

Opinioni a confronto

A cura di Stefano Del Prato

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Sezione Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Università di Pisa

Glicemia post-prandiale e rischio cardiovascolare

Partecipanti

Immacolata Ambrosino, Venere De Blasio, Raffaele Marfella

Dipartimento di Geriatria, Gerontologia e Malattie del Metabolismo, Seconda Università degli Studi di Napoli

Cristina Bianchi, Roberto Miccoli

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università di Pisa

1) L'iperglicemia post-prandiale è un fattore di rischio cardiovascolare già prima del diabete tipo 2?

■) *I. Ambrosino, V. De Blasio, R. Marfella:* nei soggetti normali la glicemia nella fase post-prandiale è contenuta entro limiti piuttosto ristretti: non aumenta oltre i 140 mg/dL (7,8 mmol/L) e, tipicamente, torna ai livelli pre-prandiali entro due ore dal pasto (1). L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce come normale tolleranza al glucosio valori glicemici <140 mg/dL (7,8 mmol/L) due ore dopo l'ingestione di un carico di glucosio di 75 g (2). Pertanto, secondo l'*International Diabetes Federation* (IDF) l'iperglicemia post-prandiale è definita da livelli di glicemia >140 mg/dL (7,8 mmol/L) due ore dopo l'ingestione di cibo (3). Numerose evidenze suggeriscono che l'iperglicemia post-prandiale compare prima del diabete tipo 2 (DMT2). Tale aspetto della patologia diabetica è determinato da un progressivo declino dell'azione biologica dell'insulina e dall'inesorabile deterioramento della funzionalità delle cellule β e, quindi, della secrezione di insulina (4). La perdita della prima fase di secrezione insulinica e il conseguente calo della soppressione della produzione epatica di glucosio dopo i pasti si verificano prima della manifestazione clinica del diabete sotto forma di incrementi della glicemia post-prandiale in presenza di una normale glicemia a digiuno (4). Numerose esperienze, sia di tipo sperimentale sia epidemiologico, dimostrano che l'iperglicemia post-prandiale è un importante fattore predittore di rischio cardiovascolare anche in presenza di una normale glicemia a digiuno. In tale contesto l'*Hoorn Study* (5), l'*Honolulu Heart Study* (6) e il *Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe* (DECODE) (7) hanno indicato in modo chiaro che la glicemia due ore dopo carico orale di glucosio, ritenuta un equivalente di quella post-prandiale, è un potente predittore di rischio cardiovascolare. Questo dato è stato confermato da una notevole quantità di evidenze scientifiche che dimostrano chiaramente il rapporto causale fra l'iperglicemia post-prandiale e lo stress ossidativo (8), l'*intima-media thickness* (IMT) carotideo (9) e la disfunzione endoteliale (10), tutti *markers* di malattia cardiovascolare. Una metanalisi di 38 studi prospettici, inoltre, evidenzia che l'iperglicemia post-prandiale si associa a un incremento del rischio di malattia cardiovascolare in soggetti non diabetici, con un rapporto simile fra eventi e glicemia a digiuno o a due ore dall'assunzione di cibo (11). Analizzando i dati dei vari studi inseriti nella metanalisi, è risultato che

gli eventi cardiovascolari aumentavano in maniera lineare senza una soglia per la glicemia a due ore dopo il pasto, mentre per la glicemia a digiuno è emerso un effetto soglia a 99 mg/dL (5,5 mmol/L). Infine, nel *Baltimore Longitudinal Study of Aging* (12), condotto su 1236 uomini seguiti per 13,4 anni, la mortalità cardiovascolare è aumentata significativamente con livelli di glicemia a due ore dopo i pasti >140 mg/dL (7,8 mmol/L). Pertanto, le evidenze citate nell'insieme supportano l'ipotesi che l'iperglicemia post-prandiale sia un fattore di rischio cardiovascolare già prima della manifestazione clinica del DMT2.

