

Target glicemici e rischio micro e macrovascolare nel diabete

ADVANCE, ACCORD e VADT: dobbiamo ancora preoccuparci del controllo glicemico nel diabete mellito tipo 2?

Stefano Del Prato¹, Giorgio Sesti², Geremia B. Bolli³, Riccardo Bonadonna⁴, Enzo Bonora⁴, Renzo Cordera⁵, Francesco Cosentino⁶, Filippo Crea⁷, Paola Fioretto⁸, Francesco Giorgino⁹, Roberto Miccoli¹, Italo Porto⁷, Gabriele Riccardi¹⁰, Olga Vaccaro¹⁰

¹Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università degli Studi di Pisa - ²Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi "Magna Græcia" di Catanzaro - ³Dipartimento Medicina Interna, Endocrinologia e Metabolismo, Università degli Studi di Perugia - ⁴Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Divisione di Endocrinologia e Metabolismo, Università degli Studi di Verona - ⁵Dipartimento di Scienze Endocrinologiche e Mediche DISEM, Università degli Studi di Genova - ⁶Divisione di Cardiologia 2^a Facoltà di Medicina, Università degli Studi "La Sapienza", Ospedale Sant'Andrea di Roma - ⁷Unità Coronarica e Terapia Subintensiva, Policlinico Universitario "Agostino Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma - ⁸Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Università degli Studi di Padova - ⁹Medicina Interna, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari - ¹⁰Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Il diabete mellito è tra le malattie metaboliche più diffuse nel mondo, con un'incidenza e una prevalenza in continua crescita, in particolare nei Paesi in via di sviluppo, quali la Cina e l'India. La patologia è particolarmente rilevante per le complicanze micro e macrovascolari a carico di diversi organi e apparati dell'organismo, con un impatto molto importante sulla qualità della vita dei pazienti e, in generale, sulla salute pubblica.

L'iperglicemia non si presenta isolata ma fa parte integrante di una costellazione di alterazioni metaboliche, quali la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa, l'obesità centrale, le modificazioni dell'assetto emocoagulativo e uno stato di infiammazione cronica di basso grado, che tendono a manifestarsi nello stesso paziente e concorrono a incrementare il rischio cardiovascolare (CV) attraverso un processo di aterosclerosi accelerata. Questa complessa interazione tra diversi fattori di rischio rende ragione della difficoltà di determinare una correlazione tra correzione terapeutica dell'iperglicemia e riduzione delle complicanze macrovascolari altrettanto stringente come quella osservata nei

confronti delle complicanze microangiopatiche. In questo scenario è importante che la terapia del diabete non solo non peggiori i fattori di rischio CV associati ma, se possibile, li migliori.

Un adeguato controllo glicemico è di fondamentale importanza nella cura del diabete mellito, in particolare per la prevenzione dell'insorgenza e della progressione delle complicanze micro e macrovascolari. Diversi studi osservazionali hanno evidenziato una relazione tra livelli di glicemia e di emoglobina glicata (HbA_{1c}) e incidenza di complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macrovascolari. Tuttavia, esistono ancora diverse incertezze sul target glicemico nei pazienti diabetici e, in particolare, se questo debba essere raggiunto da tutti i soggetti o se è necessario individualizzarlo. I risultati degli studi di intervento in soggetti con diabete tipo 2 (DMT2) indicano che il trattamento intensivo dell'iperglicemia contribuisce in modo limitato a ridurre il rischio CV nei primi 3-5 anni di trattamento. Contemporaneamente, però, il follow-up degli studi *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e *United*

Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), confermando i benefici a lungo termine osservati durante la prima fase degli studi, ha introdotto il concetto di memoria e *legacy* metabolica, suggerendo che una lunga latenza temporale può precedere i vantaggiosi effetti del controllo metabolico intensivo sulle complicanze CV.

L'obiettivo di questa rassegna è quello di fornire un panorama completo sul ruolo dell'iperglicemia nella patogenesi delle complicanze microvascolari e CV e di esaminare, sulla base delle evidenze scientifiche, quali sono gli obiettivi glicemici per prevenire il rischio micro e macrovascolare nel diabete.

L'iperglicemia è un fattore di rischio cardiovascolare nella popolazione generale?

- Numerosi dati epidemiologici suggeriscono che una glicemia modestamente elevata (valori nella parte alta dell'intervallo di normalità; condizioni di IFG e di IGT) costituisce un fattore di rischio indipendente di malattia CV.
- Il rischio conferito da un modesto aumento dei livelli glicemici è maggiore nella donna rispetto all'uomo.
- Anche nel caso in cui valori lievemente elevati di glicemia non fossero associati alla malattia CV in maniera causale, essi sono comunque indicatori di un elevato rischio anche perché sono spesso associati a numerosi fattori di rischio (dislipidemia, ipertensione, sovrappeso ecc.).

Evidenze epidemiologiche hanno posto l'attenzione sulla relazione esistente tra elevati livelli glicemici e rischio CV nella popolazione non diabetica. Negli anni '80 i risultati degli studi *Helsinki Policemen Study* (1), *Paris Prospective Study* (2) e *Whitehall* (3) hanno mostrato una correlazione tra elevati livelli glicemici (sia a digiuno sia dopo carico orale di glucosio) e aumentata incidenza di mortalità per cause CV e di mortalità per tutte le cause. Una meta-regressione di 20 studi, comprendenti 95.783 soggetti non diabetici, ha confermato l'esistenza di una relazione tra eventi CV e glicemia a digiuno (4). Rispetto a valori di glicemia a digiuno <75 mg/dL, livelli glicemici >110 mg/dL erano associati a un rischio relativo di eventi CV pari a 1,33 (IC95% 1,06–1,67) dimostrando, inoltre, come il modello che meglio approssima la relazione teorica tra rischio CV e iperglicemia fosse una curva esponenzia-

le, con un rapporto lineare tra livelli glicemici e rischio CV anche al di sotto dei valori soglia diagnostici per diabete. Una successiva meta-analisi (5) ha confermato la linearità tra elevati livelli glicemici dopo carico orale di glucosio e rischio CV e ha identificato una soglia di 100 mg/dL come valore a rischio per eventi CV. Tale analisi ha messo anche in evidenza come il rischio CV sia maggiore nelle donne rispetto agli uomini.

Le condizioni di alterata glicemia a digiuno (*impaired fasting glucose*, IFG, glicemia a digiuno 100–125 mg/dL) e di ridotta tolleranza al glucosio (*impaired glucose tolerance*, IGT, glicemia 140–200 mg/dL due ore dopo carico orale di glucosio) (6) rappresentano fattori di rischio per la progressione verso il DMT2 conclamato e sono associate ad aumentato rischio di mortalità e morbidità CV. Nel *Framingham Heart Study* (7) è stato osservato come nelle donne, ma non negli uomini, la condizione di IFG sia associata a un rischio di malattia coronarica pari a quello osservato nelle donne affette da diabete suggerendo, quindi, che il rischio CV nella popolazione femminile potrebbe aumentare per valori soglia di glicemia inferiori rispetto alla popolazione maschile. Nello studio *Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe* (DECODE) (8) è stata confermata la relazione di tipo lineare, già sottolineata dall'*Honolulu Study* (9), tra elevati livelli glicemici dopo carico orale di glucosio e mortalità CV. Inoltre, è stata riscontrata anche una curva di associazione tra glicemia a digiuno e mortalità CV con andamento a "J", così che anche bassi valori glicemici (compresi tra 54 e 72 mg/dL) risultano associati a rischio CV. Tale dato conferma i risultati di uno studio condotto su circa 40.000 pazienti: i soggetti con glicemia a digiuno al di sotto di 70 mg/dL mostravano un rischio di mortalità CV 3,3 volte maggiore rispetto a soggetti con valori di glicemia basale al di sopra di tale valore (10).

Lo studio australiano *AusDiab*, eseguito su 10.500 soggetti (11), ha dimostrato come il diabete e le condizioni di alterato metabolismo glicidico siano predittori indipendenti di mortalità CV dopo aggiustamento per età, sesso e altri tradizionali fattori di rischio CV.

Lo studio *European Prospective Investigation into Cancer* (EPIC)-*Norfolk* (12) e lo studio *Hoorn* (13) hanno analizzato il rapporto esistente tra valori di HbA_{1c} e rischio di malattia coronarica, mortalità CV e mortalità per tutte le cause, dimostrando una relazione lineare tra queste variabili. Nello studio EPIC-*Norfolk* un incre-

mento di 1% di HbA_{1c} nella popolazione non diabetica era associato a un aumento del 40% (IC95% 1,14–1,73; $p=0,002$) del rischio di coronaropatie, indipendentemente dai classici fattori di rischio (12). L'incremento era lineare lungo tutto il range dei valori misurati nello studio, con il rischio più basso nei soggetti con HbA_{1c} <5%. Nell'*Hoorn Study* i livelli di HbA_{1c} erano associati in modo lineare a un aumento del rischio per mortalità totale e CV anche quando erano entro il range dei valori riscontrati nei soggetti non diabetici (13). Lo stesso risultato è stato confermato in pazienti con insufficienza cardiaca (14). Il *Rancho-Bernardo Study* ha evidenziato inoltre come, nella popolazione femminile, l'HbA_{1c} fosse il miglior predittore di mortalità per malattie CV e cardiopatia ischemica rispetto sia alla

glicemia a digiuno sia a quella dopo carico orale di glucosio (Tabella 1) (15).

Una recente analisi (16) dello studio *AusDiab* ha dimostrato che la glicemia dopo carico orale di glucosio e quella a digiuno sono predittori di mortalità per tutte le cause, mentre questi due parametri, insieme all'HbA_{1c}, sono predittori indipendenti di mortalità per cause CV.

Nel loro insieme questi dati permettono di concludere che elevati livelli glicemici in soggetti non diabetici sono correlati al rischio di malattie CV (Figura 1).

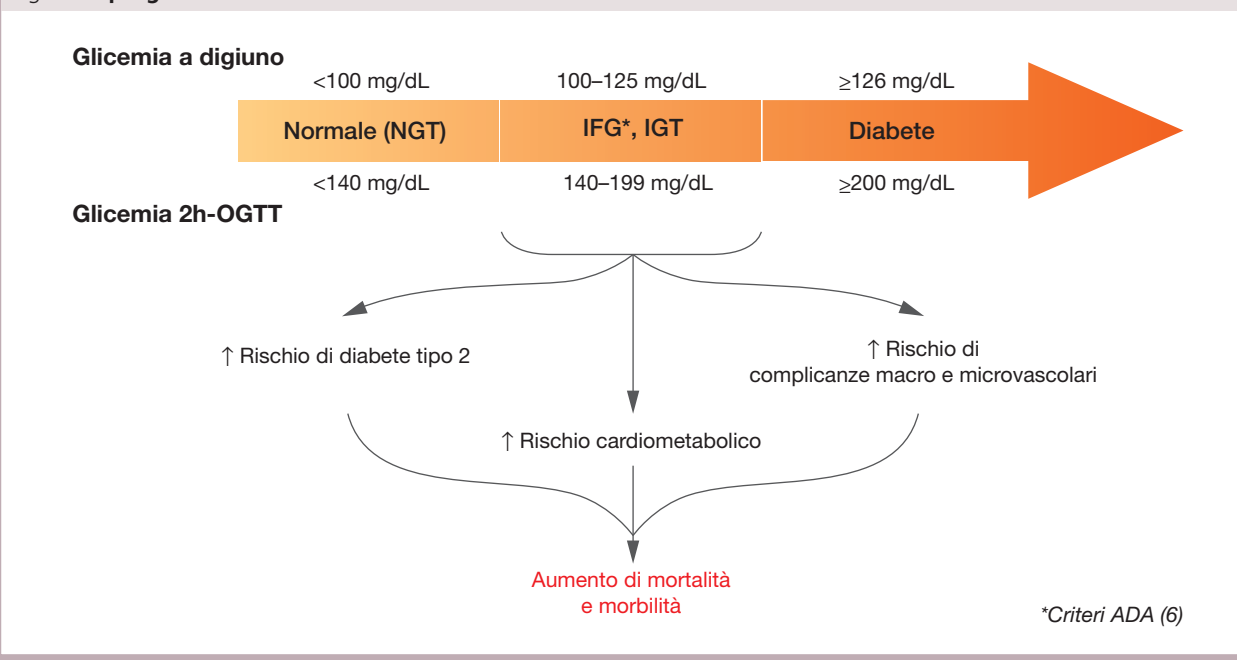
Risulta pertanto fondamentale considerare la glicemia come fattore predittivo di eventi CV nei soggetti non diabetici. Tuttavia, data la frequente coesistenza di altri fattori di rischio, risulta difficile stabilire se

Tabella 1 Ruolo predittivo di glicemia a digiuno, glicemia post-prandiale e HbA_{1c} per mortalità CV*

	FPG	2h-PG	HbA _{1c}
<i>Rancho-Bernardo Study</i> (1996)	+	+	++
<i>Hoorn Study</i> (1999)	+	++	+
<i>Framingham Offspring Study</i> (2002)	+	++	nv
<i>AusDiab</i> (2008)	++	++	+/-

*Parametri studiati nella stessa popolazione. FPG: glicemia a digiuno; 2h-PG: glicemia 2 ore dopo carico orale di glucosio; nv: non valutata

Figura 1 Iperglicemia non diabetica e rischio di morbidità e mortalità



NGT: normale tolleranza al glucosio; OGTT: curva da carico orale di glucosio

l'iperglicemia sia un fattore di rischio indipendente. Nella pratica clinica sembra quindi opportuno che la valutazione del rischio CV includa l'intero spettro dei fattori di rischio.

