Iperglicemia postprandiale ed emoglobina glicosilata: nuovi fattori di rischio cardiovascolare

M.A. Pacilio

Specialista in Cardiologia, Campolongo Hospital SpA, Eboli (SA)

Nelle società industrializzate si sta registrando un grande aumento dei casi di diabete mellito di tipo 2 (DM-2), a causa dello stile di vita tipico di queste società (sedentarietà, alimentazio-ne squilibrata). Il DM è un ben noto fattore di rischio (FdR) di morbilità e mortalità cardiova-scolare (CV), oltre che di mortalità totale; la caratteristica di tale patologia è l'iperglicemia sia a digiuno che postprandiale. Il rischio di infarto del miocardio (IMA) di un soggetto con DM è pari al rischio di un soggetto non diabetico con pregresso IMA, con la percentuale di rischio più elevata tra i diabetici con pregresso IMA.[1-2] In uno studio si è osservato che di 181 persone affette da IMA, senza storia conosciuta di DM, circa un terzo presentava IGT al momento della dimissione o tre mesi dopo, mentre un terzo presentava DM-2 alla dimissione o tre mesi dopo.[3]

Abbreviazioni: NGT = normale tolleranza al glucosio; IFG = impaired fasting glucose, alterata glicemia a digiuno; IGT = impaired glucose tolerance, alterata tolleranza al glucosio; OGTT = oral glucose tolerance test, test da carico di glucosio; FPG = fasting plasma glucose, glicemia a digiuno; 2hPG = 2 hour post-challenge glucose, glicemia dopo 2 ore dal carico di glucosio; IMT: carotid intima-media thickness, spessore intima-media carotideo; HbA1c = emoglobina glicosilata; PAI-1 = plasminogen activator inhibitor-1, inibitore dell'attivatore del plasminogeno; IMA = infarto miocardio acuto; DM-2 = diabete mellito di tipo 2; VCAM-1 = vascular cell adhesion molecole, molecola di adesione vascolare; ICAM-1 = intercellular cell adhesion molecole, molecola di adesione intercellulare; ACE-I = angiotensin converting enzyme; ARBs = angiotensin receptor blockers, antagonisti del recettore dell'angiotensina; eNOS = ossido nitrico sintetasi endoteliale; iNOS = ossido nitrico sintetasi inducibile; PPARgamma = peroxisome proliferator-activated receptor gamma, recettori perossisomiali attivati dal proliferatore; CV = cardiovascolare; CAD = coronary artery disease, malattia coronarica; CVD = cardiova-sculopatia; TG = trigliceridi; TC = colesterolo totale; HDL-C = colesterolo HDL; LDL-C = colesteroloLDL; BMI = body mass index, indice di massa corporea; pz = pazienti; FdR = fattori di rischio.

L'iperglicemia può essere determinata in almeno tre modi,[4] misurando la glicemia a digiuno (FPG), la glicemia postprandiale (nella pratica clinica si misura la glicemia dopo un carico standard di glucosio, 2hPG, per standardizzare meglio tale parametro) e l'emoglobina glicosilata (HbA1c). Il FPG è per definizione il livello glicemico più basso durante il giorno, ossia durante le prime ore del mattino; il 2hPG mostra l'entità dell'aumento di glucosio dopo un carico standard di 75 g; la durata è di circa 1-3 ore. Considerando tre pasti giornalieri, la glicemia postprandiale dura da 6 a 9 ore al giorno.[5] L'HbA1c indica il livello glicemico medio, riferito a circa 8 settimane precedenti, e rappresenta sia la glicemia a digiuno che postprandiale. Questi parametri, pur avendo una qualche relazione tra loro, sono in larga parte indipendenti; questo significa che nessuno di loro, preso singolarmente, è sufficiente per individuare soggetti con DM-2 asintomatico.

FPG E 2HPG PER LA DIAGNOSI DI DM-2

In base agli esiti di studi recenti, si è visto che i criteri finora utilizzati per la diagnosi di DM-2 (Tabella

Tabella 1. *Criteri per la diagnosi di Diabete Mellito*

Normoglicemia	Alterazione della glicemia a digiuno (IFG) o alterazione della tolleranza al glucosio (IGT)	Diabete Mellito*
FPG <110 mg/dl *o*	FPG>110 e <126 mg/dl (IFG) *o*	FPG > 126 mg/dl, *o*
2hPG <140 mg/dl	2 hPG >140 e <200mg/dl (IGT)	2 hPG> 2 00mg/dl *o*
		sintomi di DM e glicemia plasmatica random >200 mg/dl

Copyright 2003, American Diabetes Association. From Diabetes Care, Vol.26, Supplement 1, 2003; S21-24.
**Una diagnosi di DM dovrebbe essere confermata il giorno seguente attraverso la misurazione di FPG, 2hPG, o di una glicemia random (in presenza di sintomi). Il test FPG è il preferito per la convenienza, accettabilità per il paziente e costo inferiore. Il digiuno è considerato come assenza di apporto calorico da almeno 8 ore.*
IFG = impaired fasting glucose; IGT = impaired glucose tolerance; DM = diabete mellito; FPG = fasting plasma glucose; 2hPG = 2 hour post-load glucose

