemiche nei pazienti con DMT2.

Al momento, il solo studio pubblicato che investiga le fluttuazioni glicemiche in corso di terapia con DPP-IV inibitori riporta il confronto tra vildagliptin e sitagliptin in aggiunta a metformina in pazienti con DMT2 sottoposti a monitoraggio continuo della glicemia nell'arco delle 24 ore (119). In tale studio viene dimostrato come la somministrazione di vildagliptin (50 mg due volte al giorno) confrontata con quella di sitagliptin (100 mg /die in unica somministrazione giornaliera) per un periodo di 90 giorni, a parità di effetto su glicemia a digiuno, glicemia post-prandiale e HbA_{1c}, sia stata in grado di ridurre significativamente le escursioni glicemiche misurate come MAGE. Tale risultato è spiegato da un più prolungato effetto inibitorio di vildagliptin sul DPP-IV, testimoniato da concentrazioni circolanti di GLP-1 più elevate rispetto a quelle osservate in corso di terapia con sitagliptin. Il maggior effetto inibitorio sul DPP-IV da parte di vildagliptin rispetto a sitagliptin è da giustificarsi con un diverso meccanismo inibitorio del farmaco sull'enzima. Infatti, vildagliptin agisce nei confronti di DPP-IV come inibitore del substrato, mentre sitagliptin agisce come inibitore competitivo (114, 120, 121). Tali differenti meccanismi farmacologici fanno sì che il tempo di dissociazione tra vildagliptin e

DPP-IV sia più lungo di quello che intercorre tra sitagliptin e DPP-IV, con un conseguente beneficio terapeutico. A tale risultato si aggiunge poi che vildagliptin mostra un più marcato effetto inibitorio sul glucagone, effetto che ovviamente rappresenta un valore aggiunto in termini di controllo metabolico. Questo studio dimostra che vildagliptin è un farmaco efficace sulla riduzione non solo della glicemia a digiuno e post-prandiale e quindi sull'HbA_{1c}, ma anche (e non ultimo) sulle fluttuazioni glicemiche (119).

Anche gli analoghi del GLP-1, somministrabili per iniezione sottocute (exenatide e liraglutide), hanno mostrato di essere farmaci validi e sicuri nella terapia del DMT2 (122). Inoltre, in virtù del loro effetto incretino-mimetico, questi composti hanno tutte le caratteristiche per risultare efficaci anche nella riduzione della variabilità glicemica. Tuttavia, al momento esistono soltanto alcuni studi preliminari su questo specifico argomento, peraltro incoraggianti, circa gli effetti degli analoghi del GLP-1 sulla variabilità glicemica (123, 124).

Per quanto riguarda infine la terapia con insulina, la rivoluzione degli analoghi, sia ad azione rapida sia ad azione ritardata, ha avuto un riscontro positivo anche in termini di miglior controllo della variabilità glicemica. Infatti, a partire dai primi trial clinici di fase III, l'impiego di lispro si è dimostrato valido nel contenere i picchi post-prandiali e ridurre gli episodi di ipoglicemia sia nel DMT1 (125) sia nel DMT2 (126). Risultati simili sono stati successivamente ottenuti anche con l'analogo aspart (127, 128). Per quanto riguarda gli analoghi lenti, glargine ha dimostrato di essere efficace nel ridurre la variabilità glicemica rispetto all'insulina NPH nel DMT1 (129). Parimenti, la valutazione della variabilità glicemica nel DMT1 negli studi di confronto tra il trattamento insulinico mediante microinfusore ha dimostrato la superiorità di quest'ultimo rispetto alla terapia classica multi-iniettiva (130, 131). Inoltre, nell'ambito della terapia insulinica con microinfusori nel DMT1, il confronto tra gli analoghi lispro e aspart ha mostrato effetti sovrapponibili in termini di variabilità glicemica complessiva, con un vantaggio in termini di maggiore stabilità della glicemia post-prandiale a favore di aspart (132). Anche l'analogo ultralento degludec, non ancora disponibile per uso clinico ma in fase avanzata di sperimentazione, si pone come obiettivo, tra gli altri, quello di ridurre la variabilità glicemica in virtù di una minore variabilità farmacodinamica. I risultati fino a questo momento pub-

blicati dimostrano come degludec sia in grado di diminuire la frequenza delle ipoglicemie nel DMT1 (133) e le oscillazioni glicemiche post-prandiali nel DMT2 (134), lasciando intravedere una potenziale efficacia nel controllo della variabilità glicemica.