L'iperglicemia è un fattore di rischio cardiovascolare nella popolazione diabetica?

- Numerosi studi osservazionali dimostrano che glicemia e HbA_{1c} sono indicatori di rischio CV nel diabete mellito sia tipo 1 sia tipo 2.
- Non tutti gli studi di intervento dimostrano che ridurre la glicemia si traduca in una riduzione di eventi/mortalità CV nei pazienti diabetici.

Numerose evidenze indicano il diabete mellito come fattore di rischio indipendente per malattie CV.

Lo studio *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT), che ha coinvolto circa 365.000 persone (di cui 5.000 con diabete) (17), ha chiaramente mostrato come la presenza di diabete mellito sia associata ad aumentato rischio di malattie cardio e cerebrovascolari indipendentemente da altri fattori di rischio, quali ipertensione arteriosa, fumo di sigaretta e ipercolesterolemia.

In questo studio la presenza di diabete si associa a un incremento della mortalità per cause CV che è 3-4 volte più elevata rispetto ai soggetti non diabetici. Nei pazienti con diabete mellito tipo 1 (DMT1), dove la coesistenza di più fattori di rischio è meno frequente e la durata di malattia maggiore, gli eventi CV aumentano di circa 10 volte (18).

L'esposizione cronica all'iperglicemia correla con un'incrementata incidenza di complicanze microvascolari e con un maggior rischio di complicanze cardio e cerebrovascolari (19). Per valori crescenti di HbA_{1c} (compresi tra 6 e 11%) il rischio relativo di eventi CV aumenta in maniera lineare (12) e questo tipo di relazione si conferma anche in pazienti con valori di HbA_{1c} considerati nella norma (tra il 5 e il 7%) (12).

Queste osservazioni supportano l'idea che l'iperglicemia nel paziente diabetico possa essere considerata un fattore di rischio CV indipendente e che la normalizzazione dei livelli glicemici possa prevenire l'insorgenza di eventi microvascolari e CV. Questa ipotesi, peraltro, ha ritrovato finora solo parziale conferma negli studi clinici.

In una meta-analisi, condotta in soggetti affetti da DMT1, la correzione dell'iperglicemia risultava associata a una riduzione del rischio CV pari al 62% (20).

Anche nello studio *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (DCCT/EDIC) (21), che ha seguito per circa 20 anni 1.400 soggetti con DMT1, è stata dimostrata una divaricazione delle curve di sopravvivenza tra i pazienti trattati con terapia intensiva e quelli in terapia convenzionale. Questa divaricazione diventava statisticamente significativa dopo l'interruzione dello studio attivo, nonostante l'annullamento di ogni differenza in HbA_{1c} nei due gruppi, suggerendo l'importanza dello stretto controllo glicemico già dalle fasi iniziali di malattia.

I risultati degli studi di intervento in soggetti con DMT2 indicano che il trattamento intensivo dell'iperglicemia contribuisce in modo limitato (~20%) a ridurre il rischio CV, almeno nei primi 3-5 anni di trattamento (22).

Lo studio UKPDS, condotto su 3.867 soggetti affetti da DMT2 di neo-diagnosi, ha messo a confronto un gruppo in trattamento convenzionale con un gruppo in trattamento intensivo con sulfoniluree (clorpropamide o glibenclamide) o insulina. La riduzione al 7% del valore medio di HbA_{1c} raggiunto nel gruppo in trattamento intensivo, rispetto al valore di 7,9% ottenuto nel gruppo in terapia convenzionale (7,0 vs 7,9%, $p < 0,001$) ha indotto, nel corso di 10 anni di osservazione, una diminuzione del 16% del rischio di infarto del miocardio che non raggiungeva la soglia della significatività ($p = 0,052$) e nessuna significativa riduzione del rischio di ictus (23).

Un recente follow-up a distanza di 10 anni dalla conclusione dello studio UKPDS ha però confermato i benefici osservati durante la prima fase dello studio sulla microangiopatia ed evidenziato effetti favorevoli sulle macroangiopatie. Infatti, nel gruppo che era stato inizialmente trattato con sulfonilurea o insulina si è riscontrata una significativa riduzione del 15% del rischio di infarto del miocardio e del 13% del rischio di mortalità (24).

Lo studio *PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events* (PROactive), condotto su 5.238 soggetti con DMT2 e storia di eventi CV, ha valutato gli effetti del pioglitazone, aggiunto a ogni preesistente terapia antidiabetica, su mortalità e morbidità CV (25).

Dopo un follow-up di 34,5 mesi il trattamento con pioglitazone ha indotto una maggiore riduzione dei

valori di HbA_{1c} rispetto al braccio in terapia convenzionale (0,8 vs 0,3% rispettivamente, $p=0,0001$), portando i valori medi di HbA_{1c} a 7,0% nel gruppo in trattamento con pioglitazone e 7,6% nel gruppo placebo. Queste variazioni di HbA_{1c} sono state accompagnate da una riduzione non significativa dell'endpoint composito primario (mortalità totale, infarto non fatale del miocardio, ictus, sindrome coronarica acuta, interventi di rivascularizzazione coronarica o degli arti e amputazioni sopra la caviglia) pari al 10% rispetto al gruppo trattato con placebo ($p=0,095$). Tuttavia, nel gruppo trattato con pioglitazone si è osservata una riduzione significativa dell'endpoint secondario predefinito (mortalità globale, infarto miocardico non fatale e ictus) pari al 16% ($p=0,027$).

L'importanza dello stretto controllo della glicemia su morbilità e mortalità CV è stata oggetto di tre recenti importanti trial clinici: *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) (26), *Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) (27) e *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) (28). La Tabella 2 riassume le principali caratteristiche di questi tre trial.

Lo studio ACCORD (26) ha arruolato 10.251 soggetti con DMT2 che presentavano almeno altri due fattori di rischio CV. I pazienti sono stati randomizzati a un trattamento ipoglicemizzante intensivo (HbA_{1c} <6,0%) rispetto a un trattamento convenzionale meno intensivo (HbA_{1c} compresa tra 7,0 e 7,9%), utilizzando tutti i farmaci ritenuti necessari (metformina, tiazolidinedioni, acarbiosio, insulina, exenatide, sulfoniluree). Dopo

un periodo medio di osservazione di 3,5 anni i livelli di HbA_{1c} si sono attestati sui valori di 6,4 e 7,5%, rispettivamente per il gruppo in trattamento intensivo e per quello in terapia convenzionale. Nel gruppo trattato in modo intensivo si è notata una riduzione non significativa, pari al 10%, dell'endpoint composito primario rispetto al gruppo sottoposto a un trattamento meno intensivo (*hazard ratio* (HR)=0,90; IC95% 0,78–1,04), mentre si è riscontrata una diminuzione dell'infarto miocardico non fatale (HR=0,76; IC95% 0,62–0,93). È stato, peraltro, osservato un aumento sia della mortalità globale (HR=1,22; IC95% 1,01–1,46) sia della mortalità CV (HR=1,35; IC95% 1,04–1,76) che ha determinato l'interruzione del braccio glicemico dello studio con 17 mesi di anticipo rispetto alla data prevista.

Lo studio ADVANCE (27) ha reclutato 11.140 soggetti con DMT2 trattati con terapia standard o terapia intensiva, impiegando gliclazide a rilascio modificato associata ad altri farmaci, con lo scopo di raggiungere un valore di HbA_{1c} pari a 6,5%.

L'endpoint primario composito comprendeva eventi CV (morte per cause CV, infarto e stroke non fatali) ed eventi microvascolari (nefropatia e retinopatia). Dopo un follow-up medio di 5 anni i pazienti in terapia intensiva hanno conseguito un valore medio di 6,5%, contro un valore pari a 7,3% dei pazienti in terapia standard. Nel gruppo trattato in modo intensivo si è riscontrata una riduzione non significativa, pari al 6%, dell'obiettivo composito macrovascolare (mortalità CV, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale) rispetto al gruppo sottoposto al trattamento standard meno intensivo (riduzione rischio relativo (RRR)=6%;

Tabella 2 Risultati dei trial con controllo glicemico intensivo e outcome di mortalità CV

	ACCORD n=10.251	ADVANCE n=11.140	VADT n=1.791
Outcome primario	IM non fatale, ictus non fatale morte per malattia CV	Microvascolare + macrovascolare (IM non fatale, ictus non fatale, morte per malattia CV)	IM non fatale, ictus non fatale, morte per malattia CV, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, rivascularizzazione
Outcome primario HR (95%IC)	0,90 (0,78–1,04)	0,94 (0,84–1,06)	0,88 (0,74–1,05)
Mortalità per tutte le cause HR (95%IC)	1,22 (1,01–1,46)	0,93 (0,83–1,06)	1,07 (0,81–1,42)
HbA _{1c} (%) raggiunta intensiva vs standard	6,4 vs 7,5	6,3 vs 7,0	6,9 vs 8,5

IM: infarto miocardico. Mod. da (29)

IC95% tra -6 e 16%). Si è peraltro osservata una diminuzione non significativa della mortalità totale (RRR=7%; IC95% tra -6 e 17%) e della mortalità CV (RRR=12%; IC95% tra -4 e 26%).

Nello studio VADT (28) sono stati arruolati 1.791 soggetti con DMT2 in cattivo controllo metabolico (mediana di HbA_{1c} all'inizio dello studio=9,4%), il 97% dei quali di sesso maschile e con un elevato profilo di rischio CV (più del 40% dei pazienti aveva avuto in precedenza eventi CV). Lo studio ha valutato gli effetti su una combinazione di eventi macrovascolari del trattamento intensivo (HbA_{1c} <6,0%) rispetto a un trattamento standard, con l'obiettivo di mantenere una differenza dei livelli di HbA_{1c} di almeno 1,5% tra i due gruppi.

L'endpoint composito primario includeva una serie di eventi CV (infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, mortalità CV, interventi di rivascularizzazione per patologie coronariche, cerebrovascolari o vascolari periferiche, insorgenza o peggioramento di insufficienza cardiaca, amputazione per gangrena ischemica). Dopo un periodo di osservazione di 6 anni i soggetti in terapia intensiva hanno raggiunto un valore medio di HbA_{1c} pari a 6,9%, contro un valore di 8,4% dei soggetti in terapia standard. Nel gruppo trattato in modo intensivo si è riscontrata una riduzione non significativa dell'endpoint primario (HR=0,88; IC95% 0,74–1,05). Una sub-analisi della incidenza di morte CV ha mostrato inoltre una tendenza, peraltro non significativa, a un eccesso di mortalità nel gruppo in terapia intensiva (HR=1,32; IC95% 0,81–2,14) (Tabella 2).

Nello studio di non-inferiorità in aperto *Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes* (RECORD), condotto su 4.447 soggetti con DMT2 trattati con metformina o sulfonilurea in monoterapia, sono stati messi a confronto il trattamento combinato con rosiglitazone + metformina o rosiglitazone + sulfonilurea rispetto al trattamento combinato con metformina + sulfonilurea.

Dopo un follow-up di 5,5 anni il trattamento combinato con rosiglitazone ha indotto una maggiore riduzione dei valori di HbA_{1c} rispetto al gruppo in terapia con metformina + sulfonilurea. Il trattamento combinato con rosiglitazone è risultato non inferiore rispetto a quello con metformina + sulfonilurea relativamente all'endpoint composito primario (ospedalizzazione per malattie CV o mortalità CV) (HR=0,99; IC95%

0,85–1,16) (30). Nel gruppo trattato con rosiglitazone sono stati osservati una non significativa riduzione della mortalità CV (HR=0,84; IC95% 0,59–1,18) e un non significativo aumento dell'infarto del miocardio (HR=1,14; IC95% 0,80–1,63).

Una recente meta-analisi, che ha incluso gli studi UKPDS, PROactive, ADVANCE, VADT e ACCORD, ha messo in evidenza come una diminuzione di 0,9% dei livelli di HbA_{1c} nei soggetti in trattamento intensivo sia associata a una riduzione del 17% dell'infarto del miocardio non fatale (*odds ratio* (OR)=0,83; IC95% 0,75–0,93), ma non a una diminuzione della mortalità totale o dell'ictus (31).