■) **C. Bianchi, R. Miccoli:** numerosi studi epidemiologici hanno documentato una relazione fra rischio cardiovascolare ed escursioni della glicemia post-prandiale anche nell'ambito di valori non diagnostici per diabete (7). Tuttavia, nell'interpretare questi dati, si deve tenere in considerazione che tali studi hanno definito il concetto di glicemia post-prandiale basandosi sulla misurazione della glicemia durante il test orale di tolleranza al glucosio (OGTT). In che misura la glicemia dopo carico orale di glucosio rifletta realmente la glicemia post-prandiale (ovvero la glicemia riscontrabile dopo un pasto misto) non è chiaro e pochi studi hanno preso in esame questo aspetto. D'altra parte, non sorprende che i livelli di glicemia post-prandiale possano risultare correlati al rischio cardiovascolare anche in soggetti che non raggiungono valori soglia per la definizione di diabete. In effetti, la scelta dei cut-off per la diagnosi di diabete è stata basata sull'osservazione che livelli di glicemia >126 mg/dL a digiuno o >200 mg/dL due ore dopo OGTT sembrano rappresentare la soglia per la comparsa di complicanze microvascolari. Nel contesto delle complicanze macrovascolari, invece, non sembra possibile identificare alcun valore soglia in grado di distinguere tra coloro che svilupperanno eventi cardiovascolari e coloro che invece saranno protetti da tale evenienza. La glicemia di per sé sembra, quindi, essere un fattore di rischio cardiovascolare continuo. Ad esempio, il *Paris Prospective Study* (13) ha documentato non solo un significativo aumento del rischio di mortalità totale e per coronaropatia con il progressivo incremento della glicemia a digiuno o due ore dopo OGTT, ma anche l'esistenza di una relazione con andamento a J tra glicemia a digiuno o dopo carico orale di glucosio e mortalità totale o cardiovascolare, con un aumento di rischio anche tra i soggetti che avevano valori più bassi di glicemia rispetto a quelli con valori normali. Il contributo della glicemia post-prandiale nei confronti delle complicanze cardiovascolari è sostenuto, comunque, da vari studi e da analisi di meta-regressione (14-16). Tuttavia, tali analisi presentano delle limitazioni: 1. i vari studi esaminati hanno impiegato campioni ematici diversi (ad esempio sangue intero vs plasma) e differenti metodi di dosaggio della glicemia; 2. nell'analisi dei dati manca la correzione per i concomitanti fattori di rischio cardiovascolare; 3. i dati nella donna sono scarsi; 4. i risultati delle metanalisi potrebbero essere trasferibili solo in maniera limitata alla popolazione contemporanea, dato che sono stati raccolti oltre 20 anni fa (11, 17). D'altronde, non tutti gli studi hanno confermato la relazione tra glicemia post-carico e outcome cardiovascolare fatale e non-fatale e, talvolta, tale relazione è risultata apparente solo dopo follow-up piuttosto lunghi (18). È possibile ipotizzare che, negli studi di più lunga durata, un'elevata percentuale di individui con ridotta tolleranza al glucosio (IGT) all'inizio dello studio abbia sviluppato diabete prima della comparsa di cardiopatia ischemica o della morte e che l'associazione tra IGT e outcome a lungo termine sia spiegabile dal maggior rischio di diabete tra i soggetti con IGT. Comunque, in una coorte finlandese non è stato dimostrato che il diabete durante il follow-up sia un fattore intermedio che lega IGT basale e cardiopatia ischemica incidente (19). Inoltre, nel considerare l'importanza della glicemia post-prandiale nei riguardi del rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare, risulta utile il confronto con altri indici glicemici, come la glicemia a digiuno e i valori di emoglobina glicata (HbA_{1c}). Ebbene, la maggior parte degli studi non ha valutato in modo contemporaneo la natura della relazione fra tali parametri e gli outcome di interesse o la combinazione di differenti misure della glicemia per la discriminazione del rischio in una stessa popolazione. Una miglior comprensione dell'entità e della natura di tale relazione, così come la valutazione di quanto ognuna delle misure contribuisca alla stratificazione del rischio individuale, potrebbe chiarire il potenziale beneficio di controllare la glicemia tra gli individui senza diabete e indicare, se presente, quale misura della glicemia sia più appropriata per la predizione della mortalità cardiovascolare nella popolazione generale. Recentemente lo studio *AusDiab* (20), che ha arruolato oltre 10.000 soggetti di età ≥25 anni senza diabete, ha documentato che, dopo un follow-up di 7 anni, la glicemia a digiuno ha un potere discriminante per mortalità cardiovascolare superiore alla glicemia post-prandiale o ai valori di HbA_{1c}, suggerendo che la capacità della glicemia a digiuno e post-prandia-

le di identificare soggetti ad alto rischio di patologie cardiovascolari è modesta quando vengono presi in considerazione anche gli altri fattori di rischio tradizionali. D'altra parte, anche nel *San Antonio Heart Study* (21), sebbene la glicemia a digiuno e dopo OGTT fossero predittori di eventi cardiovascolari, la miglior identificazione dei soggetti ad alto rischio cardiovascolare si otteneva utilizzando un'analisi multivariata che comprendeva i classici fattori di rischio, come profilo lipidico, pressione arteriosa, *body mass index* (BMI), fumo e familiarità per patologie cardiovascolari. In tale studio, pertanto, la glicemia dopo OGTT non sembra migliorare la predizione di eventi cardiovascolari.