Infine, lo straordinario sviluppo delle nuove tecnologie applicate all'educazione, al monitoraggio e alla terapia del diabete, soprattutto del DMT1, consentono di individuare la variabilità glicemica tra gli obiettivi più ambiziosi del miglioramento del trattamento complessivo della malattia. Pur trattandosi di una materia completamente nuova, vi sono esempi di studi recenti con risultati molto incoraggianti sull'impiego del sensore del glucosio integrato con la funzione di infusione di insulina da parte dei microinfusori (135), del calcolatore del bolo di insulina (136, 137) e della telemedicina (138), che lasciano intravedere come nel prossimo futuro la variabilità glicemica rappresenterà un banco di prova di primaria importanza per la validazione di tutte le nuove terapie del diabete. Peraltro, anche nel DMT2, la messa a punto di schemi di auto-controllo glicemico cosiddetto strutturato, cioè funzionale alla traduzione dei valori di glicemia in azioni terapeutiche farmacologiche e non, si è dimostrata in grado di ridurre significativamente le fluttuazioni dei valori glicemici giornalieri in un arco temporale di un anno (139).

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. Quello della variabilità glicemica è un fenomeno fisiologico che in presenza di diabete tende ad amplificarsi, 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 alla eccessiva variabilità glicemica.

La definizione di variabilità glicemica rimane comunque difficile, soprattutto in relazione alla difficoltà e mancanza di consenso sulle modalità per misurarla. L'elemento fisiopatologico alla base dell'importanza della variabilità glicemica è la correlazione con

lo stress ossidativo, a sua volta fattore di rischio rilevante per lo sviluppo delle complicanze vascolari del diabete.

Ne consegue, come facile previsione, che sulla variabilità glicemica si focalizzeranno le future terapie, mirate a una sempre maggiore efficacia nel controllo delle alterazioni metaboliche del diabete e nella prevenzione delle complicanze associate.