Va infine ricordato che nello studio Steno-2 (32), su un campione relativamente esiguo di soggetti con DMT2, il trattamento intensivo dell'iperglicemia, dell'ipertensione, della dislipidemia e della microalbuminuria comportava, nell'arco degli 8 anni di follow-up, una diminuzione di oltre il 50% del rischio CV.

Alla luce di questi risultati si può concludere che perseguire un target di HbA_{1c} <7,0% è efficace nel ridurre il rischio CV se il trattamento è implementato sin dalla diagnosi del diabete (21, 24). Al contrario, in soggetti con malattia inveterata è necessario modificare e trattare tutti i fattori di rischio CV (iperglicemia, ipertensione arteriosa, colesterolo, fumo, stile di vita). Invece, nei pazienti con malattia diabetica consolidata il trattamento ipoglicemizzante troppo aggressivo può essere controindicato a causa di frequenti casi di ipoglicemie gravi.

Quali sono i meccanismi fisiopatologici attraverso i quali l'iperglicemia può favorire il danno cardiovascolare?

Studi in vitro hanno dimostrato che:

- l'iperglicemia, attraverso una via comune PKC- β dipendente, determina:
 - stress ossidativo: aumentata produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS)
 - disfunzione endoteliale: ridotta biodisponibilità di ossido nitrico e alterazione del profilo prostaglandinico ($\downarrow$ PGI₂/TXB₂ $\uparrow$)
 - infiammazione vascolare: $\uparrow$ attività NF- κ B ed espressione molecole di adesione
- la produzione mitocondriale di ROS svolge un ruolo importante nel danno CV da iperglicemia.

Studi *in vitro* e *in vivo* forniscono le evidenze dei meccanismi attraverso i quali l'aumento dei livelli di glucosio può favorire il processo aterogeno. In particolare, l'iperglicemia può interferire con tappe biochimiche importanti per la funzione della cellula endoteliale.

L'endotelio ha un ruolo cruciale nella regolazione locale del tono vascolare e nel mantenimento dell'integrità della parete arteriosa attraverso la produzione di fattori vasoattivi che svolgono azioni di segno opposto. In condizioni fisiologiche l'equilibrio tra le sostanze prodotte dall'endotelio è in favore dei fattori di protezione vascolare, come il monossido d'azoto (NO) che rappresenta la molecola anti-aterosclerotica per eccellenza, grazie ai suoi effetti vasodilatatori, antiaggreganti, anti-infiammatori e inibitori della proliferazione cellulare. In presenza dei fattori di rischio CV, incluso il diabete mellito, la biodisponibilità di NO si riduce e i fattori endoteliali di segno opposto (endotelina-1, angiotensina II, trombassano) prendono il sopravvento, favorendo la sequenza di eventi caratteristica della storia naturale del processo aterosclerotico con iniziali alterazioni del tono vascolare (vasocostrizione), modificazioni strutturali (proliferazione/migrazione cellule muscolari lisce e rimodellamento vascolare), fenomeni proinfiammatori e protrombotici (trombosi intraluminali come conseguenza di fissurazione/rottura di placca).

La sintesi di NO da parte delle cellule endoteliali è il risultato di un complesso equilibrio tra la sua produzione - ad opera dell'enzima NO sintasi endoteliale (eNOS) - e la sua degradazione da parte dei radicali liberi dell'ossigeno. Il principale inattivatore dell'NO è l'anione superossido (O_2^-) che reagendo con esso lo inattiva, dando luogo alla produzione di perossinitrito ($ONOO^-$),

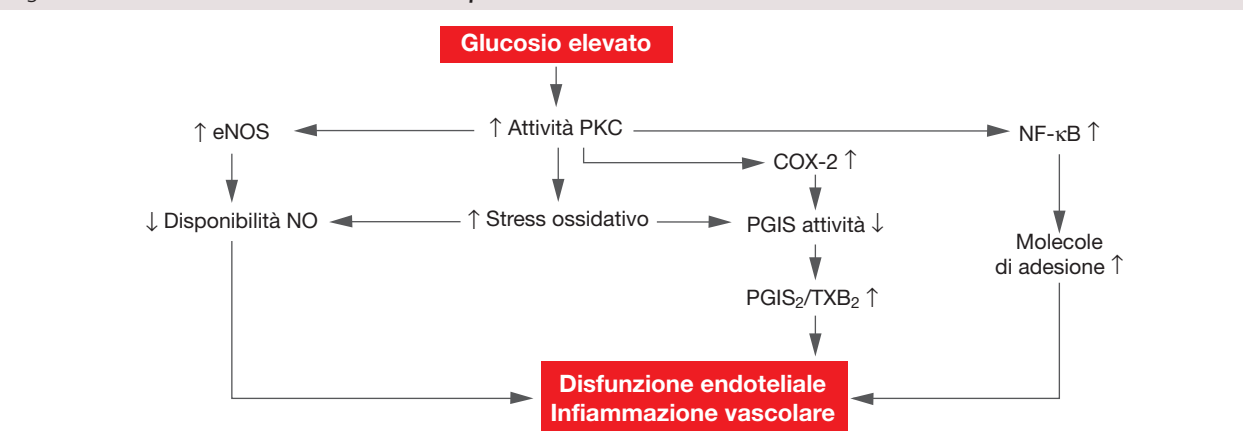
sostanza altamente ossidante con effetti tossici per la cellula.

Molte alterazioni metaboliche (tra cui insulino-resistenza e iperglicemia) inducono un danno funzionale dell'endotelio influenzando l'equilibrio tra la produzione di NO e la sua inattivazione. L'esposizione di cellule endoteliali umane a elevate concentrazioni di glucosio provoca un'*up-regulation* delle eNOS inducibili con incremento dei radicali liberi, suggerendo che l'aumentata produzione di NO favorisce la continua sintesi di perossinitrito e la sottrazione di NO. La ridotta biodisponibilità di NO è, a sua volta, responsabile dell'incrementata produzione di prostanoide ad attività vasocostrittrice. Il risultato finale è una alterazione funzionale.

Lo studio CATHAY (33) ha preso in considerazione pazienti con valori di glicemia a digiuno nel range della normalità dimostrando come, anche in soggetti apparentemente sani, l'incremento dei valori glicemici ben al di sotto della soglia diabetica può comportare una riduzione della vasodilatazione flusso-mediata (*flow mediated dilation*, FMD) e l'aumento dell'ispessimento medio-intimale (*intima-media thickness*, IMT), sottolineando il *continuum* esistente tra glicemia e danno vascolare.

Iperglicemia e infiammazione, oltre alla ridotta biodisponibilità di NO e aumento dei ROS, comportano l'attivazione di fattori di trascrizione, come il *nuclear factor* (NF)- κ B, che regolano l'espressione di geni codificanti per le molecole di adesione (*vascular cell adhesion molecule* (VCAM)-1). Nel determinare questa cascata gioca un ruolo importante la fosforilazione della isoforma β della protein chinasi C (PKC), come illustrato nella Figura 2. Tale processo, insieme a un

Figura 2 **Ruolo dell'attivazione della PKC- β e stress ossidativo**



aumento dei prostanoïdi (con ruolo vasocostrittivo) e una riduzione delle prostaciline (con ruolo vasodilatatore), porta alla disfunzione endoteliale e all'infiammazione vascolare.

Un recente studio SPECT (34), condotto in pazienti con DMT1, mostrava come l'incremento della glicemia correlasse con un aumento di regioni ipoirrorate. Di contro, la diminuzione dei valori glicemici nel corso dei tre mesi di trattamento comportava un miglioramento della perfusione cerebrale. Contestualmente si riducevano le concentrazioni di VCAM, *intercellular adhesion molecule* (ICAM) e P-selectina. Tali dati confermano il ruolo patogenetico dell'iperglicemia sulla funzione endoteliale, mediata dal danno ossidativo.

Negli ultimi anni è emerso il contributo della disfunzione mitocondriale quale sede principale di produzione di ROS (Figura 3) (35).

Numerosi studi *in vitro* e *in vivo* (36, 37) hanno dimostrato l'importanza della proteina mitocondriale p66Shc nella regolazione dello stato ossido-riduttivo cellulare. La p66Shc può essere attivata da stress di tipo cronico (per es. iperglicemia) mediante la sua fosforilazione operata dalla PKC. Questo evento permette il trasferimento della p66Shc dal citosol al mitocondrio dove, agendo sulla catena respiratoria mitocondriale, attiva la produzione di ROS. Questo aumento di ROS altera la permeabilità della membrana mitocondriale dando luogo al rilascio di fattori pro-apoptotici (Figura 4). È interessante

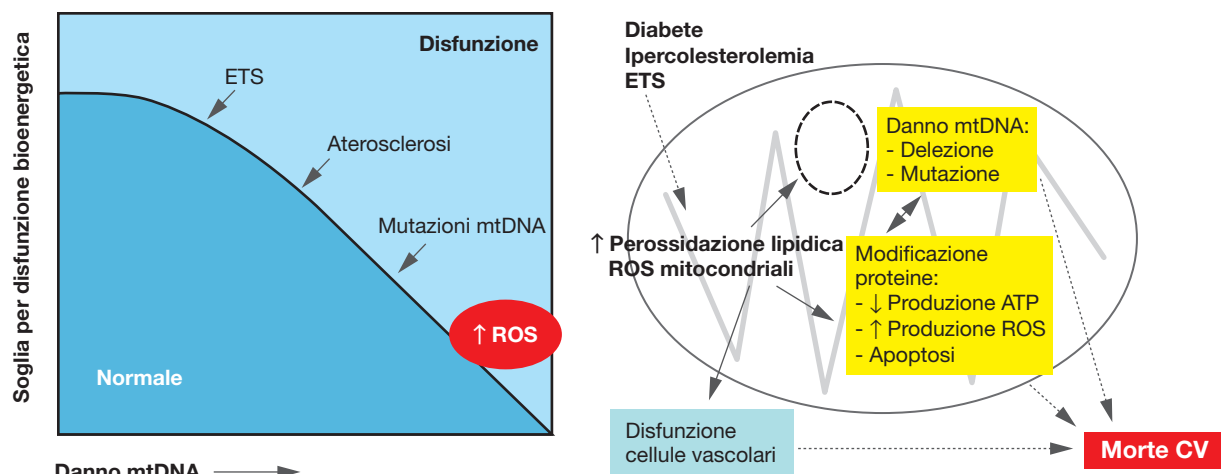
ricordare che nel topo *knockout* per p66 la funzione endoteliale, misurata mediante FMD, è preservata nonostante l'aumento dei livelli glicemici, sottolineando il ruolo di p66 nella risposta allo stress ossidativo.

Quali sono i parametri di compenso glicemico?

- L'HbA_{1c} fornisce una misura integrata dei livelli medi di glicemia dei 2-3 mesi precedenti, ma non dà informazioni sulla variabilità glicemica nel corso della giornata (picchi post-prandiali, ipoglicemie) o da un giorno all'altro.
- Dati osservazionali suggeriscono che la glicemia post-prandiale e l'instabilità glicemica possano aumentare il rischio di complicanze.
- Al momento attuale, sembrano giustificate le raccomandazioni SID-AMD, ADA e IDF di misurare sia l'HbA_{1c} sia le glicemie pre e post-prandiali.