Quindi, i dati a sostegno del ruolo della glicemia post-prandiale come fattore di rischio cardiovascolare prima della comparsa del DMT2 non sono conclusivi e, in ogni caso, non tutti dimostrano la sua superiorità rispetto ad altri indici glicemici. Inoltre, i dati di studi osservazionali consentono di identificare associazioni a livello di popolazione, ma necessitano di essere sostenuti da esperimenti di fisiopatologia e trial clinici in grado di confermare sia l'utilità sia la superiorità della glicemia post-prandiale nel controllo della morbilità e mortalità cardiovascolare nei soggetti con pre-diabete.

2) L'iperglicemia post-prandiale è un fattore di rischio per malattia cardiovascolare anche in presenza di un compenso metabolico soddisfacente ($HbA_{1c} < 7\%$)?

►) **I. Ambrosino, V. De Blasio, R. Marfella:** il ruolo predittivo di eventi cardiovascolari della glicemia post-prandiale si estende anche alle persone affette da DMT2. Sia il DECODE sia il *Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Asia* (DECODA) (7, 22) hanno evidenziato che la glicemia post-carico è un fattore predittivo di malattia cardiovascolare più valido della glicemia a digiuno anche nei pazienti con diabete noto. Uno studio multicentrico ha esaminato le escursioni glicemiche nel corso della giornata in una casistica di 3284 pazienti affetti da DMT2 (23). L'analisi delle glicemie prima dei pasti e due ore dopo i pasti ha evidenziato la presenza di oscillazioni in aumento di 40-50 mg/dL in occasione dei pasti e il ripristino del valore pre-prandiale del mattino sia prima del pranzo sia prima della cena. È, però, importante considerare che, anche tra coloro che avevano un compenso metabolico apparentemente soddisfacente, espresso da una $HbA_{1c} < 7\%$, molti presentavano una glicemia post-prandiale elevata e una escursione glicemica post-prandiale importante. Tali dati supportavano l'idea, già peraltro emersa da altri studi, che la glicemia a digiuno e l' HbA_{1c} non sono dei validi indicatori del compenso metabolico nell'arco delle 24 ore e che, piuttosto, è necessario considerare un profilo glicemico giornaliero sul quale, poi, regolarsi per le scelte terapeutiche. A sostegno di tale ipotesi vi sono anche i dati del *Diabetes Intervention Study* (DIS) in cui sono stati presi in considerazione più di 1000 soggetti per un periodo di 11 anni. Dall'analisi di questi dati è apparso evidente che i casi di infarto del miocardio (IMA) aumentavano in modo significativo con l'aumentare della glicemia post-prandiale piuttosto che con l'aumentare della glicemia a digiuno. Tali risultati rafforzano ulteriormente l'idea che uno stretto controllo della glicemia post-prandiale è molto utile per la prevenzione dello sviluppo delle malattie cardiovascolari. Vari studi sostengono l'ipotesi di un rapporto causale fra l'iperglicemia acuta, la variabilità glicemica, lo stress ossidativo e la disfunzione endoteliale in pazienti diabetici, anche in presenza di buon compenso metabolico ($HbA_{1c} < 7\%$) (24). Lo stress ossidativo è stato considerato come causa sottostante delle complicanze sia macrovascolari sia microvascolari associate al DMT2 (25). Possiamo, pertanto, ritenere che l'iperglicemia post-prandiale è un fattore di rischio per malattia cardiovascolare anche in presenza di un compenso metabolico soddisfacente.