Bibliografia

1. Froy O. Metabolism and circadian rhythms: Implications for obesity. *Endocr Rev* 31: 1–24, 2010.
2. Green CB, Takahashi JS, Bass J. The meter of metabolism. *Cell* 134: 728–742, 2008.
3. Hirota T, Fukada Y. Resetting mechanism of central and peripheral circadian clocks in mammals. *Zool Sci* 21: 359–368, 2004.
4. Konsaka A, Bass J. A sense of time: How molecular clocks organize metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 18: 4–11, 2007.
5. Broberger C. Brain regulation of food intake and appetite: Molecules and networks. *J Intern Med* 258: 301–327, 2005.
6. Buijs RM, Kreier F. The metabolic syndrome: A brain disease? *J Neuroendocrinol* 18: 715–716, 2006.
7. Staels B. When the Clock stops ticking, metabolic syndrome explodes. *Nat Med* 12: 54–55, 2006.
8. Velasco A, Huerta I, Marin B. Plasma corticosterone, motor activity and metabolic circadian patterns in streptozotocin-induced diabetic rats. *Chronobiol Int* 5: 127–135, 1988.
9. Oster MH, Castonguay TW, Keen CL, et al. Circadian rhythm of corticosterone in diabetic rats. *Life Sci* 43: 1643–1645, 1988.
10. Shimomura Y, Takahashi M, Shimizu H, et al. Abnormal feeding behavior and insulin replacement in STZ-induced diabetic rats. *Physiol Behav* 47: 731–734, 1990.
11. Van Cauter E, Polonsky KS, Scheen AJ. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr Rev* 18: 716–738, 1997.
12. Spallone V, Bernardi L, Ricordi L, et al. Relationship between the circadian rhythms of blood pressure and sympathovagal balance in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 42: 1745–1752, 1993.
13. Boden G, Chen X, Polansky M. Disruption of circadian insulin secretion is associated with reduced glucose uptake in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 48: 2182–2188, 1999.
14. Wang C, Lv L, Yang Y, et al. Glucose fluctuations in subjects with normal glucose tolerance, impaired glucose regulation and newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2011 Aug 19. doi: 10.1111/j. 1365. [Epub ahead of print]
15. Muggeo M, Zoppini G, Bonora E, et al. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 23: 45–50, 2000.
16. Siegelae SE, Kerr L, Jacober SJ, et al. A decrease in glucose variability does not reduce cardiovascular event rates in type 2 diabetic patients after acute myocardial infarction: A reanalysis of the HEART2D study. *Diabetes Care* 34: 855–857, 2011.
17. Monnier L, Colette C. Glycemic variability: Can we bridge the divide between controversies? *Diabetes Care* 34: 1058–1059, 2011.
18. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: Lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 813–819, 2006.
19. Waden J, Forsblom C, Thorn LM, et al. Finnish Diabetic Nephropathy Study Group: A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 58: 2649–2655, 2009.
20. The 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* 353: 2643–2653, 2005.
21. El-Kebbi IM, Ziemer DC, Cook CB, et al. Utility of casual postprandial glucose levels in type 2 diabetes management. *Diabetes Care* 27: 335–339, 2004.
22. Rodbard D. New and improved methods to characterize glycemic variability using continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 11: 551–565, 2009.
23. 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.
24. Standl E, Schnell O, Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and glycemic variability. Should we care? *Diabetes Care (Suppl 2)*: S120–S127, 2011.
25. Kilpatrick ES. Arguments for and against the role of glucose variability in the development of diabetes complications. *J Diabetes Sci Technol* 3: 649–655, 2009.
26. Rodbard D. Glycemic variability: Measurement and utility in clinical medicine and research - one viewpoint. *Diabetes Technol Ther* 13: 1–4, 2011.
27. Monnier L, Mas E, Ginot C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 295: 1681–1687, 2006.
28. Kuenen JC, Borg R, Kuik DJ, et al. Does glucose variability influence the relationship between mean plasma glucose and HbA1c levels in type 1 and type 2 diabetic patients? *Diabetes Care* 34: 1843–1847, 2011.
29. Hirsch IB, Parking CG. Is A1c the best measure of glycemic control? *Business Briefing: US Endocrine Review* 1–5, 2005.
30. Wójcicki JM. “J”-index: A new proposition of the assessment of current glucose control in diabetic patients. *Horm Metab Res* 27: 41–42, 1995.
31. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, et al. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 19: 644–655, 1970.
32. McDonnell CM, Donath SM, Vidmar SI, et al. A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation. *Diabetes Technol Ther* 7: 253–263, 2005.
33. Kovatchev BP, Clarke WL, Breton M, et al. Quantifying temporal glucose variability in diabetes via continuous glucose monitoring: mathematical methods and clinical application. *Diabetes Technol Ther* 7: 849–862, 2005.