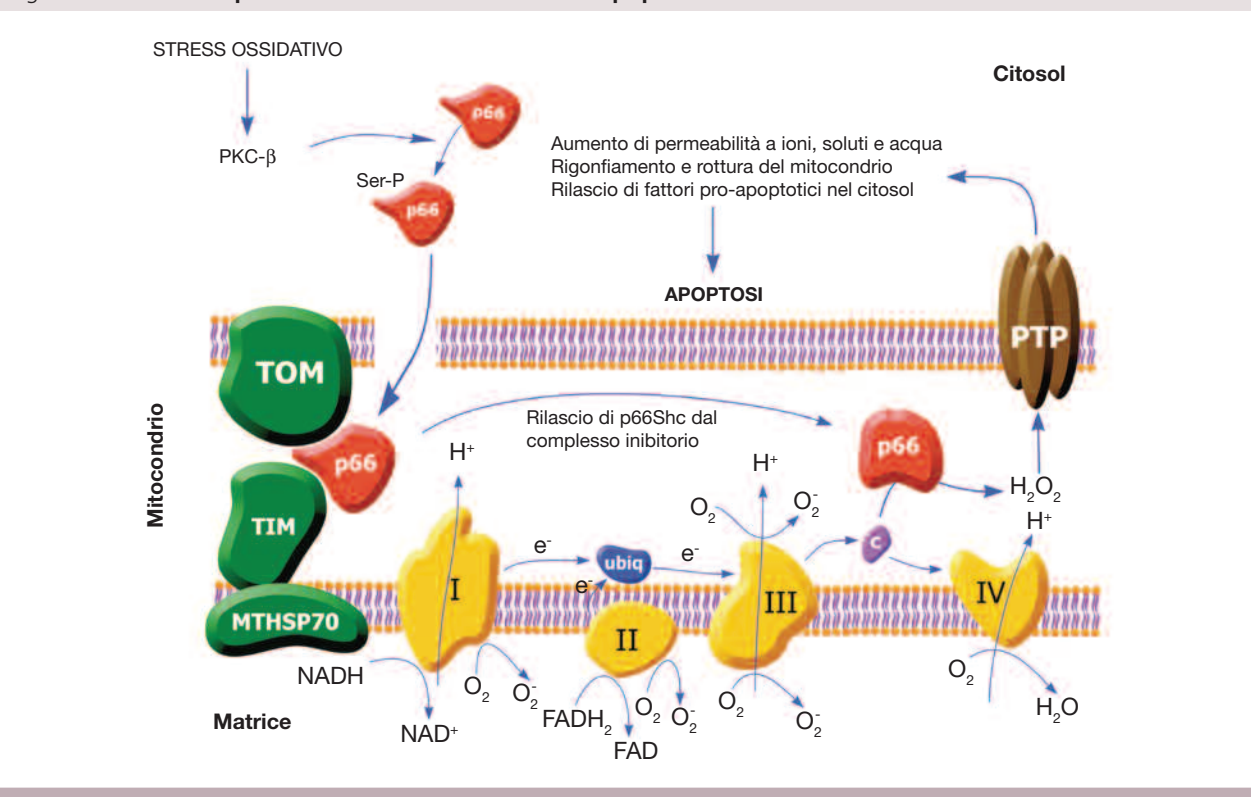
Gli obiettivi glicemici nella terapia del diabete raccomandati dall'*American Diabetes Association* (ADA), dall'*International Diabetes Federation* (IDF) e dagli standard di cura italiani Società Italiana di Diabetologia-Associazione Medici Diabetologi (SID-AMD) includono l'HbA_{1c}, la glicemia a digiuno e le gli-

Figura 3 **Signaling mitocondriale e malattia cardiovascolare**



Mod. da (35)

Figura 4 Ruolo della p66Shc nello stress ossidativo e apoptosi



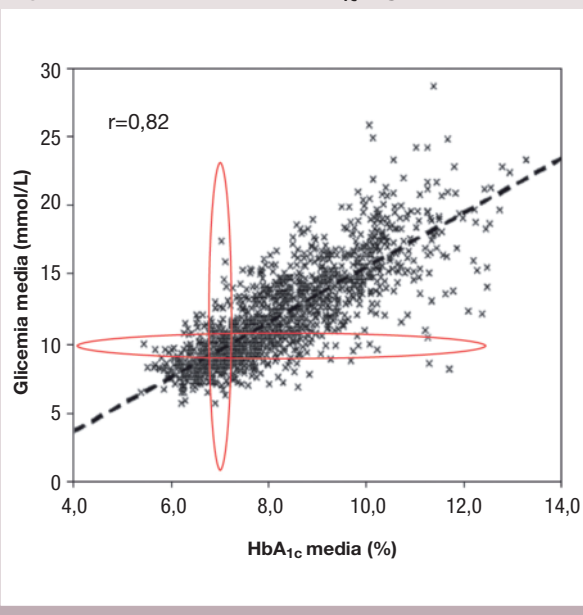
Mod. da (37)

cemie pre e post-prandiali. I target da raggiungere e mantenere raccomandati da SID-AMD sono:

- HbA_{1c}: <7% (<6,5% in casi selezionati)
- glicemia pre-prandiale: 90–130 mg/dL
- glicemia post-prandiale: <180 mg/dL.

La raccomandazione di misurare anche le glicemie pre-prandiale e post-prandiale, oltre che l'HbA_{1c} e la glicemia a digiuno, è giustificata dalla necessità di acquisire informazioni sulle escursioni glicemiche post-prandiali (38). Le correlazioni fra glicemia a digiuno e glicemia in altri momenti della giornata non sono tali da permettere di predire l'andamento glicemico giornaliero (39). La correlazione fra HbA_{1c} e glicemia media è molto alta, ma esiste una grande variabilità individuale, tanto che si osservano soggetti che con una HbA_{1c} di 7% possono avere una glicemia media di 100 oppure di 300 mg/dL (Figura 5) (40).

Ciò ha portato a sviluppare il concetto della “variabilità biologica dell'HbA_{1c}” (41) e la distinzione tra *high* e *low glycaters*. È importante sottolineare che i diabetici tipo 1 con elevata attitudine alla glicazione dell'HbA_{1c} (“alti glicatori”) mostrano un'incidenza di

Figura 5 Correlazione tra HbA_{1c} e glicemia media

Glicemia media versus HbA_{1c}: n=1.439; r=0,82.

PG (mmol/L)=(1,98 x HbA_{1c})-4,29. La linea tratteggiata indica la linea di regressione. Mod. da (40)

complicanze microangiopatiche superiore a quella osservata nei soggetti che, a parità di glicemia, hanno una HbA_{1c} inferiore ("bassi glicatori") (42).

La variabilità biologica dell'HbA_{1c} può essere attribuita a vari fattori che influenzano la glicazione dell'Hb (GLUT-1, enzimi glicolitici, pH intracellulare, concentrazione di 2,3-DPG, differenze nella cinetica della glicazione). Inoltre, alcune condizioni cliniche modificano i livelli di HbA_{1c} aumentandoli (invecchiamento, emoglobinopatie, talassemia, ipertrigliceridemia, iperbilirubinemia, leucocitosi, uremia, splenectomia, alcolismo, farmaci) o riducendoli (gravidenza, malaria, emolisi, anemia cronica, emorragia, emoglobinopatie).

In mancanza della misurazione della glicemia nel corso della giornata, non è possibile identificare i soggetti con eccessive escursioni glicemiche dopo i pasti né apprezzare frequenza ed entità delle ipoglicemie, soprattutto quando queste sono asintomatiche.

Studi osservazionali hanno documentato che i soggetti affetti da DMT2 con elevata glicemia post-prandiale (43) o marcata variabilità glicemica (44) hanno un maggior rischio di complicanze CV.

Nel DMT1 la variabilità della glicemia non è risultata associata a un maggiore rischio di complicanze microangiopatiche (45). Queste ultime sono invece risultate associate alla variabilità dell'HbA_{1c} nel corso degli anni più che al valore medio di tale parametro (46). Nello stesso database tratto dal DCCT la glicemia media nel corso degli anni era un predittore di complicanze CV più rilevante del valore di deviazione standard della glicemia media o della media della HbA_{1c} (47). Ciò suggerisce che tutti i parametri glicemici (glicemia pre e post-prandiale, HbA_{1c}, variabilità della glicemia e dell'HbA_{1c}) debbano essere monitorati e tenuti al livello desiderato sia nel DMT1 sia nel DMT2. A tal fine potrebbe essere d'aiuto l'identificazione di un marcatore misurabile di stabilità glicemica.

L'anidroglicutolo è stato proposto come tale. Si tratta di un poliolo naturale che viene filtrato e riassorbito dal rene in competizione con il glucosio, per cui la sua concentrazione ematica cala in caso di iperglicemia. La concentrazione di anidroglicutolo sembra rispondere alle escursioni glicemiche meglio di altri parametri e il suo dosaggio è stato quindi proposto come indicatore delle glicemie post-prandiali (48) da affiancare alla misura dell'HbA_{1c}. Peraltro, l'utilità clinica dell'uso di tale parametro deve essere ancora confermata.

I risultati inferiori alle aspettative di recenti trial sul

controllo glicemico intensivo (ACCORD, ADVANCE, VADT), in cui il target glicemico era la sola HbA_{1c} e in cui non c'è stata una particolare attenzione ad altri parametri glicemici, induce a suggerire che, una volta raggiunta una soddisfacente HbA_{1c} (<7%), il controllo della glicemia post-prandiale e/o della variabilità glicemica e/o la prevenzione delle ipoglicemie possa tradursi in vantaggi sulle complicanze croniche del diabete, soprattutto quelle CV.

Quali sono i rischi del trattamento intensivo dell'iperglicemia?

Nel trattamento intensivo dell'iperglicemia i maggiori rischi sono:

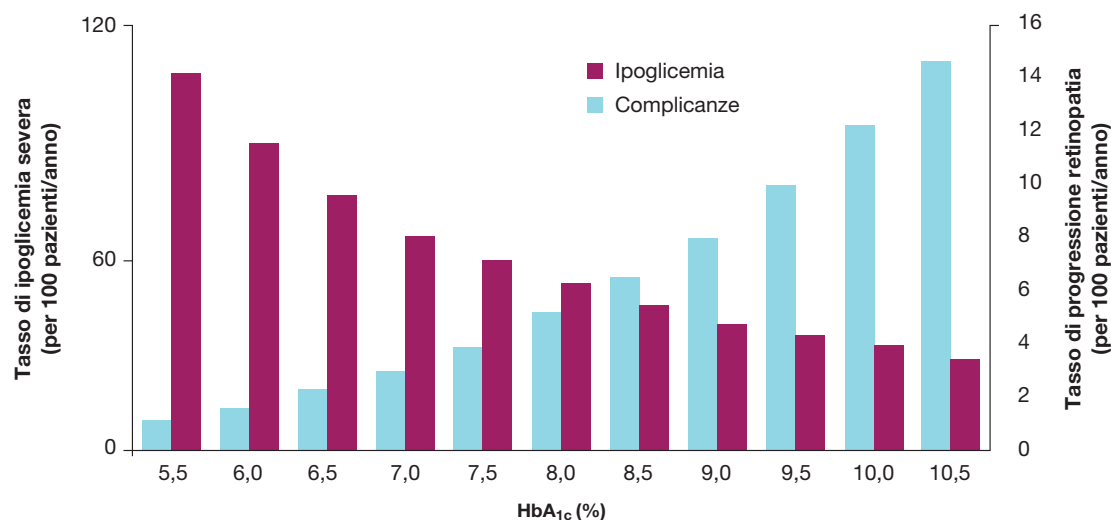
- *ipoglicemia, la cui gravità dipende dalla durata della malattia, dalla residua capacità del soggetto a coglierne i sintomi precoci, dalla frequenza delle ipoglicemie antecedenti (awareness) e dalla preesistenza di coronaropatia (CAD) e di neuropatia autonoma;*
- *aumento di peso.*

I rischi del trattamento intensivo dell'iperglicemia possono essere sostanzialmente ricondotti a ipoglicemia e aumento di peso.

Quest'ultimo, durante il trattamento intensivo in pazienti diabetici, è sostanzialmente causato dalla riduzione della glicosuria e dal conseguente risparmio energetico. Tale aumento di peso si associa comunque a benefici, almeno nella misura in cui si raggiunga un buon controllo glicemico, oltre agli effetti positivi della rimozione della glucotossicità (49).

L'ipoglicemia rappresenta il vero rischio della terapia intensiva del diabete anche perché può svolgere un ruolo causale nell'aumento della morbidità e della mortalità del paziente diabetico. Lo studio DCCT ha evidenziato bene la relazione tra HbA_{1c} e ipoglicemia nel DMT1: alla diminuzione dei valori di HbA_{1c} aumenta linearmente l'incidenza di ipoglicemia (Figura 6).

Meno chiara è la situazione nel DMT2. I dati iniziali dello studio UKPDS sembravano suggerire che le ipoglicemie nel DMT2 fossero meno frequenti che nel DMT1. Studi successivi hanno smentito tale osservazione. Soprattutto nelle fasi avanzate della malattia, quando la funzione β -cellulare risulta particolarmente compromessa, il rischio di ipoglicemia è praticamente

Figura 6 Relazione tra HbA_{1c}, ipoglicemia severa e complicanze CV

Mod. da (50)

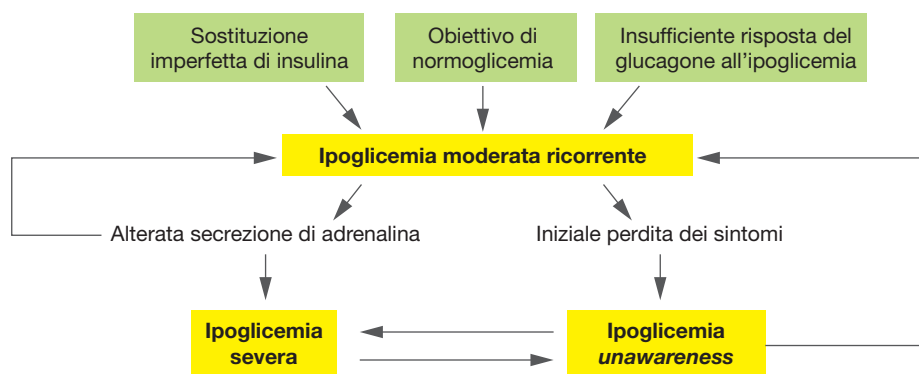
sovrapponibile a quello dei pazienti con DMT1 (51). L'ipoglicemia severa è associata alla durata della malattia diabetica così come a una maggiore durata del trattamento insulinico e all'età (52). Nei pazienti anziani la soglia glicemica che scatena i sintomi legati all'ipoglicemia è modificata e una consistente disfunzione cognitiva può contribuire a un'alterata percezione dei sintomi (*hypoglycemia unawareness*).