►) **C. Bianchi, R. Miccoli:** mentre numerosi studi si sono focalizzati sulla relazione fra complicanze cardiovascolari e iperglicemia nei pazienti diabetici, non si dispone di studi osservazionali in grado di dare una risposta chiara a tale quesito. Nel 1996 Hanefeld et al. descrissero, nell'ambito dello studio DIS (26), una relazione positiva fra iperglicemia post-prandiale e rischio di IMA e mortalità cardiovascolare nei pazienti diabetici e non osservarono, invece, alcuna relazione con la glicemia a digiuno. La principale debolezza metodologica dello studio, riguardo il ruolo della glicemia post-prandiale, è legata alla mancanza di dati relativi al profilo glicemico giornaliero, dato che i ricercatori hanno valutato solo la glicemia dopo colazione all'inizio dello studio. Similmente, nel *San Luigi*

Gonzaga Diabetes Study (27) solo la glicemia dopo pranzo è risultata associata agli eventi cardiovascolari e tale associazione era maggiormente evidente nelle donne rispetto agli uomini. Anche in questo caso, però, i risultati vanno considerati in relazione alla scarsità di eventi registrati fra le donne nel corso dei 5 anni di follow-up. Pertanto, anche se alcuni studi hanno mostrato un'associazione fra glicemia post-prandiale e aumentato rischio di patologie cardiovascolari nei pazienti diabetici, il reale contributo al rischio cardiovascolare dell'innalzamento della glicemia dopo un pasto o un carico orale di glucosio nei pazienti con buon controllo glicemico risulta poco documentato. Indubbiamente il riscontro di iperglicemia post-prandiale è frequente nei pazienti con valori di $HbA_{1c} < 7\%$ (28), anche se le escursioni glicemiche post-prandiali sembrano essere più marcate nei pazienti in scarso controllo metabolico (23). Tuttavia, sebbene in studi sperimentali sia stato dimostrato che i repentini innalzamenti della glicemia si associano a un aumento dello stress ossidativo, processo alla base dello sviluppo delle complicanze aterosclerotiche (24), il ruolo della variabilità glicemica in relazione al pasto nei riguardi dello sviluppo delle complicanze cardiovascolari risulta meno evidente di quello giocato dall'iperglicemia sostenuta e duratura, all'origine dei livelli di HbA_{1c} più elevati. D'altra parte, l' HbA_{1c} rappresenta un indice integrato dell'esposizione al glucosio durante l'intera giornata e al suo valore contribuiscono sia l'iperglicemia post-prandiale sia la glicemia a digiuno e quella inter-prandiale. L'uso di tale parametro per la valutazione del controllo glicemico nell'ambito di grandi studi clinici non permette di comprendere quale sia il reale contributo dell'iperglicemia post-prandiale rispetto a quella a digiuno sul rischio cardiovascolare, sebbene sia in grado di fornire informazioni sul ruolo che il grado di controllo glicemico gioca sulle complicanze cardiovascolari.

3) Il trattamento della glicemia post-prandiale è un'importante strategia per ottenere un controllo glicemico ottimale indipendentemente dal controllo della glicemia a digiuno?

🔊) **I. Ambrosino, V. De Blasio, R. Marfella:** sulla base di recenti osservazioni, il contributo della glicemia post-prandiale alla glicemia totale aumenta con il diminuire del livello dell' HbA_{1c} (29). È stato infatti osservato che nei pazienti con livelli di $HbA_{1c} < 7,3\%$ l'apporto della glicemia post-prandiale all' HbA_{1c} è di circa il 70%, mentre risulta di circa il 40% con livelli di $HbA_{1c} > 9,3\%$. I livelli glicemici a digiuno, inoltre, restano quasi nella norma finché l' HbA_{1c} rimane $< 8\%$ (28) e le glicemie post-prandiali presentano le prime alterazioni già quando i livelli di HbA_{1c} aumentano oltre il 6,5%, indicando che i diabetici con glicemie a digiuno relativamente normali possono presentare elevazioni anomale delle glicemie post-prandiali. Trial di intervento confermano queste valutazioni evidenziando che il raggiungimento del solo target per la glicemia a digiuno non si associa frequentemente a livelli di $HbA_{1c} < 7\%$ (30). Nello studio di Woerle e colleghi (31) è stato considerato il contributo del controllo della glicemia a digiuno e post-prandiale in pazienti con DMT2 e $HbA_{1c} \geq 7,5\%$. Solo il 64% delle persone che hanno ottenuto una glicemia a digiuno < 100 mg/dL (5,6 mmol/L) ha raggiunto un' $HbA_{1c} < 7\%$, rispetto al 94% di quelle che avevano ottenuto il target post-prandiale < 140 mg/dL (7,8 mmol/L). La riduzione della glicemia post-prandiale determina una diminuzione dell' HbA_{1c} quasi doppia rispetto a quella indotta dalla riduzione della glicemia a digiuno. La glicemia post-prandiale ha contribuito per l'80% all' HbA_{1c} per livelli $< 6,2\%$ e per circa il 40% quando l' HbA_{1c} era $> 9,0\%$. Nello studio *treat-to-target*, che ha valutato il controllo della glicemia a digiuno, ottenuto con insuline ad azione prolungata e ad azione intermedia, solo il 25% dei pazienti trattati con glargine in monosomministrazione giornaliera ha raggiunto una $HbA_{1c} < 7\%$ (32). Il controllo dell'iperglicemia a digiuno, pertanto, sembra essere necessario, ma non sufficiente, per ottenere livelli di $HbA_{1c} < 7\%$, mentre quello dell'iperglicemia post-prandiale sembra essere indispensabile per raggiungere gli obiettivi di HbA_{1c} raccomandati.