34. Kovatchev BP, Cox DJ, Kumar A, et al. Algorithmic evaluation of metabolic control and risk of severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes using self-monitoring blood glucose data. *Diabetes Technol Ther* 5: 817-828, 2003.
35. Kovatchev BP, Otto E, Cox D, et al. Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes. *Diabetes Care* 29: 2433-2438, 2006.
36. Service FJ, Nelson RL. Characteristics of glycemic stability. *Diabetes Care* 3: 58-62, 1980.
37. Schlichtkrull J, Munck O, Jersild M. The M-value, an index of blood sugar control in diabetics. *Acta Med Scand* 177: 95-102, 1965.
38. Mirouze J, Sathinger AC, Sany, et al. Insulin efficiency coefficient. M coefficient of Schlichtkrull corrected and simplified by the continuous blood glucose recording technique. *Diabetes* 11: 267-273, 1963.
39. 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.
40. Ryan EA, Shandro T, Green K, et al. Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. *Diabetes* 53: 955-962, 2004.
41. Hill R, Hindmarsh PC, Stevens RJ, et al. A method for assessing quality of control from glucose profiles. *Diabet Med* 24: 753-758, 2007.
42. Rodbard D. Interpretation of continuous glucose monitoring data: glycemic variability and quality of glycemic. *Diabetes Technol Ther*: S55-S67, 2009.
43. 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* 329: 977-986, 1993.
44. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, 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* 353: 2643-2653, 2005.
45. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Ten year follow-up of intensive glucose control in Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1565-1576, 2008.
46. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: A hemoglobin A1c independent risk factor for diabetic complications. *J Am Med Assoc* 295: 1707-1782, 2006.
47. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: Is it time to treat? *Diabetes* 54: 1-7, 2005.
48. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. 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.
49. 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* 32: 381-386, 2009.
50. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and cardiovascular disease: Is the HEART2D study the answer? *Diabetes Care* 32: 521-522, 2009.
51. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. 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.
52. 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.
53. Salardi S, Zucchini S, Santoni R, et al. The glucose area under the profiles obtained with continuous glucose monitoring system relationships with HbA1c in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 25: 1840-1844, 2002.
54. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 29: 1486-1490, 2006.
55. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Mean blood glucose compared with HbA1c in the prediction of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 51: 365-371, 2008.
56. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A1c variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: Data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 31: 2198-2202, 2008.
57. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the long-term risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 32: 1901-1903, 2009.
58. Monnier L, Colette C, Leiter L, et al. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 30: 185-186, 2007.
59. Bragd J, Adamson U, Bäcklund LB, et al. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? *Diabetes Metab* 34: 612-616, 2008.
60. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, et al. Long-term instability of fasting plasma glucose predicts mortality in elderly NIDDM patients: The Verona Diabetes Study. *Diabetologia* 38: 672-679, 1995.
61. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, et al. Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus: The Verona Diabetes Study. *Circulation* 96: 1750-1754, 1997.
62. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, et al. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care* 23: 1830-1834, 2000.
63. Esposito K, Ciotola M, Carleo 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.
64. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 105: 244-252, 2006.
65. Krinsley JS. Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 36: 3008-3013, 2008.
66. Cochran A, Scaife ER, Hansen KW, et al. Hyperglycemia and outcomes from pediatric traumatic brain injury. *J Trauma* 55: 1035-1038, 2003.
67. Hall NJ, Peters M, Eaton S, et al. Hyperglycemia is associated with increased morbidity and mortality rates in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 39: 898-901, 2004.

68. Srinivasan V, Spinella PC, Drott HR, et al. Association of timing, duration, and intensity of hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 5: 329-336, 2004.
69. Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr* 146: 30-34, 2005.
70. Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, et al. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics* 118: 173-179, 2006.
71. Hirshberg E, Larsen G, Van Duker H. Alterations in glucose homeostasis in the pediatric intensive care unit: Hyperglycemia and glucose variability are associated with increased mortality and morbidity. *Pediatr Crit Care Med* 9: 361-366, 2008.
72. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, et al. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: A prospective, randomised controlled study. *Lancet*: 373: 547-556, 2009.
73. Ali NA, O'Brien JM Jr, Dungan K, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med* 36: 2316-2321, 2008.
74. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al; NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360: 1283-1297, 2009.
75. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 301: 1556-1564, 2009.
76. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, et al. Glucose normalization and outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 169: 438-446, 2009.
77. Nerenberg KA, Goyal A, Xavier D, et al. Piloting a novel algorithm for glucose control in the coronary care unit: The RECREATE (REsearching Coronary REDuction by Appropriately Targeting Euglycemia) trial. *Diabetes Care* 35: 19-24, 2012.
78. Takeuchi A, Throckmorton DC, Brogden AP, et al. Periodic high extracellular glucose enhances production of collagens III and IV by mesangial cells. *Am J Physiol* 268: F13-F19, 1995.
79. 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.
80. Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, et al. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281: E924-E930, 2001.
81. Del Guerra S, Grupillo M, Masini M, et al. Gliclazide protects human islet beta-cells from apoptosis induced by intermittent high glucose. *Diabetes Metab Res Rev* 23: 234-238, 2007.
82. Polhill TS, Saad S, Poronnik P, et al. Short-term peaks in glucose promote renal fibrogenesis independently of total glucose exposure. *Am J Physiol Renal Physiol* 287: F268-F273, 2004.
83. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 404: 787-790, 2000.
84. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, et al. 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* 52: 2795-2804, 2003.
85. Piconi L, Quagliaro L, Da Ros R, et al. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: The role of poly-(ADP-ribose) polymerase. *J Thromb Haemost* 2: 1453-1459, 2004.
86. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, et al. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression in human umbilical vein endothelial cells in culture: The distinct role of protein kinase C and mitochondrial superoxide production. *Atherosclerosis* 183: 259-267, 2005.
87. Piconi L, Quagliaro L, Assaloni R, et al. Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction. *Diabetes Metab Res Rev* 22: 198-203, 2006.
88. Azuma K, Watada H, Niihashi M, et al. A new En face method is useful to quantitate endothelial damage in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 309: 384-390, 2003.
89. Azuma K, Kawamori R, Toyofuku Y, 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.
90. Mita T, Otsuka A, Azuma K, et al. Swings in blood glucose levels accelerate atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun* 358: 679-685, 2007.
91. Azuma K, Toyofuku Y, Iesaki T, et al. Acarbose, an α -glucosidase inhibitor, improves endothelial dysfunction in Goto-Kakizaki rats exhibiting repetitive blood glucose fluctuation. *Biochem Biophys Res Commun* 345: 688-693, 2006.
92. Tanaka A, Azuma K, Toyofuku Y, et al. Insulin and nateglinide reduce monocyte adhesion to endothelial cells in Goto-Kakizaki rats exhibiting repetitive blood glucose fluctuation. *Biochem Biophys Res Commun* 350: 195-201, 2006.
93. Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: Role of oxidative stress. *Circulation* 106: 2067-2072, 2002.
94. Monnier L, Mas E, Ginot C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 295: 1681-1687, 2006.
95. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, 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: 1349-1354, 2008.
96. Di Flaviani A, Picconi F, Di Stefano P, et al. Impact of glycemic and blood pressure variability on surrogate measures of cardiovascular outcomes in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 34: 1605-1609, 2011.
97. Monnier L, Colette C, Mas E, et al. Regulation of oxidative stress by glycaemic control: Evidence for an independent inhibitory effect of insulin therapy. *Diabetologia* 53: 562-571, 2010.
98. Wentholt IM, Kulik W, Michels RP, et al. Glucose fluctuations and activation of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 51: 183-190, 2008.
99. Ihnat MA, Kaltreider RC, Thorpe JE, et al. Attenuated superoxide dismutase induction in retinal cells in response to intermittent high versus continuous high glucose. *Am J Biochem Biotech* 3: 16-23, 2007.
100. Ceriello A, Morocutti A, Mercuri F, et al. Defective intracellular