La disfunzione autonoma presente nei pazienti diabetici concorre all'aumentata incidenza di ipoglicemie soprattutto nei pazienti anziani e con DMT1. L'ipoglicemia aumenta la morbidità e mortalità CV per

effetto di un aumento dei livelli di adrenalina circolante, di un'attivazione patologica delle piastrine, di un aumento della viscosità sanguigna e, in ultimo, di un maggiore lavoro cardiaco. Quest'ultimo può precipitare un danno ischemico in pazienti con ridotta riserva coronarica.

Con il passare degli anni i pazienti diabetici possono andare incontro a ipoglicemie sempre più gravi. Infatti, in risposta a ipoglicemie frequenti e ripetute, il sistema nervoso centrale si adatta limitando la comparsa dei tradizionali sintomi dell'ipoglicemia e favorendo la comparsa di ipoglicemia grave (Figura 7) (53).

Figura 7 Trattamento intensivo del DMT2



A un eccesso di gravi ipoglicemie è stato almeno in parte attribuito l'aumento o la non riduzione di eventi CV osservata negli studi più recenti (ACCORD, ADVANCE, VADT e NICE-SUGAR) (26–28, 54).

Qual è il target glicemico ai fini della prevenzione delle complicanze cardiovascolari?

- Attualmente non esiste un evidente valore soglia di glicemia predittivo di rischio CV.
- Il target glicemico deve essere indicato da studi di intervento.
- I risultati degli studi di intervento in soggetti con DMT2 suggeriscono che il trattamento intensivo dell'iperglicemia contribuisce in modo limitato a ridurre il rischio CV nei primi 3–5 anni di trattamento.
- La terapia nel DMT2 non può perseguire obiettivi glicemici omogenei per tutti i pazienti. Essa deve essere personalizzata, uniformarsi cioè alle condizioni cliniche di ogni singolo soggetto, con particolare riguardo all'età, alla durata della malattia, al grado di controllo metabolico e alla presenza o meno di complicanze micro e macrovascolari già in atto.
- Sono state descritte interazioni tra rischio genetico e controllo glicemico.

Gli obiettivi della terapia del diabete mellito includono la prevenzione della malattia CV e delle complicanze microangiopatiche. Si è precedentemente descritto come l'associazione tra HbA_{1c} e complicanze micro e macrovascolari segua una relazione continua e sono stati illustrati i risultati degli studi di intervento sulle complicanze CV.

Nell'UKPDS (23) la riduzione a 7% del valore medio di HbA_{1c} nel gruppo in trattamento intensivo ha indotto, nel corso di 10 anni di osservazione, una diminuzione del 25% ($p < 0,001$) dell'incidenza cumulativa di complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia, neuropatia), del 16% del rischio di infarto del miocardio ($p = 0,052$) e nessuna significativa riduzione del rischio di ictus. Nello stesso studio (55) il trattamento con metformina induceva una diminuzione dei valori di HbA_{1c} rispetto alla terapia convenzionale (7,4 vs 8,0%), accompagnato da una riduzione del 36% della mortalità totale ($p = 0,01$), del 39% del rischio di infarto del miocardio

($p = 0,01$) e del 41% del rischio di ictus rispetto al trattamento intensivo con sulfoniluree o insulina ($p = 0,03$).

Nello studio ADVANCE è stata osservata una significativa diminuzione degli eventi microvascolari (RRR=14%; IC95% 3–23%; $p = 0,01$) nei pazienti in terapia intensiva, dovuta principalmente a una riduzione degli eventi renali (RRR=11%; IC95% 5–17%; $p = 0,001$), della comparsa di microalbuminuria (RRR=9%; IC95% 2–15%; $p = 0,02$) e della progressione di una nefropatia preesistente (RRR=21%; IC95% 7–34%; $p = 0,006$).

Nonostante esista una relazione tra controllo glicemico e complicanze, tale relazione presenta delle differenze quando si considerano micro e macroangiopatie.

Nell'UKPDS l'andamento dell'incidenza di complicanze microvascolari in rapporto a valori crescenti di HbA_{1c} era di tipo iperbolico, mentre per le complicanze macrovascolari l'andamento risultava pressoché lineare. Inoltre, mentre per valori di HbA_{1c} prossimi alla normalità l'incidenza di microangiopatia è pressoché assente, il rischio di macroangiopatia rimane sostanziale.

Sulla scorta dei risultati degli studi di intervento, gli obiettivi terapeutici raccomandati dalle varie linee guida internazionali sono essenzialmente simili (Tabella 3). Le raccomandazioni per il DMT2 sono, salvo casi particolari, valide anche per il DMT1. Target glicemici anche più stringenti sono proposti dalle linee guida dell'Ipertensione Arteriosa della Società Europea di Cardiologia (ESC) (56): l'HbA_{1c} dovrebbe mantenersi al di sotto di 6,5% (valore che corrisponde a una glicemia media di 135 mg/dL); la glicemia a digiuno deve essere inferiore a 108 mg/dL e la glicemia post-prandiale deve risultare inferiore a 135 mg/dL nei pazienti con DMT2 e tra 135 e 160 mg/dL nei pazienti con DMT1.

Gli Standard Italiani per la cura del diabete mellito, redatti dalle due Società Scientifiche Diabetologiche Italiane (AMD e SID) nel 2006, propongono questi obiettivi: HbA_{1c} <7,0% (<6,5% in singoli pazienti), glicemia a digiuno e pre-prandiale 90–130 mg/dL e glicemia post-prandiale, misurata 2 ore dopo l'inizio del pasto, <180 mg/dL (Tabella 4) (57).

Nonostante le indicazioni delle linee guida il numero di pazienti a target rimane basso.

Lo studio italiano *Metascreen* (58) ha stimato la percentuale di pazienti con DMT1 e DMT2 che effettivamente raggiungono i target di HbA_{1c} raccomandati: meno della metà dei pazienti con DMT2 otteneva valori di HbA_{1c} <7% e il 41% aveva HbA_{1c} compresa tra 7 e 9%. Percentuali ancora minori sono state riscontrate

Tabella 3 Target glicemici raccomandati per pazienti diabetici

Glicemia (mg/dL)	ADA	AACE	CDA	IDF	IDF#
A digiuno o pre-prandiale	70–130	<110	90–180	<110	<100
Post-prandiale	<180*	<140 [§]	72–126 [§]	<145*	<140 [§]
HbA _{1c}	<7,0	<6,5	<7,0	<6,5	<6,5

*1–2 ore dopo l'inizio del pasto; [§]Due ore dopo il pasto; #Linee guida per la gestione della glicemia post-prandiale. AACE: American Association of Clinical Endocrinology; CDA: Canadian Diabetes Association

Tabella 4 Target glicemici raccomandati per pazienti diabetici

- HbA_{1c} <7,0%* (<6,5% in singoli pazienti)
- Glicemia a digiuno o pre-prandiale 90–130 mg/dL°
- Glicemia post-prandiale[#] <180 mg/dL°

*Facendo riferimento ai valori di 4,0–6,0% della popolazione non diabetica, con il metodo utilizzato dal DCCT; [§]La misurazione della glicemia post-prandiale deve essere effettuata 2 ore dopo l'inizio del pasto; [°]Valori a digiuno <110 mg/dL e valori post-prandiali <145 mg/dL sono perseguibili nel DMT2 (IDF 2005)

in pazienti con DMT1 (31% con HbA_{1c} <7%; 49% con HbA_{1c} tra 7 e 9%).

I tre studi di intervento recentemente pubblicati (ACCORD, ADVANCE e VADT), a cui si è già accennato precedentemente, hanno suggerito che il controllo intensivo della glicemia non garantirebbe una migliore prognosi in termini di mortalità per tutte le cause e per cause CV.

Secondo il recente *Statement* dell'ADA (29), che ha analizzato criticamente i risultati degli studi ACCORD, ADVANCE e VADT, l'aumento della mortalità nello studio ACCORD non è semplicemente legato ai bassi livelli di HbA_{1c}, ma è dovuto probabilmente al tipo di terapia utilizzata per ottenere tale valore. È come dire che il raggiungimento di valori di HbA_{1c} vicini alla normalità non è un obiettivo da evitare, a patto che esso venga conseguito senza ricorrere a terapie eccessivamente aggressive, cercando di ridurre i rischi dell'ipoglicemia e nel contesto di un più ampio controllo dei fattori di rischio CV. Va anche sottolineato che più della metà dei pazienti randomizzati nei tre studi aveva già manifestato una malattia CV, suggerendo che il controllo glicemico può giocare un ruolo importante nella fase antecedente allo sviluppo della malattia macrovascolare. Al contrario, i benefici di uno stretto controllo glicemico possono risultare limitati, se non divenire motivo di rischio, quando la malattia diabetica è a uno

stadio più avanzato (59). Recenti studi meta-analitici sono in linea con queste ipotesi (60).

Infine è da considerare che la propensione allo sviluppo di complicanze diabetiche può essere influenzata da predisposizioni individuali eredo-familiari. Un recente studio di Doria et al. (61) ha svelato come una variante genetica sul cromosoma 9p21, associata a un maggiore rischio di coronaropatia (CAD) nella popolazione diabetica, possa interagire con il grado di controllo glicemico nel modulare il rischio CV. Tra coloro che erano portatori della variante genetica, ma che erano in buon controllo metabolico, il rischio di CAD era aumentato di due volte rispetto ai soggetti di controllo (non portatori dell'allele di rischio e in buon controllo metabolico). Nei soggetti portatori della variante genetica in cattivo controllo metabolico il rischio di CAD era aumentato di quattro volte rispetto ai soggetti di controllo. Questo studio dimostra che esiste un'interazione tra predisposizione genetica e compenso metabolico: se da una parte il buon controllo glicemico risulta un fondamentale obiettivo in tutti i soggetti diabetici, dall'altra i test sulla predisposizione genetica potrebbero essere di aiuto per identificare precocemente i pazienti per i quali un più rigoroso controllo è una necessità assoluta.

Qual è il target glicemico in caso di evento cardiovascolare acuto?

Il parere del diabetologo

- La sindrome coronarica acuta (SCA) ha una prognosi peggiore nei diabetici rispetto ai non diabetici.
- L'iperglicemia al momento del ricovero è un indice prognostico sfavorevole specialmente nei soggetti non diabetici o comunque con diabete non noto.
- Il trattamento dell'iperglicemia dei soggetti con SCA è basato sull'uso dell'insulina in quanto gli ipoglicemizzanti orali sono controindicati in fase acuta. Il tratta-

mento intensivo con insulina va intrapreso quando i valori di glicemia sono >180 mg/dL.

- L'obiettivo terapeutico è di mantenere la glicemia a valori compresi tra $90-140$ mg/dL.
- Nel perseguire il target glicemico deve essere sempre considerato il rischio di ipoglicemia.

