

IPOGLICEMIA, MALATTIA CARDIO-VASCOLARE E MORTALITÀ NEL DIABETE

L'ipoglicemia è una delle complicanze più frequenti nei pazienti con diabete mellito (DM) trattati con insulina o farmaci insulino-secretagoghi e ha un impatto rilevante sulla qualità della vita, aumentando comorbidità e rischio di mortalità. L'interruzione anticipata dello studio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) per aumento della mortalità nei partecipanti trattati con obiettivi più stringenti, ha generato grande attenzione circa l'associazione tra ipoglicemia ed eventi cardio-vascolari (CV) fatali. Recentemente l'*International Hypoglycaemia Study Group* ha pubblicato un'esaustiva revisione su ipoglicemia, malattia CV e mortalità (1). Gli autori hanno analizzato l'epidemiologia, i possibili meccanismi fisiopatologici coinvolti nel danno CV e l'approccio terapeutico da adottare per limitare il rischio di ipoglicemia.

In uno studio inglese del 1979 (2), la mortalità per ipoglicemia nei pazienti con DM1 risultava del 4%, mentre, più recentemente, uno studio norvegese (3) ha stimato una frequenza dell'8% di decessi dovuti all'ipoglicemia in una popolazione di pazienti con DM1 di età < 56 anni. Studi randomizzati controllati e osservazionali su pazienti con DM1 e DM2 in trattamento con insulina o sulfaniluree hanno rilevato un **rischio di eventi CV e di mortalità da 1.5 a 6 volte maggiore nei soggetti con crisi ipoglicemiche**. È stata inoltre evidenziata un'**associazione direttamente proporzionale tra gravità delle ipoglicemie e malattia CV** (4).

Tuttavia, la natura osservazionale di molti studi e l'incapacità di segnalare tutti gli episodi di ipoglicemia, in particolare quelli meno severi o asintomatici, rendono **difficile confermare il rapporto di causalità** tra ipoglicemia ed eventi CV: resta, infatti, dibattuto se l'ipoglicemia sia da considerare un fattore di rischio per malattia CV (per attivazione diretta di risposte promuoventi la malattia CV) o un marcatore di rischio (cioè se si presenti in individui più fragili, con comorbidità e aumentato rischio intrinseco di mortalità).

Uno studio del 2018 (5) evidenzia inoltre come l'ipoglicemia contrasti i benefici di un controllo glicemico intensivo: la riduzione di HbA1c riduce significativamente il rischio di eventi CV solo quando sono utilizzati farmaci che non aumentano il rischio di ipoglicemia.

Riguardo ai **meccanismi**, l'ipoglicemia provoca cambiamenti acuti dei fattori della coagulazione e delle cellule di adesione, induce disfunzione endoteliale, rilascio di marcatori infiammatori e risposta pro-infiammatoria e pro-aterogena. Sebbene l'ipoglicemia possa, quindi, attivare numerosi meccanismi che potenzialmente conducono alla disfunzione endoteliale, una simile risposta in termini di rilascio di citochine e selectine si verifica anche in individui senza DM durante l'esercizio fisico, generalmente considerato cardio-protettivo. Questa apparente contraddizione potrebbe essere dovuta alla cronica iperglicemia del paziente diabetico, in cui la correzione dell'ipoglicemia provoca un *rebound* iperglicemico. La variabilità glicemica potrebbe, infatti, indurre un'addizionale risposta infiammatoria, come da alcune evidenze sperimentali su modelli murini (6).

Attualmente, molte evidenze scientifiche dimostrano che **l'ipoglicemia può causare disfunzioni cardiache e morte improvvisa**: esistono, infatti, forti evidenze che suggeriscono che l'ipoglicemia possa essere implicata nella morte improvvisa notturna di giovani con DM 1, con frequenza 10 volte maggiore rispetto alla popolazione senza DM. In questi casi la causa più probabile del decesso è da attribuire a eventi aritmici.

L'**ipoglicemia attiva il sistema simpato-adrenergico**, causando effetti emodinamici ed emoreologici. La stimolazione simpatica provoca rapido aumento di frequenza e gittata cardiache e caduta della pressione sistolica centrale. La potassiemia si riduce rapidamente, inducendo modificazioni elettro-fisiologiche ed elettro-cardiografiche, con anomalie di conduzione e ripolarizzazione cardiaca, tanto che spesso fibrillazione atriale, extra-sistolia ventricolare e tachicardia ventricolare sono state correlate a episodi ipoglicemici.