- antioxidant enzyme production in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes* 49: 2170–2177, 2000.
101. Hodgkinson AD, Bartlett T, Oates PJ, et al. The response of antioxidant genes to hyperglycemia is abnormal in patients with type 1 diabetes and diabetic nephropathy. *Diabetes* 52: 846–851, 2003.
102. Meugnier E, Faraj M, Rome S, et al. Acute hyperglycemia induces a global down-regulation of gene expression in adipose tissue and skeletal muscle of healthy subjects. *Diabetes* 56: 992–999, 2007.
103. Schisano B, Tripathi G, McGee K, et al. Glucose oscillations, more than constant high glucose, induce p53 activation and a metabolic memory in human endothelial cells. *Diabetologia* 54: 1219–1226, 2011.
104. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. The "metabolic memory": Is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab* 94: 410–415, 2009.
105. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 54: 449–561, 2006.
106. De Natale C, Annuzzi G, Bozzetto L, et al. Effects of a plant-based high-carbohydrate/high-fiber diet versus high-monounsaturated fat/low-carbohydrate diet on postprandial lipids in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 32: 2168–2173, 2009.
107. Riccardi G, Rivellese AA. Effects of dietary fiber and carbohydrate on glucose and lipoprotein metabolism in diabetic patients. *Diabetes Care* 14: 1115–1125, 1991.
108. McCulloch DK, Kurtz AB, Tattersall RB. A new approach to the treatment of nocturnal hypoglycaemia using alpha glucosidase inhibition. *Diabetes Care* 6: 483–487, 1983.
109. Shimbakuro M, Higa N, Chinen I, et al. Effects of a single administration of acarbose on post-prandial glucose excursion and endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients: A randomized cross-over study. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 837–842, 2006.
110. Su JB, Wang XQ, Chen JF, et al. Glycemic variability in insulin treated type 2 diabetes with well-controlled hemoglobin A1c and its response to further treatment with acarbose. *Chin Med J* 124: 144–147, 2011.
111. Rosak C, Haupt E, Walter T, et al. The effect of combination treatment with acarbose and glibenclamide on post-prandial glucose and insulin profile. Additive blood glucose lowering effect and decreased hypoglycaemia. *Diabetes Nutrition Metab* 15: 143–151, 2002.
112. Bao YQ, Zhou M, Cheng YJ, et al. Glipizide controlled release tablets, with or without acarbose, improve glycaemic variability in new diagnosed type 2 diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 37: 564–568, 2010.
113. 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.
114. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: A comparative review. *Diabetes Obes Metab* 13: 7–18, 2011.
115. 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.
116. 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.
117. Matthews DR, Dejager S, Ahren B, 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: 780–789, 2010.
118. Ahrén B, Foley JE, Ferrannini E, et al. 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: 730–732, 2010.
119. Marfella R, Barbieri M, Grella R, et al. Effects of vildagliptin twice daily vs sitagliptin once daily on 24-hours acute glucose fluctuations. *J Diabetes Complications* 24: 79–83, 2010.
120. Potashman MH, Duggan ME. Covalent modifiers: An orthogonal approach to drug design. *J Med Chem* 52: 1231–1246, 2009.
121. Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Similarities and differences. *Drugs* 71: 1441–1467, 2011.
122. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, et al. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 10: CD006423, 2011.
123. Mori Y, Taniguchi Y, Sezaki K. Liraglutide narrows the range of circadian glycemic variations in Japanese type 2 diabetes patients and nearly flattens these variations in drug-naïve type 2 diabetes patients: A continuous glucose monitoring-based study. *Diabetes Technol Ther* 13: 1139–1144, 2011.
124. Irace C, Fiorentino R, Carallo C, et al. Exenatide improves glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 13: 1261–1263, 2011.
125. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA, et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes* 46: 265–270, 1997.
126. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Keohane P, et al. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Arch Intern Med* 157: 1249–1255, 1997.
127. Lindholm A, McEwen J, Riis AP. Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart. A randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22: 801–805, 1999.
128. Perriello G, Pampanelli S, Porcellati F, et al. Insulin aspart improves meal time glycaemic control in patients with Type 2 diabetes: A randomized, stratified, double-blind and cross-over trial. *Diabet Med* 22: 606–611, 2005.
129. Bolli GB, Songini M, Trovati M, et al. Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs NPH basal insulin in subjects with Type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 19: 571–579, 2009.
130. Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, et al. Effect of continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily insulin injection with glargine as basal insulin: An open parallel long-term study. *Diabetes Nutr Metab* 17: 84–89, 2004.
131. Bruttomesso D, Crazzolaro D, Maran A, et al. In type 1 diabetic patients with good glycaemic control, blood glucose variability