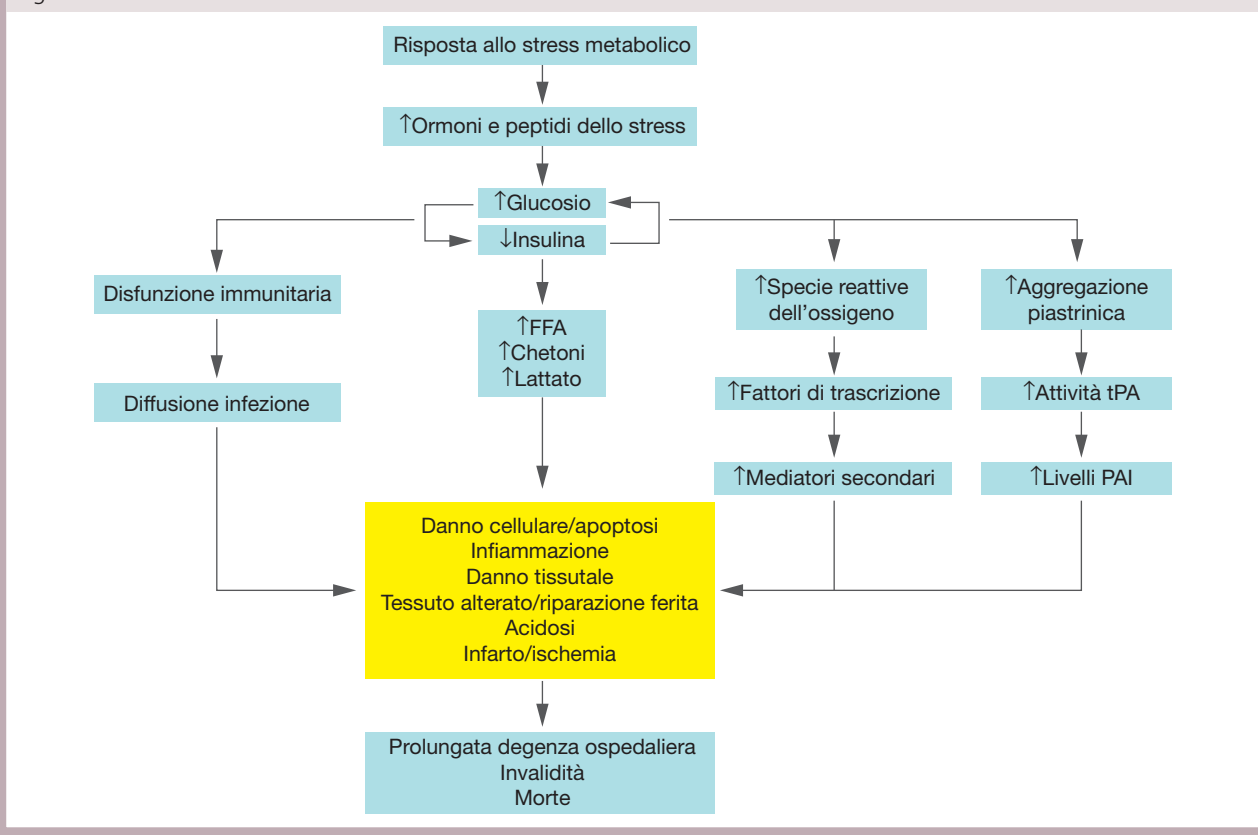
L'iperglicemia è una condizione frequente in pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA), sia diabetici sia non diabetici. Non rappresenta solo un marcatore di stress, ma può svolgere un ruolo patogenetico. Infatti, essa si associa ad un danno microvascolare e, quindi, a una minore capacità di sviluppare circoli collaterali (62); riduce il preconditionamento ischemico; favorisce l'apoptosi (63); induce un aumento delle catecolamine circolanti e di fattori pro-infiammatori (64); è associata a una maggiore produzione di acidi grassi liberi e a insulino-resistenza (65), favorendo così un maggiore consumo miocardico di ossigeno e, in ultimo, peggiorando l'ischemia (Figura 8).

Altri studi hanno dimostrato l'associazione tra stress, SCA e iperglicemia (66), anch'essa legata essenzialmente all'attivazione di meccanismi neuro-endocrini, tra cui la stimolazione di adrenalina e glucocorticoidi.

L'iperglicemia si associa, infine, a un aumentato tasso di mortalità in pazienti ospedalizzati per SCA (67).

Ciononostante, è ancora aperta la discussione se l'iperglicemia possa essere considerata un epifenomeno oppure debba essere ritenuta come diretto mediatore degli esiti clinici nelle SCA. A questa domanda hanno tentato di rispondere studi di intervento. Nei soggetti con DMT2 lo studio storico di intervento è il *Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction* (DIGAMI) in cui soggetti con SCA e DMT2 o glicemia superiore a 200 mg/dL sono stati randomizzati a terapia intensiva insulinica (infusione di insulina e glucosio per 24 h seguita da multiple dosi di insulina per un anno) o a terapia ipoglicemizzante standard. La glicemia media delle 24 h nel gruppo intensivo era di 173 mg/dL, mentre nel gruppo standard era di 210 mg/dL. Tale studio ha dimostrato come il trattamento

Figura 8 Dallo stress ossidativo alla morte cellulare: meccanismi molecolari



tPA: attivatore tissutale del plasminogeno; PAI: inibitore attivatore del plasminogeno

insulinico intensivo in fase acuta e il suo mantenimento al momento della dimissione era, rispetto a forme di terapia convenzionale, associato a una significativa riduzione della mortalità nel primo anno di follow-up (Figura 8) (68).

Sulla base di questi risultati, è stato disegnato lo studio DIGAMI 2 (69, 70) con l'obiettivo di paragonare tre strategie terapeutiche per il controllo della glicemia in pazienti diabetici con SCA:

1. insulina in infusione endovenosa (e.v.), seguita da somministrazione sottocutanea (s.c.) nel lungo termine
 2. insulina e.v. in acuto, seguita da trattamento standard
 3. trattamento standard, senza impiego di insulina e.v.
- Tale studio non ha però ottenuto differenze relative al controllo glicemico e consensualmente non si sono registrate differenze in termini di esiti cardiaci. Peraltro, questo studio ribadiva il significato prognostico del valore di glicemia sul rischio di eventi CV. Una recente meta-analisi, però, non ha confermato beneficio alcuno in termini di mortalità con il trattamento intensivo, a fronte di un aumentato rischio di ipoglicemie. Rimane quindi da verificare se questo elevato rischio di ipoglicemia abbia limitato l'effetto benefico dello stretto controllo glicemico.

Il trattamento dell'iperglicemia dei soggetti con SCA è basato sull'uso dell'insulina in quanto gli ipoglicemizzanti orali sono controindicati in fase acuta.

Alla luce di questi risultati, si ritiene ragionevole suggerire che il trattamento intensivo con insulina e.v. venga intrapreso in quei soggetti con SCA che presentano valori glicemici >180 mg/dL, indipendentemente dalla preesistente diagnosi di diabete mellito, attuando tutte le precauzioni necessarie per evitare episodi di ipoglicemia. In assenza di evidenze conclusive l'obiettivo terapeutico è una glicemia compresa tra 90 e 140 mg/dL.

Il parere del cardiologo

- *L'iperglicemia da stress può essere considerata un indicatore di nuovo diabete mellito (ca. 33%).*
- *L'iperglicemia non è solo un marker di rischio ma potrebbe avere un effetto diretto.*
- *La glicemia è una variabile continua, non c'è effetto soglia.*
- *La raccolta di storia clinica e diabetologica dei pazienti è fondamentale.*

- *L'adattamento allo stress è difficile in presenza di neuropatia autonoma diabetica.*
- *L'obiettivo è mantenere la glicemia tra 90 e 140 mg/dL evitando le ipoglicemie.*
- *Ipoglicemia relativa: va considerata la velocità di raggiungimento del target glicemico.*

Nonostante la mortalità per SCA si sia significativamente ridotta nell'ultimo decennio con l'avvento del trattamento percutaneo, la presenza di diabete mellito continua ad associarsi a un eccesso di mortalità (71).

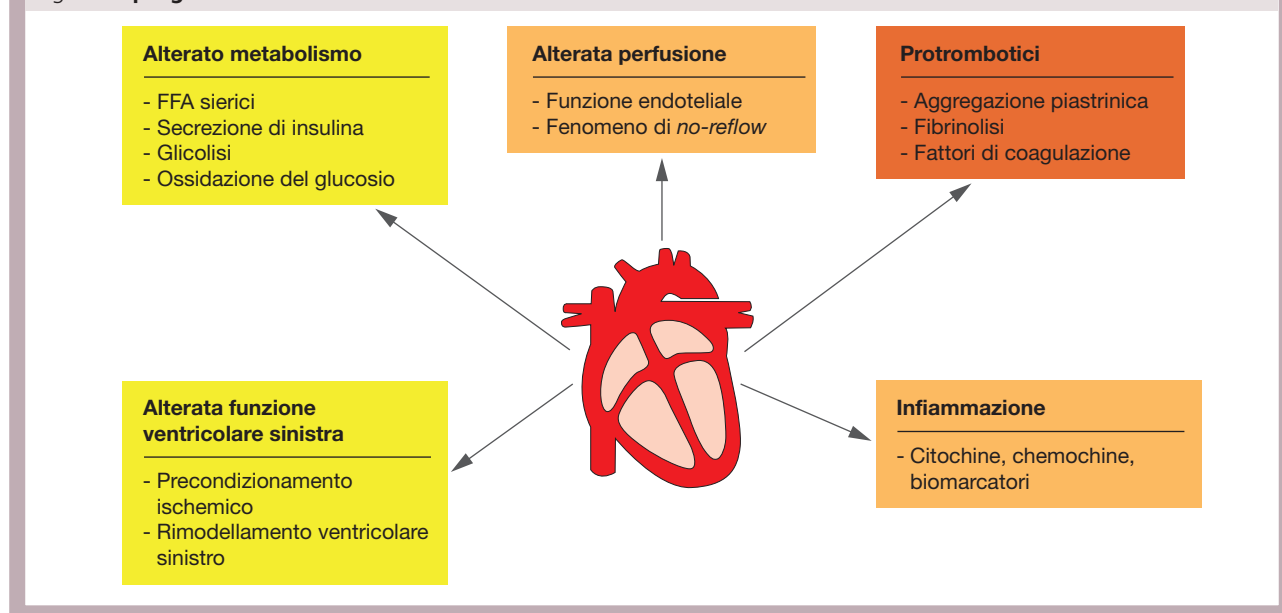
In generale, l'iperglicemia è una condizione di frequente riscontro in pazienti con SCA e può essere considerata come un fattore di rischio indipendente di mortalità per SCA sia nei soggetti diabetici sia nei non diabetici. I meccanismi implicati nella peggiore prognosi dei pazienti iperglicemici durante SCA risiedono, almeno in parte, nel legame tra glicemia e danno endoteliale, stress ossidativo, stimolo protrombotico e proinfiammatorio (Figura 9).

Nei soggetti non diabetici l'iperglicemia "da stress" è un marker del rischio successivo di sviluppare diabete e si associa ad aumentato rischio di shock cardiogeno, scompenso cardiaco e morte (74). Il riscontro di iperglicemia a digiuno durante SCA in soggetti non classificati come diabetici può quindi rappresentare un marker per identificare precocemente i pazienti a più alto rischio e per trattarli nel modo più adeguato (75).

Ma quando valutare la glicemia? Un dato importante e recente è che, piuttosto che un singolo valore di glicemia all'ingresso o altre più complesse misurazioni, il parametro glicemico maggiormente predittivo del rischio di mortalità nel paziente ospedalizzato con SCA e iperglicemia è la semplice media di tutte le glicemie durante il ricovero (76).

Pochi dubbi esistono sull'utilità del controllo glicemico con target moderato (mantenere la glicemia almeno <170 mg/dL) ottenuto con insulina e.v. nella SCA, dati i risultati positivi del DIGAMI (68) e nonostante i controversi dati del DIGAMI 2 (69). Tuttavia, permane incertezza sull'utilità di una correzione aggressiva dell'iperglicemia, anche per la difficoltà di estrapolare alla SCA dati che non si riferiscono a tali pazienti. Mentre due studi di intervento monocentrici, condotti su pazienti critici ricoverati in terapia intensiva post-operatoria (prevalentemente post-cardiochirurgica) (77) e su pazienti ricoverati in rianimazione (78), avevano mostrato un beneficio sulla mortalità in

Figura 9 Iperglicemia e sindrome coronarica acuta



FFA: acidi grassi liberi. Mod. da (72, 73)

pazienti randomizzati a trattamento intensivo con insulina e.v. (con target glicemico tra 80 e 110 mg/dL), nello studio multicentrico NICE-SUGAR, condotto su pazienti ricoverati in terapia intensiva, i soggetti randomizzati a trattamento intensivo (target glicemico 81-108 mg/dL) presentavano un maggiore tasso di mortalità per cause CV e l'ipoglicemia era nettamente più frequente nel gruppo in trattamento ipoglicemizzante intensivo rispetto al gruppo in trattamento standard (6,8 vs 0,5%) (54). L'ipoglicemia nel paziente coronaropatico, infatti, è estremamente rischiosa poiché induce una iperattività compensatoria del sistema adrenergico, precipitando o peggiorando l'ischemia e, quindi, il danno miocardico. Considerati i risultati degli studi riguardanti l'aumentato rischio di mortalità CV in pazienti con frequenti ipoglicemie, queste ultime potrebbero essere considerate un fattore di rischio indipendente.

I suggerimenti dello *Statement* dell'*American Heart Association* (AHA) in pazienti con SCA sono i seguenti: a) la glicemia deve sempre essere misurata all'ingresso in ospedale; b) è fondamentale monitorizzare la glicemia durante la degenza; c) la terapia infusionale con insulina è l'opzione di prima scelta qualora i valori glicemici superino i 180 mg/dL; d) l'obiettivo è mantenere la glicemia tra 90 e 140 mg/dL evitando le ipoglicemie.

Esiste un target glicemico diverso per complicanze micro e macrovascolari?