🔊) **C. Bianchi, R. Miccoli:** l'obiettivo del controllo glicemico nel paziente con DMT2 prevede il raggiungimento di valori di $HbA_{1c} < 7\%$. Considerando che il contributo ai valori di HbA_{1c} della glicemia a digiuno aumenta nei soggetti con maggior scompensamento metabolico e con più lunga durata di malattia (28), per ottimizzare il controllo glicemico in questi pazienti è indispensabile mirare a ridurre i livelli di glicemia a digiuno, piuttosto che di quella post-prandiale. Questo obiettivo è prioritario per livelli di $HbA_{1c} > 8\%$. Due studi, l'Apollo (33) e il 4-T (34), hanno recentemente confrontato la capacità di uno schema insulinico che mira al controllo della glicemia a digiuno (glar-

gine o detemir), rispetto a uno indirizzato al controllo della glicemia post-prandiale (aspart o lispro), nel migliorare il controllo glicemico nei pazienti con DMT2. Entrambi gli studi hanno documentato che il controllo glicemico post-prandiale risulta in una riduzione di HbA_{1c} equivalente (Apollo) o maggiore (4-T) rispetto a quella raggiunta con un regime di trattamento focalizzato sulla glicemia a digiuno, seppur con un più alto numero di ipoglicemie e un maggior incremento del peso corporeo. Pertanto, anche se il controllo della glicemia post-prandiale può talvolta apparire più vantaggioso nel raggiungimento dei valori target di HbA_{1c}, nella scelta degli obiettivi terapeutici si deve sempre tenere in debita considerazione il quadro clinico generale del paziente (compresi gli eventuali rischi dovuti a eventi avversi) al fine di proporre la strategia terapeutica più efficace e sicura.

4) Quali sono gli obiettivi terapeutici per il controllo glicemico post-prandiale?

■) **I. Ambrosino, V. De Blasio, R. Marfella:** come discusso precedentemente, nei soggetti normali la glicemia nella fase post-prandiale è contenuta entro limiti piuttosto ristretti: non aumenta oltre i 140 mg/dL (7,8 mmol/L) e, tipicamente, torna ai livelli pre-prandiali entro due ore dal pasto (1). L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce come normale tolleranza al glucosio valori glicemici <140 mg/dL (7,8 mmol/L) due ore dopo l'ingestione di un carico di glucosio di 75 g (2). Secondo l'IDF l'iperglicemia post-prandiale è definita da livelli di glicemia >140 mg/dL (7,8 mmol/L) due ore dopo l'ingestione di cibo (3) e, pertanto, l'obiettivo di un valore di glicemia post-prandiale <140 mg/dL (7,8 mmol/L) è coerente con tale definizione.

Poiché la glicemia post-prandiale torna solitamente a livello basale due o tre ore dopo l'ingestione di cibo, la tempistica di due ore per la misurazione delle concentrazioni plasmatiche del glucosio sembrerebbe una valutazione compatibile con la fisiologia metabolica. Inoltre, sebbene i livelli di glicemia da una a quattro ore dopo i pasti correlino con l'HbA_{1c} (35) per la misurazione della glicemia, si raccomanda un intervallo di due ore in quanto conforme alle linee guida per la valutazione glicemica pubblicate dalla maggior parte delle principali organizzazioni per il diabete e dalle associazioni mediche (36). La Tabella 1 presenta gli obiettivi raccomandati per il controllo glicemico.