- is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with insulin glargine. *Diabet Med* 25: 326–332, 2008.
132. Di Bartolo P, Pellicano F, Scaramuzza A, et al. Better postprandial glucose stability during continuous subcutaneous infusion with insulin aspart compared with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 10: 495–498, 2008.
 133. Birkeland KI, Home PD, Wendisch U, et al. Insulin degludec in type 1 diabetes: A randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine. *Diabetes Care* 34: 661–665, 2011.
 134. Heise T, Tack CJ, Cuddihy R, et al. A new-generation ultra-long-acting basal insulin with a bolus boost compared with insulin glargine in insulin-naïve people with type 2 diabetes: A randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 34: 669–674, 2011.
 135. Slover RH, Welsh JB, Criego A, et al. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Pediatr Diabetes* 13: 6–11, 2012.
 136. Klupa T, Benbenek-Klupa T, Malecki M, et al. Clinical usefulness of a bolus calculator in maintaining normoglycaemia in active professional patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *J Int Med Res* 36: 1112–1116, 2008.
 137. Shashaj B, Busetto E, Sulli N. Benefits of a bolus calculator in pre- and postprandial glycaemic control and meal flexibility of paediatric patients using continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Diabet Med* 25: 1036–1042, 2008.
 138. Rossi MC, Nicolucci A, Pellegrini F, et al. Interactive diary for diabetes: A useful and easy-to-use new telemedicine system to support the decision-making process in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 11: 19–24, 2009.
 139. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: Results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care* 34: 262–267, 2011.