- Per ottenere un effetto su complicanze micro e macroangiopatiche è necessario instaurare un buon controllo delle glicemie sin dalla fase iniziale della malattia.
- L'effetto del controllo glicemico sulle complicanze microvascolari è più rapido rispetto all'effetto sulle complicanze macrovascolari.
- Considerati i dati disponibili in letteratura sembra ragionevole definire un target glicemico unico per complicanze sia micro sia macrovascolari.

Studi epidemiologici dimostrano come nel DMT1 esista una relazione lineare tra rischio di sviluppare complicanze micro e macrovascolari e livelli crescenti di HbA_{1c}.

Nel DMT2 la relazione tra queste due variabili è di tipo iperbolico per quanto riguarda le complicanze microangiopatiche e di tipo lineare per quelle macroangiopatiche.

Nel DCCT la riduzione della retinopatia nel gruppo trattato intensivamente era pari al 76% in prevenzione primaria e al 54% in prevenzione secondaria.

Nell'UKPDS la diminuzione dell'albuminuria nel

gruppo in trattamento intensivo era pari al 33%, per quanto tale beneficio si riscontrasse solo dopo diversi anni (circa sei).

Nello studio ADVANCE è stata osservata una significativa riduzione degli eventi microvascolari nei pazienti in terapia intensiva, dovuta principalmente a una diminuzione degli eventi renali. Un risultato analogo è stato riscontrato nel VADT.

I dati degli studi di intervento sembrerebbero suggerire che l'iperglicemia possa avere un ruolo patogenetico maggiore nei confronti della microangiopatia rispetto alla macroangiopatia.

In particolare, il buon controllo glicemico potrebbe esercitare un effetto protettivo renale, riducendo insorgenza e progressione della nefropatia diabetica. Ciò potrebbe essere rilevante anche ai fini della prevenzione CV, dato che la nefropatia rappresenta un importante fattore di rischio CV.

Peraltro, i benefici del controllo metabolico intensivo sulle complicanze macroangiopatiche potrebbero richiedere tempi più lunghi rispetto a quelli necessari per prevenire le complicanze microangiopatiche.

Pertanto, la differenza tra micro e macroangiopatia non risiede tanto nel grado di controllo glicemico (*the lower the better* evitando l'ipoglicemia), quanto nella sua durata.

Questa considerazione comporta la necessità di instaurare un buon controllo sin dalle prime fasi della malattia diabetica, anche alla luce dell'emergente concetto di "memoria" metabolica. Secondo questo concetto, anche dopo la riduzione dell'esposizione all'iperglicemia, i danni cellulari e mitocondriali, generati dalla precedente esposizione a elevati livelli di glicemia, persistono nel tempo e sono tali da richiedere diversi anni per il ripristino funzionale delle strutture cellulari.

Studi condotti su cellule endoteliali confermano che, dopo stimolazione con alte concentrazioni di glucosio, le cellule endoteliali continuano a produrre sostanze proinfiammatorie e protrombotiche (laminina, fibronectina), nonostante l'interruzione dello stimolo iperglicemico.

Questi risultati trovano un corrispettivo clinico nell'osservazione che anni dopo trapianto di pancreas in pazienti con DMT1 e nefropatia diabetica non si osserva regressione dei danni renali glomerulari, mentre l'assetto glomerulare si normalizza dopo 10 anni di follow-up (79), suggerendo ancora una volta l'esistenza di una "memoria" glico-metabolica dannosa.

A corollario di questo concetto sta quello di *legacy*

fornito dai dati di follow-up dello studio UKPDS.

In analogia a quanto riscontrato nello studio DCCT/EDIC, dopo l'interruzione dello studio UKPDS veniva annullata la differenza di HbA_{1c} tra soggetti in trattamento convenzionale e intensivo. Ciononostante, a 10 anni di distanza persisteva la riduzione del rischio di microangiopatia e diveniva significativo quello di infarto del miocardio e mortalità per tutte le cause.

È possibile/necessario individualizzare il target glicemico?

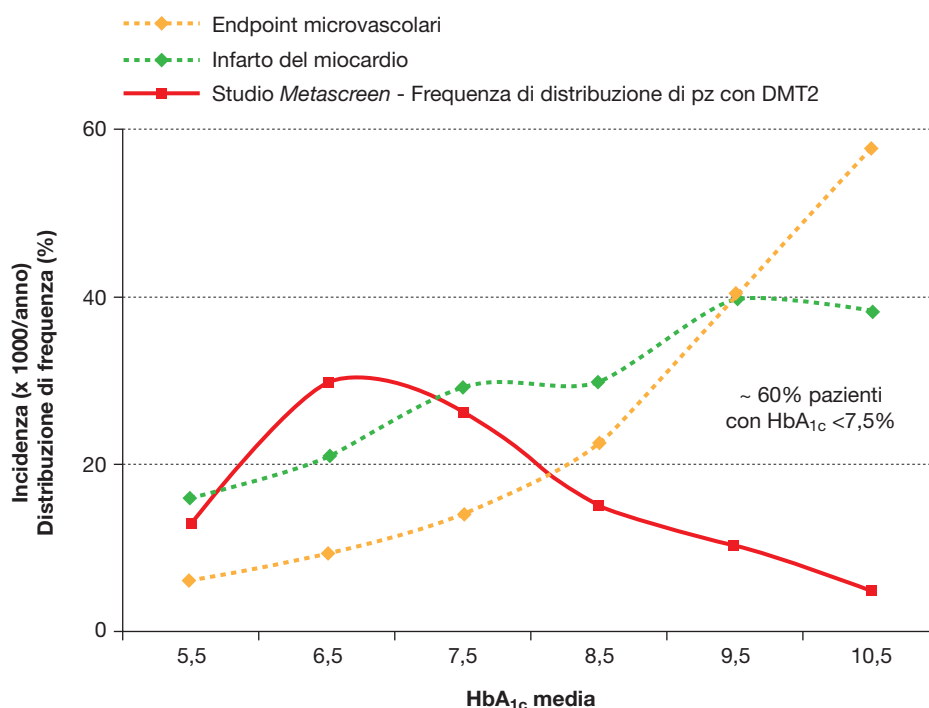
- *L'HbA_{1c} rimane il target glicemico principale.*
- *Obiettivi terapeutici più o meno stringenti dovrebbero essere identificati individualmente.*
- *In tutti i pazienti è necessario ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia.*

L'HbA_{1c} rimane l'obiettivo principale del trattamento in pazienti diabetici, in virtù della stretta relazione fra questo indice di controllo glicemico e le complicanze micro e macroangiopatiche. Mettendo a raffronto la distribuzione della frequenza di HbA_{1c} in pazienti italiani con DMT2 (studio *Metascreen*) con l'incidenza di complicanze microvascolari e di infarto del miocardio per livello di controllo glicemico (UKPDS), risulta evidente che nella grande maggioranza dei pazienti italiani il rischio assoluto di infarto del miocardio è decisamente maggiore del rischio di microangiopatia (Figura 10) (22, 58).

Al momento della stesura di questo documento l'ADA indica un obiettivo <7,0% per HbA_{1c}, fra 70 mg/dL e 130 mg/dL per la glicemia pre-prandiale e <180 mg/dL per il picco iperglicemico dopo pasto. Questi obiettivi non vanno, però, perseguiti in modo cieco e acritico. La stessa ADA ha da tempo riconosciuto i seguenti fattori come valide motivazioni per l'individualizzazione degli obiettivi glicemici: durata del diabete, età e aspettativa di vita, co-morbidità, presenza di complicanze CV e/o microangiopatiche, perdita della percezione di ipoglicemia, altri fattori individuali.

Questa impostazione è paradossalmente confortata dalla varietà di risultati ottenuti nei grandi trial (UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT). Nessuno di questi studi ha fornito evidenze universalmente applicabi-

Figura 10 Incidenza cumulativa di endpoint microvascolari, di infarto del miocardio e distribuzione di frequenza dei pazienti diabetici tipo 2, stratificati per categorie di HbA_{1c} media



Mod. da (22, 58)

li all'ipotetico (e inesistente) "paziente diabetico tipo 2 medio".

L'UKPDS ha arruolato pazienti di nuova diagnosi con basso profilo di rischio. I pazienti di ADVANCE, ACCORD e VADT erano invece caratterizzati da una durata di diabete di 8–10 anni e moltissimi di essi avevano già avuto eventi CV maggiori. Inoltre, come evidenziato nella Figura 10, la qualità del controllo glicemico era diversa da studio a studio. Questi dati sono fondamentali per la trasferibilità dei risultati dei singoli studi alla pratica clinica.

L'analisi combinata dei grandi trial (UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT, PROactive, RECORD e *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*, FIELD) permette pertanto di affermare che nel DMT2:

- è possibile contrastare efficacemente la "storia naturale" della malattia - intesa come progressivo peggioramento del controllo glicemico (UKPDS) - e raggiungere gli attuali goal terapeutici di controllo glicemico pressoché in tutti i pazienti (PROactive, FIELD, ACCORD, ADVANCE, RECORD);

- se la aspettativa di vita è ≥ 10 anni gli obiettivi glicemici dovrebbero essere perseguiti per ottenere la prevenzione di complicanze microvascolari e macrovascolari:
 - in tutti i pazienti neo-diagnosticati (UKPDS)
 - nei pazienti con controllo glicemico stabilmente $\leq 7,5\%$ (ADVANCE)
 - nei pazienti senza precedenti di malattia CV (ACCORD, ADVANCE);
- in tutti i pazienti devono essere adottate strategie terapeutiche che, a parità di controllo glicemico, minimizzino il rischio di ipoglicemia, essendo quest'ultima un ipotetico indicatore di aumento del rischio di eventi CV/morte (ACCORD, ADVANCE, VADT, NICE-SUGAR, Van den Berghe) (26–28, 54, 78);
- in tutti i pazienti ricoverati in ospedale la glicemia dovrebbe essere stabilmente mantenuta nel range 90–180 mg/dL nell'arco delle 24 h per diminuire il rischio di mortalità; in particolare:
 - nei pazienti con infarto del miocardio acuto (e, probabilmente, con sindrome coronarica acuta in generale) la glicemia dovrebbe essere mantenuta

<180 mg/dL (DIGAMI) e possibilmente <144 mg/dL (8 mM) (DIGAMI e DIGAMI 2) (68–70)

- nei pazienti (anche non diabetici) ricoverati in unità di terapia intensiva la glicemia dovrebbe essere mantenuta intorno a 144 mg/dL (8 mM) per ridurre la mortalità (NICE-SUGAR e Van den Berghe) (54, 78).

Come corollario alle affermazioni precedenti, obiettivi glicemici meno stringenti (HbA_{1c} tra 7 e 8%) dovrebbero essere perseguiti invece in pazienti con aspettativa di vita <10 anni, storia di controllo glicemico con HbA_{1c} cronicamente >7,5–8,0%, pregressi eventi CV, perché non abbiamo evidenza che un controllo glicemico migliore sia in grado di prevenire gli eventi micro e macroangiopatici (ACCORD, VADT). Va nuovamente ripetuto che in tutti i pazienti, senza distinzione, il rischio di ipoglicemie deve essere ridotto al minimo.

Qual è la relazione tempo/iperglicemia nel rischio cardiovascolare?

- Trial di durata di 6–10 anni (DCCT, UKPDS) hanno evidenziato un effetto su micro e macroangiopatia.
- Il pregresso trattamento intensivo dell'iperglicemia crea un legacy effect che può produrre effetti favorevoli sul rischio CV a distanza di molti anni (DCCT/EDIC, UKPDS 10-yr FU, Steno-2).
- La relazione iperglicemia/rischio CV sembra influenzata dalla esposizione del paziente alla patologia nel tempo (durata del diabete, preesistenza di malattia CV) (ACCORD, VADT).
- La relazione iperglicemia/rischio CV potrebbe anche risentire della velocità di correzione dell'iperglicemia.

Nei trial di durata compresa tra i 6 e i 10 anni, come UKPDS e DCCT, risulta difficile osservare effetti favorevoli sul rischio CV derivanti dal trattamento intensivo dell'iperglicemia. Infatti, in questi studi la riduzione delle complicanze macrovascolari inizia a essere appena evidente solo dopo circa 4–5 anni dall'inizio dell'intervento. Per tale ragione, allo scopo di comprendere come il controllo glicemico influenzi l'incidenza degli eventi CV nel lungo termine, sono stati condotti studi di follow-up post-trial sui pazienti che avevano partecipato all'UKPDS e al DCCT (23, 79). I risultati del follow-up a distanza di 10 anni dalla conclusione dello studio

UKPDS hanno permesso l'elaborazione del concetto di *glucose legacy* (24, 80). Questo concetto si basa sull'osservazione che nel gruppo trattato in modo intensivo si è riscontrata una significativa riduzione degli eventi microvascolari (già presente nei primi anni dello studio) e dell'incidenza di infarto miocardico e di morte per tutte le cause rispetto al gruppo in trattamento convenzionale, malgrado durante il follow-up post-trial non vi fosse alcuna differenza di controllo glicemico tra i due gruppi. Pertanto, il buon controllo glicemico esplica i suoi effetti benefici sulle complicanze macrovascolari e sulla mortalità ad anni di distanza dall'inizio del trattamento.