Tabella 1 **Obiettivi glicemici per la gestione clinica del diabete**

HbA_{1c}	<6,5%
Pre-prandiale (a digiuno)	<100 mg/dL (5,5 mmol/L)
Due ore dopo il pasto	<140 mg/dL (7,8 mmol/L)

■) **C. Bianchi, R. Miccoli:** attualmente l'iperglicemia post-prandiale per sé non può essere considerata un target di trattamento in quanto mancano evidenze convincenti di studi a lungo termine in grado di dimostrare che il trattamento della glicemia post-prandiale si associa alla riduzione degli outcome clinici. Finché tali dati non saranno disponibili, è necessario intervenire quanto più precocemente possibile per portare a target i livelli di HbA_{1c} che resta, ad oggi, il principale obiettivo terapeutico nel paziente diabetico. Secondo quanto suggeriscono le linee guida dell'ADA, è tuttavia ragionevole mirare al raggiungimento di valori di glicemia post-prandiale <180 mg/dL nei soggetti che hanno valori glicemici pre-prandiali a target, ma presentano ancora elevati livelli di HbA_{1c} (37).

Inoltre, per la prevenzione delle complicanze cardiovascolari è fondamentale riconoscere la complessità metabolica della malattia. Infatti, sebbene l'iperglicemia rappresenti un semplice criterio diagnostico e svolga un ruolo centrale nella fisiopatologia del diabete e delle sue complicanze, altri fattori di rischio, come la dislipidemia, l'ipertensione, l'obesità, le alterazioni della coagulazione e della fibrinolisi e l'infiammazione cronica, contribuiscono al rischio dei soggetti diabetici. Come i recenti studi *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), *Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) e *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) (25-27) hanno dimostrato, il controllo glicemico non è il principale modulatore del rischio cardiovascolare soprattutto nei pazienti con malattia avanzata. Pertanto, un approccio globale per il controllo di tutti i fattori di rischio cardiovascolare è necessario e mandatorio per ridurre l'incidenza delle complicanze cardiovascolari, come indicano i risultati dello studio Steno-2 (38).

5) Il trattamento della glicemia post-prandiale riduce gli eventi cardiovascolari?

►) **I. Ambrosino, V. De Blasio, R. Marfella:** pur non essendoci ancora studi che abbiano esaminato specificamente l'effetto del controllo della glicemia post-prandiale sulla malattia macrovascolare, esistono, tuttavia, alcune prove che dimostrano una significativa diminuzione del rischio cardiovascolare con acarbosio, un inibitore dell' α -glucosidasi che riduce specificamente le escursioni della glicemia post-prandiale (39). Il trattamento con acarbosio è risultato significativamente associato a una diminuzione del rischio di IMA e di altri eventi cardiovascolari. Lo studio STOP-NIDDM (40), inoltre, evidenzia una riduzione significativa del rischio di malattie cardiovascolari e ipertensione nei pazienti con IGT trattati con acarbosio. Prove indirette dell'importanza del controllo della glicemia post-prandiale sull'insorgenza e sulla progressione della malattia cardiovascolare vengono fornite da una serie di studi che mostrano una riduzione dei *markers* di rischio cardiovascolare attraverso il controllo della glicemia post-prandiale. La terapia mirata al controllo della glicemia post-prandiale con repaglinide, un secretagogo dell'insulina ad azione rapida che agisce sulla glicemia post-prandiale, ha determinato una regressione dell'IMT carotideo e riduzioni significative dell'interleuchina-6 e della proteina C-reattiva (41). Allo stesso modo, il trattamento con analoghi dell'insulina ad azione rapida per controllare la glicemia post-prandiale ha dimostrato di avere un effetto positivo sui *markers* di rischio cardiovascolare (come la nitrotirosina) (42), sulla funzione endoteliale (43) e sul flusso ematico miocardico che nel DMT2 si riduce dopo i pasti (44). Il mantenimento di un controllo glicemico post-prandiale vicino alla normalità è pertanto auspicabile, ma richiede l'esecuzione di trial clinici randomizzati che ne valutino definitivamente la reale efficacia nel ridurre gli eventi cardiovascolari.