Studi sperimentali, con induzione di ipoglicemia in pazienti con DM1 e DM2, hanno mostrato che l'ipoglicemia causa ripolarizzazione cardiaca pro-aritmica, con allungamento del tratto QT. In un dettagliato studio (7) sugli effetti aritmici dell'ipoglicemia in una popolazione di soggetti con DM2 sottoposti a *clamp* ipoglicemico, è stato dimostrato che durante l'ipoglicemia - rispetto ai controlli - tali soggetti hanno frequenza cardiaca più alta e anomalie della ripolarizzazione più durature ed eterogenee.



Sebbene siano state studiate in dettaglio le risposte all'ipoglicemia non severa, sono ancora scarse le conoscenze sull'ipoglicemia severa e duratura (es. notturna). Non è chiaro se le condizioni pro-infiammatorie e la disfunzione endoteliale persistano dopo correzione dell'ipoglicemia. Mentre l'iperglicemia produce modifiche epigenetiche (la cosiddetta "memoria metabolica"), non è al momento accertato un analogo fenomeno in caso di ipoglicemia.

Non sappiamo se episodi di ipoglicemia recidivanti producano effetti cumulativi o diminutivi. In soggetti sani l'esposizione a due episodi consecutivi di ipoglicemia ha mostrato amplificazione della disfunzione endoteliale ma non aumento delle citochine pro-infiammatorie. In pazienti con DM1 e ipoglicemia asintomatica si è osservata una ridotta risposta infiammatoria all'ipoglicemia, verosimilmente per la ridotta risposta contro-regolatoria. Viceversa, un'esagerata risposta contro-regolatoria, in particolare di epinefrina e cortisolo, potrebbe spiegare perché i pazienti in scarso compenso glicemico possano essere a maggior rischio CV indotto dall'ipoglicemia, come osservato nello studio ACCORD.

Poco si conosce ancora circa la **differente vulnerabilità agli effetti CV dell'ipoglicemia iatrogena** in varie sottopopolazioni di pazienti, ad esempio in pazienti giovani con DM1 e in pazienti anziani con DM2 e aterosclerosi avanzata. Inoltre, non è noto quali fattori determinino suscettibilità all'aritmia cardiaca durante l'ipoglicemia.

Tutte queste questioni ancora irrisolte costituiscono il *focus* del progetto di ricerca "*Hypo-Resolve*", finanziato dalla *Innovative Medicines Initiative*, che intende promuovere una classificazione universale dell'ipoglicemia, comprenderne le conseguenze - in particolare sulla malattia CV - e misurare più accuratamente gli eventi ipoglicemici attraverso l'utilizzo del monitoraggio glicemico continuo (CGM).

In **conclusione**, le molte conseguenze negative dell'ipoglicemia e le sue ripercussioni sulla qualità della vita portano a **preferire farmaci a più basso rischio ipoglicemico** nei pazienti con DM2. Nei casi in cui la scelta ricada comunque sull'insulina o su farmaci insulino-secretagoghi, bisogna bilanciare accuratamente i potenziali benefici e rischi, **individualizzare gli obiettivi glicemici ed educare** il paziente e i suoi familiari al riconoscimento e alla gestione degli eventi ipoglicemici. In attesa di conoscere più approfonditamente i meccanismi coinvolti nel danno indotto dall'ipoglicemia e i fattori predisponenti alle aritmie, per mettere a punto terapie di precisione, è importante identificare i soggetti con ipoglicemia asintomatica, avvalendosi sia dei questionari messi a punto dall'*American Diabetes Association* o dall'*International Hypoglycaemia Study Group* che del CGM.

Bibliografia

1. International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2019, 7: 385-96](#).
2. Tunbridge WMG. Factors contributing to deaths of diabetics under fifty years of age. *Lancet* [1981, 318: 569-72](#).
3. Gagnum V, Stene LC, Jenssen TG, et al. Causes of death in childhood-onset type 1 diabetes: long-term follow-up. *Diabet Med* [2017, 34: 56-63](#).
4. Yeh JS, Sung SH, Huang HM, et al. Hypoglycemia and risk of vascular events and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol* [2016, 53: 377-92](#).
5. Huang CJ, Wang WT, Sung SH, et al. Blood glucose reduction by diabetic drugs with minimal hypoglycaemia risk for cardiovascular outcomes: evidence from meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* [2018, 20: 2131-9](#).
6. Reno CM, VanderWeele J, Bayles J, et al. Severe hypoglycemia-induced fatal cardiac arrhythmias are augmented by diabetes and attenuated by recurrent hypoglycemia. *Diabetes* [2017, 66: 3091-7](#).
7. Koivikko ML, Salmela PI, Airaksinen KE, et al. Effects of sustained insulin-induced hypoglycemia on cardiovascular autonomic regulation in type 1 diabetes. *Diabetes* [2005, 54: 744-50](#).