Il fenomeno è indipendente dal tipo di trattamento ipoglicemizzante - perché si osserva indifferentemente con metformina, insulina e sulfoniluree - e dal tipo di diabete. Infatti, i dati ottenuti nel DMT2 sono pressoché sovrapponibili ai risultati osservati nel follow-up post-trial dello studio DCCT (studio EDIC) che coinvolgeva pazienti diabetici tipo 1 (in questi ultimi non è significativo l'impatto sulla mortalità, causa il basso numero di eventi).

È importante sottolineare che questo effetto di *legacy* sembra specifico per quanto riguarda il controllo glicemico, perché un fenomeno analogo non si osservava nei pazienti dello studio UKPDS sottoposti a due diversi trattamenti anti-ipertensivi, uno intensivo e uno meno intensivo.

La base fisiopatologica di tale meccanismo protettivo può essere spiegata da una serie di modificazioni strutturali e biochimiche dovute al trattamento intensivo dell'iperglicemia, tra cui la ridotta produzione degli *advanced glycation endproducts* (AGE), il minor danno microvascolare e la riduzione dell'incidenza di malattia microvascolare (microalbuminuria, neuropatia autonoma), che rappresentano di per sé fattori di rischio CV.

Un *legacy effect* è presente anche nello studio Steno-2 (81) e può essere riferito al pregresso controllo intensivo di vari fattori di rischio CV (iperglicemia, dislipidemia, ipertensione arteriosa): in questo caso i pazienti diabetici precedentemente trattati intensivamente per questi fattori di rischio CV, rispetto a quelli trattati in maniera convenzionale, continuavano a mostrare una minore incidenza di eventi CV e presentavano, a cinque anni dal termine dell'intervento, anche una minore mortalità. Questi risultati sottolineano, ancora una volta, i benefici derivanti dal precedente miglior controllo dei vari fattori di rischio CV che perdurano e anzi si accentuano con il passare del tempo.

La relazione iperglicemia/rischio CV è dunque

influenzata dal periodo di esposizione dei pazienti all'iperglicemia e, probabilmente, anche ad altri fattori di rischio CV. Inoltre, essa è influenzata anche dalla situazione clinica del paziente, poiché i pazienti con maggiore durata di diabete, con malattia CV già presente e/o con livelli di HbA_{1c} più elevati (>8,0%) sembrano non beneficiare del trattamento intensivo dell'iperglicemia in termini di riduzione degli eventi e della mortalità CV e potrebbero addirittura trarne degli svantaggi (Tabella 5).

Infine, la relazione iperglicemia/rischio CV potrebbe anche risentire della velocità di correzione dell'iperglicemia: quando questa è troppo rapida, come è avvenuto nello studio ACCORD, si è osservato un incremento della mortalità. Lo stesso fenomeno non si è invece osservato nello studio ADVANCE, in cui la correzione dell'iperglicemia è avvenuta più gradualmente.

Tabella 5 Riduzione dell'iperglicemia e complicanze vascolari nel DMT2

	Microvascolari	Macrovascolari
Diabete precoce	Beneficio	Beneficio
Diabete avanzato	Beneficio	No beneficio Possibile danno

Bibliografia

- Pyörälä K, Savolainen E, Lehtvirta E, et al. Glucose tolerance and coronary heart disease: Helsinki policemen study. *J Chronic Dis* 32: 729-745, 1979.
- Balkau B, Bertrais S, Ducimetiere P, Eschwege E. Is there a glycaemic threshold for mortality risk? *Diabetes Care* 22: 696-699, 1999.
- Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, et al. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: The Whitehall study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 287: 867-870, 1983.
- Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 22: 233-240, 1999.
- Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 164: 2147-2155, 2004.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2006. *Diabetes Care* 29 (Suppl 1): S4-42, 2006.
- Levitzky YS, Pencina MJ, D'Agostino RB, et al. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 51: 264-270, 2008.
- DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 26: 688-696, 2003.
- Rodriguez BL, Curb JD, Burchfiel CM, et al. Impaired glucose tolerance, diabetes, and cardiovascular disease risk factor profiles in the elderly. The Honolulu Heart Program. *Diabetes Care* 19: 587-590, 1996.
- Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, et al. Low fasting plasma glucose level as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality. *Circulation* 101: 2047-2052, 2000.
- Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: The Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 116: 151-157, 2007.
- Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: The European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 141: 413-420, 2004.
- van't Riet E, Rijkkelijkhuizen JM, Nijpels G, et al. HbA1c in relation to 10-year fatal and non-fatal cardiovascular disease: The Hoorn Study Group. *Diabetologia* 50 (Suppl 1): S1-S538, 2007.
- Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Pfeffer MA, Yusuf S; CHARM Program Investigators. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: An analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Arch Intern Med* 168: 1699-1704, 2008.
- Park S, Barrett-Connor E, Wingard DL, et al. GHb is a better predictor of cardiovascular disease than fasting or postchallenge plasma glucose in women without diabetes. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 19: 450-456, 1996.
- Barr EL, Boyko EJ, Zimmet PZ, et al. Continuous relationships between non-diabetic hyperglycaemia and both cardiovascular disease and all-cause mortality: The Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetologia* 52: 415-424, 2009.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16: 434-444, 1993.
- Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 46: 760-765, 2003.
- Elley CR, Kenealy T, Robinson E, Drury PL. Glycated haemoglobin and cardiovascular outcomes in people with type 2 diabetes: A large prospective cohort study. *Diabet Med* 25: 1295-1301, 2008.
- Stettler C, Allemann S, Jüni P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 152: 27-38, 2006.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. *N Engl J Med* 353: 2643-2653, 2005.

22. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ* 321: 405–412, 2000.
23. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837–853, 1998.
24. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577–1589, 2008.
25. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): A randomised controlled trial. *Lancet* 366: 1279–1289, 2005.
26. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545–2559, 2008.
27. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2560–2572, 2008.
28. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes (VADT). *N Engl J Med* 360: 129–139, 2009.
29. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: A position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 53: 298–304, 2009.
30. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ; RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): A multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 373: 2125–2135, 2009.
31. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 373: 1765–1772, 2009.
32. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383–393, 2003.
33. Thomas GN, Chook P, Qiao M, et al. Deleterious impact of “high normal” glucose levels and other metabolic syndrome components on arterial endothelial function and intima-media thickness in apparently healthy Chinese subjects: The CATHAY study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 739–743, 2004.
34. Cosentino F, Battista R, Scuteri A, et al. Impact of fasting glycaemia and regional cerebral perfusion in diabetic subjects: A study with technetium-99m-ethyl cysteinate dimer single photon emission computed tomography. *Stroke* 40: 306–308, 2009.
35. Gutierrez J, Ballinger SW, Darley-Usmar VM, Landar A. Free radicals, mitochondria, and oxidized lipids: The emerging role in signal transduction in vascular cells. *Circ Res* 99: 924–932, 2006.
36. Camici GG, Schiavoni M, Francia P, et al. Genetic deletion of p66(Shc) adaptor protein prevents hyperglycemia-induced endothelial dysfunction and oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 5217–5222, 2007.
37. Cosentino F, Francia P, Camici GG, et al. Final common molecular pathways of aging and cardiovascular disease: Role of the p66Shc protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28: 622–628, 2008.
38. Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S, et al. Plasma glucose levels throughout the day and HbA(1c) interrelationships in type 2 diabetes: Implications for treatment and monitoring of metabolic control. *Diabetes Care* 24: 2023–2029, 2001.
39. Bonora E, Corrao G, Bagnardi V, et al. Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycaemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 49: 846–854, 2006.
40. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): Analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 25: 275–278, 2002.
41. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: The Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 39: 1577–1583, 1996.
42. McCarter RJ, Hempe JM, Gomez R, Chalew SA. Biological variation in HbA1c predicts risk of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 27: 1259–1264, 2004.
43. 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.
44. 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 non-insulin-dependent diabetes mellitus: The Verona Diabetes Study. *Circulation* 96: 1750–1754, 1997.
45. 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.
46. 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.

47. 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.
48. Dungan KM, Buse JB, Largay J, et al. 1,5-anhydroglucitol and postprandial hyperglycemia as measured by continuous glucose monitoring system in moderately controlled patients with diabetes. *Diabetes Care* 29: 1214–1219, 2006.
49. Vehkavaara S, Yki-Järvinen H. 3.5 years of insulin therapy with insulin glargine improves in vivo endothelial function in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 325–330, 2004.
50. 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.
51. Hepburn DA, MacLeod KM, Pell AC, et al. Frequency and symptoms of hypoglycaemia experienced by patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Diabet Med* 10: 231–237, 1993.
52. Henderson JN, Allen KV, Deary IJ, Frier BM. Hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes: Frequency, symptoms and impaired awareness. *Diabet Med* 20: 1016–1021, 2003.
53. Davis SN, Mann S, Briscoe VJ, et al. Effects of intensive therapy and antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 58: 701–709, 2009.
54. The NICE-SUGAR Study Investigators; Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360: 1283–1297, 2009.
55. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854–865, 1998.
56. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 28: 1462–1536, 2007.
57. De Micheli A. Italian standards for diabetes mellitus 2007: executive summary. *Diabete Italia, AMD Associazione Medici Diabetologi, SID Società Italiana di Diabetologia. Acta Diabetol* 45: 107–127, 2008.
58. Metascreen Writing Committee, Bonadonna RC, Cucinotta D, Fedele D, Riccardi G, Tiengo A. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes: results from Metascreen, a multicenter diabetes clinic-based survey. *Diabetes Care* 29: 2701–2707, 2006.
59. Del Prato S. Megatrials in type 2 diabetes. From excitement to frustration. *Diabetologia* 52: 1219–1226, 2009.
60. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 19: 604–612, 2009.
61. Doria A, Wojcik J, Xu R, et al. Interaction between poor glycemic control and 9p21 locus on risk of coronary artery disease in type 2 diabetes. *JAMA* 300: 2389–2397, 2008.
62. Scognamiglio R, Negut C, De Kreutzenberg SV, et al. Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients. *Circulation* 112: 179–184, 2005.
63. Kersten JR, Schmeling TJ, Orth KG, et al. Acute hyperglycemia abolishes ischemic preconditioning in vivo. *Am J Physiol* 275: H721–H725, 1998.
64. Morohoshi M, Fujisawa K, Uchimura I, Numano F. Glucose-dependent interleukin 6 and tumor necrosis factor production by human peripheral blood monocytes in vitro. *Diabetes* 45: 954–959, 1996.
65. Tansey MJ, Opie LH. Relation between plasma free fatty acids and arrhythmias within the first twelve hours of acute myocardial infarction. *Lancet* ii: 419–422, 1983.
66. Ceriello A, Zarich SW, Testa R. Lowering glucose to prevent adverse cardiovascular outcomes in a critical care setting. *J Am Coll Cardiol* 53 (Suppl 5): S9–13, 2009.
67. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL; ICONS Investigators. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol* 40: 1748–1754, 2002.
68. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: Important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 99: 2626–2632, 1999.
69. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L; DIGAMI 2 Investigators. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: A report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 29: 166–176, 2008.
70. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): Effects on mortality and morbidity. *DIGAMI 2 Investigators. Eur Heart J* 26: 650–661, 2005.
71. Yan RT, Yan AT, Tan M, McGuire DK, Leiter L, Fitchett DH, Lauzon C, Lai K, Chow CM, Langer A, Goodman SG; Canadian Acute Coronary Syndrome Registry Investigators. Underuse of evidence-based treatment partly explains the worse clinical outcome in diabetic patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 152: 676–683, 2006.
72. Zarich SW. Mechanism by which hyperglycemia plays a role in the setting of acute cardiovascular illness. *Rev Cardiovasc Med* 7 (Suppl 2): S35–43, 2006.
73. Bauters C, Ennezat PV, Tricot O, Lauwerier B, Lallemand R, Saadouni H, Quandalle P, Jaboureck O, Lambin N, Le Tourneau T; REVE Investigators. Stress hyperglycaemia is an independent predictor of left ventricular remodelling after first anterior myocardial infarction in non-diabetic patients. *Eur Heart J* 28: 546–552, 2007.
74. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: A systematic overview. *Lancet* 355: 773–778, 2000.
75. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: A prospective study. *Lancet* 359: 2140–2144, 2002.
76. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, et al. Glucometrics in

- patients hospitalized with acute myocardial infarction: Defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation* 117: 1018–1027, 2008.
77. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359–1367, 2001.
78. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354: 449–461, 2006.
79. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 339: 69–75, 1998.
80. Chalmers J, Cooper ME. UKPDS and the legacy effect. *N Engl J Med* 359: 1618–1620, 2008.
81. 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.