►) **C. Bianchi, R. Miccoli:** ad oggi, non sono disponibili studi di intervento con casistiche ampie in grado di dimostrare che il trattamento della glicemia post-prandiale sia capace di ridurre le complicanze cardiovascolari. Gli unici dati che suggeriscono un potenziale beneficio del controllo della glicemia post-prandiale sul rischio cardiovascolare provengono dallo studio di intervento STOP-NIDDM che ha documentato una significativa diminuzione degli eventi cardiovascolari nei soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati trattati con acarbosio, rispetto al placebo (40). Poiché l'acarbosio riduce l'elevazione della glicemia dopo il pasto, è possibile ipotizzare che i dati dello studio STOP-NIDDM siano la dimostrazione dei benefici cardiovascolari perseguibili mediante la diminuzione della glicemia post-prandiale. Tuttavia, non ci si può astenere dal considerare che questo studio era stato disegnato per testare non tanto la riduzione degli eventi cardiovascolari, quanto la progressione verso il diabete e che il basso numero di eventi registrati durante il follow-up è responsabile di un basso potere statistico dello studio. Similmente, nel *Kumamoto Study* (45), disegnato per valutare l'effetto del trattamento intensivo della glicemia sulle complicanze del diabete, i pazienti nel gruppo in trattamento intensivo, che modificavano la terapia in relazione non solo ai livelli di HbA_{1c} e glicemia a digiuno ma anche di quella post-prandiale, mostravano una riduzione pari a ~50% degli eventi cardiovascolari, suggerendo un potenziale beneficio del controllo della glicemia post-prandiale ma, anche in questo caso, la diminuzione degli eventi non ha raggiunto la significatività statistica a causa delle limitate dimensioni del campione.

Lo *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) (46) era stato disegnato per valutare l'effetto del controllo glicemico intensivo, mediante differenti approcci terapeutici, sul rischio di complicanze micro e macrovascolari. Durante i 10 anni di follow-up i pazienti in trattamento intensivo hanno raggiunto valori medi di HbA_{1c} inferiori di un punto percentuale rispetto a quelli in trattamento convenzionale, con significativa riduzione dell'incidenza di complicanze microvascolari e una non significativa diminuzione (-16%) dell'incidenza di IMA (p=0,056). Poiché la strategia di intervento dell'UKPDS era focalizzata sul controllo della glicemia a digiuno, è stata avanzata l'ipotesi che la mancata riduzione degli eventi cardiovascolari fosse dovuta al mancato controllo della glicemia post-prandiale. Osservando però i dati dello studio epidemiologico di recente pubblicazione (47), che hanno esteso l'osservazione degli eventi cardiovascolari a 10 anni dopo la fine dello studio di intervento, tale teoria sembra perdere consistenza. Infatti, si osserva che, nonostante la perdita di una differenza nel controllo glicemico globale fra i due gruppi di trattamento, i pazienti un tempo appartenuti al gruppo in trattamento intensivo presentano una significativa minor incidenza di IMA, suggerendo un beneficio a lungo termine di un trattamento precoce e intensivo della glicemia di per sé e non necessariamente della glicemia post-prandiale.

A supporto di questa osservazione vanno considerati i risultati del recente studio HEART2D (48) che ha valutato gli effetti dei due schemi di trattamento intensivo della glicemia a digiuno vs post-prandiale in pazienti con DMT2 arruolati dopo IMA. Lo studio è stato interrotto precocemente per mancanza di benefici dopo un follow-up medio di 2,7 anni, fornendo comunque importanti spunti di riflessione. Seppur con le dovute considerazioni sui limiti statistici dello studio, i risultati non dimostrano che il trattamento della glicemia post-prandiale è importante nella riduzione delle complicanze cardiovascolari, mentre evidenziano quanto sia difficile il conseguimento di un adeguato compenso glicemico in pazienti ad alto rischio cardiovascolare (valori di HbA_{1c} <7% sono stati raggiunti solo da un terzo dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento) e suggeriscono l'importanza di un intervento precoce nel trattamento della glicemia. Infatti, è noto già da tempo che la severità e la durata del diabete sono forti predittori di complicanze cardiovascolari (49) e i recenti risultati dei megatriali pubblicati fra il 2008 e il 2009, ACCORD fra (50), ADVANCE (51) e VADT (52), hanno dimostrato che il trattamento glicemico, seppur intensivo ed efficace, può non essere sufficiente alla riduzione degli eventi cardiovascolari se effettuato tardivamente. In definitiva, non esistono chiare evidenze che il trattamento della glicemia post-prandiale si traduca in un concreto beneficio cardiovascolare, ma questa conclusione non deve in nessun modo distrarre dall'obiettivo terapeutico di raggiungere precocemente i valori target di HbA_{1c}.

