

POINT OF VIEW / PUNTO DI VISTA

## La memoria metabolica nel mondo reale: nuove prove

Legacy effects in the real world: new evidences

A. Ceriello<sup>1</sup>

<sup>1</sup> IRCCS MultiMedica, Milano.

Corresponding author: [antonio.ceriello@hotmail.it](mailto:antonio.ceriello@hotmail.it)

Nell'articolo di N. Laiteerapong et al. recentemente pubblicato su Diabetes Care<sup>(1)</sup> e ripreso in Diabetes Care online edizione italiana (<http://www.diabetescare.it/>) viene confermata l'esistenza di una "Memoria Metabolica" nelle persone con diabete, che impatta sullo sviluppo delle complicanze anche a distanza di anni.

Il termine "Memoria Metabolica" indica quel fenomeno per cui un controllo ottimale della glicemia dall'inizio della malattia impatta sul rischio di sviluppo delle complicanze anche a distanza di anni, anche di oltre trenta anni<sup>(2,3)</sup>.

I due studi chiave che hanno evidenziato l'esistenza di tale fenomeno sono l'EDIC per il diabete di tipo 1<sup>(4)</sup> e il follow-up dell'UKPDS per il diabete di tipo 2<sup>(5)</sup>. Come è noto lo studio DCCT<sup>(6)</sup> per il diabete di tipo 1 e lo studio UKPDS<sup>(7)</sup> per il diabete di tipo 2, hanno dimostrato l'efficacia di un controllo glicemico aggressivo nel prevenire le complicanze diabetiche. Alla conclusione di tali studi le persone con diabete che erano in un regime terapeutico meno aggressivo, visti i risultati, erano poste in un regime più intensivo e seguiti nel tempo.

In entrambi gli studi di follow-up (l'EDIC è il follow-up del DCCT) si evidenziava che anche a distanza di anni, coloro che sin dall'inizio avevano seguito un regime ipoglicemizzante aggressivo conservavano un vantaggio, in termini di una minore presenza di complicanze.

In questo senso, da una parte lo studio in oggetto conferma evidenze già note e valide sia per il diabete di tipo 1 che di tipo 2, ma aggiunge alcune informazioni assolutamente nuove, che sottolineano in modo molto forte la necessità di un ottimo controllo glicemico dall'inizio della malattia.

I punti chiave dello studio sono aver reclutato solo pazienti con diabete di tipo 2 alla diagnosi e di dimostrare che il controllo glicemico nel primo anno dalla diagnosi condiziona lo sviluppo delle complicanze sia micro che macrovascolari a distanza di dieci anni. Ulteriore merito dello studio è determinare che una HbA1c >6.5% (48 mmol/mol) nel primo anno dalla diagnosi condiziona comunque lo sviluppo di complicanze, indicando quindi la validità di tale cut-off come target glicemico, soprattutto in individui alla diagnosi e privi di complicanze.

Questo studio è la prova clinica di quanto dimostrato in passato da un altro studio nel quale veniva confrontata la possibilità di normalizzare la funzione endoteliale in pazienti con diabete di tipo 1<sup>(8)</sup>. Venivano confrontati tre gruppi di pazienti:



**Citation** A. Ceriello (2019) La memoria metabolica nel mondo reale: nuove prove. JAMD Vol. 22/1-2

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** March, 2019

**Published** June, 2019

**Copyright** © 2019 A. Ceriello. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding** The Authors received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Authors declare no competing interests.

1. con meno di un mese di diagnosi;
2. con un controllo ottimale della glicemia, HbA<sub>1c</sub> <6.5% (48 mmol/mol) negli ultimi cinque anni;
3. mal controllati negli ultimi cinque anni, HbA<sub>1c</sub> >6.5% (48 mmol/mol).

La normalizzazione della glicemia produceva una normalizzazione della funzione endoteliale solo nel gruppo 1 e 2, ma non nel 3, suggerendo che un controllo ottimale della glicemia nei primi anni impedisce lo stabilirsi della “Memoria Metabolica”, ma anche che il fenomeno compare non immediatamente.

Lo studio di Laiteerapong et al.<sup>(1)</sup> rinforza di sicuro l'esigenza del controllo glicemico da instaurare al più presto e mantenere nel tempo, ridando vigore al concetto che il controllo della glicemia rimane un obiettivo di primario interesse nel diabete<sup>(9)</sup>. Ovviamente questo non significa che anche gli altri fattori di rischio non debbano essere ben controllati, ma la questione dell'impatto della possibile “Memoria Metabolica” di tali fattori non è ben chiara. Dal follow-up dello Steno Study sembra emergere che un controllo ottimale dei vari fattori di rischio, iperglicemia, dislipidemia, ipertensione e trombofilia, possa dimostrare lo stesso fenomeno di “Memoria Metabolica” descritto per l'iperglicemia<sup>(10)</sup>. Bisogna però ricordare che dall'UKPDS emergeva che per l'ipertensione tale fenomeno non si rilevava<sup>(11)</sup>. La questione rimane aperta, anche se senza dubbio il controllo di tutti i fattori di rischio resta fondamentale.

Infine, va notato che esistono evidenze che suggeriscono come anche la variabilità glicemica possa indurre fenomeni di “Memoria”<sup>(12,13)</sup>.

In conclusione lo studio di Laiteerapong et al. rinforza la necessità che dal punto di vista clinico venga fatto qualsiasi sforzo per ottimizzare al più presto e mantenere nel tempo il controllo glicemico, perché questo atteggiamento ripaga nel diminuire la comparsa delle complicanze nelle persone con diabete. Il che significa garantire loro una buona qualità di vita, che è l'obiettivo principe di una moderna medicina.

## Bibliografia

1. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, Karter AJ. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early

Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care* 42:416-426, 2019.

2. Testa R, Bonfigli AR, Praticchizzo F, La Sala L, De Nigris V, Ceriello A. The “Metabolic Memory” Theory and the Early Treatment of Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications. *Nutrients* 9:5, 2017.

3. Nathan DM. DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 37:9-16, 2014.

4. Schnell O, Cappuccio F, Genovese S, Standl E, Valensi P, Ceriello A. Type 1 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 12:156, 2013.

5. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1565-1576, 2008.

6. 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.

7. [No authors listed] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:837-53, 1998.

8. Ceriello A, Esposito K, Ihnat M, Thorpe J, Giugliano D. Effect of acute hyperglycaemia, long-term glycaemic control and insulin on endothelial dysfunction and inflammation in type 1 diabetic patients with different characteristics. *Diabet Med* 27:911-917, 2010.

9. Ceriello A, Genovese S, Bosi E. The evolving frontier of diabetes therapy: The renaissance of glycemology. *Diabetes Res Clin Pract* 118:168-71, 2016.

10. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:580-591, 2008.

11. Holman RR<sup>1</sup>, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1565-76, 2008.

12. Schisano B, Tripathi G, McGee K, McTernan PG, Ceriello A. Glucose oscillations, more than constant high glucose, induce p53 activation and a metabolic memory in human endothelial cells. *Diabetologia* 54:1219-26, 2011.

13. Costantino S, Paneni F, Battista R, Castello L, Capretti G, Chiandotto S, Tanese L, Russo G, Pitocco D, Lanza GA, Volpe M, Lüscher TF, Cosentino F. Impact of Glycemic Variability on Chromatin Remodeling, Oxidative Stress, and Endothelial Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes and With Target HbA<sub>1c</sub> Levels. *Diabetes* 66:2472-2482, 2017.