Bibliografia

- Polonsky KS, Given BD, Van CE. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 81: 442-448, 1988.
- World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation, 1-46, 2006.
- International Diabetes Federation. Guideline for management of postmeal glucose, Brussels, IDF:1-27, 2007. <http://www.idf.org>.
- Pratley RE, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 44: 929-945, 2001.
- de Vegt F, Dekker JM, Ruhè HG, et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: The Hoorn Study. *Diabetologia* 42: 926-932, 1999.
- Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. Honolulu Heart Program. *Diabetes* 36: 689-694, 1987.
- DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 161: 397-405, 2001.
- Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 53: 701-710, 2004.
- Hanefeld M, Koehler C, Schaper F, et al. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis* 144: 229-235, 1999.
- Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 34: 146-154, 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.
- Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, Andres R. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care* 28: 2626-2632, 2005.
- Balkau B, Bertrais S, Ducimetiere P, Eschwege E. Is there a glycemic threshold for mortality risk? *Diabetes Care* 22: 696-699, 1999.
- Bjornholt JV, Erikssen G, Aaser E, et al. Fasting blood glucose: An underestimated risk factor for cardiovascular death: Results from a 22-year follow-up of healthy nondiabetic men. *Diabetes Care* 22: 45-49, 1999.
- Scheidt-Nave C, Barrett-Connor E, Wingard DL, et al. Sex differences in fasting glycemia as a risk factor for ischemic heart disease death. *Am J Epidemiol* 133: 565-576, 1991.
- 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.
- 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.
- Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR, et al. Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall Study. *Diabetes Care* 29: 26-31, 2006.
- Qiao Q, Lindstrom J, Valle TT, Tuomilehto J. Progression to clinically diagnosed and treated diabetes from impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia. *Diabet Med* 20: 1027-1033, 2003.
- 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.

21. Stern MP, Fatehi P, Williams K, Haffner SM. Predicting future cardiovascular disease: Do we need the oral glucose tolerance test? *Diabetes Care* 25: 1851-1856, 2002.
22. Nakagami T, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. Screen-detected diabetes, hypertension and hypercholesterolemia as predictors of cardiovascular mortality in five populations of Asian origin: The DECODA study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 13: 555-561, 2006.
23. 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.
24. Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 295: 1681-1687, 2006.
25. Khatri JJ, Johnson C, Magid R, et al. Vascular oxidant stress enhances progression and angiogenesis of experimental atheroma. *Circulation* 109: 520-525, 2004.
26. 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.
27. 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.
28. Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. The loss of post-prandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care* 30: 263-269, 2007.
29. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: Variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 26: 881-885, 2003.
30. Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: The LANMET study. *Diabetologia* 49: 442-451, 2006.
31. Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes. Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels. *Diabetes Res Clin Pract* 77: 280-285, 2007.
32. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26: 3080-3086, 2003.
33. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): An open randomised controlled trial. *Lancet* 371: 1073-1084, 2008.
34. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 357: 1716-30, 2007.
35. El-Kebbi IM, Ziemer DC, Cook CB, et al. Utility of casual post-prandial glucose levels in type 2 diabetes management. *Diabetes Care* 27: 335-339, 2004.
36. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract* 13 (Suppl 1): 5-6, 2007.
37. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2009. *Diabetes Care* 32 (Suppl 1): S13-S61, 2009.
38. 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.
39. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: Meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 25: 10-16, 2004.
40. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: The STOP-NIDDM trial. *JAMA* 290: 486-494, 2003.
41. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 110: 214-219, 2004.
42. Ceriello A, Quagliaro L, Catone B, et al. Role of hyperglycemia in nitrotyrosine postprandial generation. *Diabetes Care* 25: 1439-1443, 2002.
43. Ceriello A. The post-prandial state and cardiovascular disease: Relevance to diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 16: 125-132, 2000.
44. Scognamiglio R, Negut C, De Kreutzenberg SV, et al. Effects of different insulin regimes on postprandial myocardial perfusion defects in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 29: 95-100, 2006.
45. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 23 (Suppl 2): B21-29, 2000.
46. 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.
47. 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.
48. Raz I, Wilson PW, Strojek K, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: The HEART2D trial. *Diabetes Care* 32: 381-386, 2009.
49. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 43: 960-967, 1994.
50. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545-2559, 2008.
51. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2560-2572, 2008.
52. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360: 129-139, 2009.