1) rischiavano di sottostimare la reale incidenza/prevalenza della malattia. Nello studio DECODE,[6] un ampio studio prospettico europeo, che ha incluso circa 18.000 uomini e 7000 donne, indagati con glicemia a digiuno e OGTT, e seguiti con un follow-up di circa 8 anni, è stato riportato che una notevole percentuale di soggetti, pur avendo un FPG <110 mg/dl, presentava un 2hPG >200 mg/dl; questa categoria comprendeva soprattutto anziani e non obesi. Un'altra quota di soggetti, invece, presentava alterazione solo della FPG, con valori di 2hPG non diagnostici per DM. Risultati analoghi, anche se con percentuali diverse per le tre categorie, sono stati riportati in una coorte di soggetti dello studio NHANES III,[7] considerando che quest'ultimo studio non comprendeva soggetti di età >74 anni e che la popolazione americana è tendenzialmente più obesa di quella europea.

Nelle nazioni industrializzate la prevalenza di IGT in persone di 70 anni è >20%, in confronto alla prevalenza del 5% circa della IFG. Le percentuali sono quasi simili nel diabete asintomatico, identificato da isolata 2hPG e isolata IFG rispettivamente.[4]

La differenza nella prevalenza di diabete in base ad un criterio verso l'altro potrebbe essere interpretata in questo modo: esisterebbero, in fase precoce, due forme metabolicamente distinte di DM-2. Tuttavia i dati in tal senso necessitano di ulteriori conferme.[8]

Considerato che il 2hPG ha un uso limitato per screening di popolazione, in quanto è un test più indaginoso e rispetto al FPG presenta più alta variabilità, la Commissione di Esperti sulla Diagnosi e Classificazione del Diabete Mellito, riunitasi nel 2003, ha suggerito di fissare i limiti per IFG a 100 mg/dl, anziché 110 mg/dl, per aumentare la sensibilità e specificità di questo dato nel predire il rischio di DM-2 (Tabella 2). Soggetti con FPG tra 100 e 125 mg/dl dovrebbero essere sottoposti a OGTT per individuare un DM misconosciuto. Anche il dosaggio dell'HbA1c, con la standardizzazione dei metodi di misurazione, dovrebbe assumere un ruolo importante per la diagnosi di DM-2.[8]

RELAZIONE CONTINUA TRA 2HPG E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

La maggior parte degli studi ha associato la categoria IGT ai FdR CV, agli eventi CV e alla mortalità totale,[9-15,18-19] a differenza della categoria IFG (Figura 1). Altri studi hanno invece riportato che, dopo correzione per i comuni FdR CV, il potere predittivo del 2hPG non era più significativo.[20-21]

L'analisi prospettica dei dati dello studio DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe), ha dimostrato che la

Tabella 2. *Soglia per la diagnosi di Diabete Mellito e di gradi minori di alterata omeostasi glicidica*

	Test	
	FPG	**2hPG**
Normale	<100 mg/dl (<5,6 mmol/l)	<140 mg/dl (7,8mmol/l)
IFG	100-125 mg/dl (5,6 – 6,9mmol/l)	
IGT		140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l)
Diabete*	>126 mg/dl (>7,0 mmol/l)	>200 mg/dl (>11,1mmol/l)

Quando si effettuano entrambi i test, si dovrebbe diagnosticare IGT o IFG solo se uno dei due test non è diagnostico per diabete mellito.
** Una diagnosi di diabete dovrebbe essere confermata con test effettuati in giorni diversi.*
From Diabetes Care 26:3160-3167, 2003. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.

presenza di valori glicemici elevati dopo due ore dal carico di glucosio (75 g) era un miglior predittore di mortalità da tutte le cause e di mortalità CV, rispetto ai valori elevati di glicemia a digiuno. All'interno di ciascun range di glicemia a digiuno, la mortalità incrementava all'aumentare della glicemia a 2 ore dal carico. Il test da carico di glucosio forniva informazioni prognostiche addizionali rispetto alla IFG e svelava individui con IGT che presentavano il rischio di morte più elevato.[10-12]

Nello studio RIAD (Risk Factors in Impaired Glucose Tolerance) 785 soggetti di mezza età, ad alto rischio per DM tipo 2, sono stati sottoposti a OGTT ed esaminati per vari FdR CV, incluso l'IMT. Il 2hPG è risultato correlato più strettamente (p <0,001) all'IMT rispetto alla glicemia a digiuno, anche nell'ambito di valori normali di HbA1c. L'analisi di regressione ha rivelato che 2hPG, ma non FPG era un determinante significativo di IMT. Ulteriori significativi FdR sono risultati l'età, il sesso maschile, il TC, l'HDL-C e l'i-

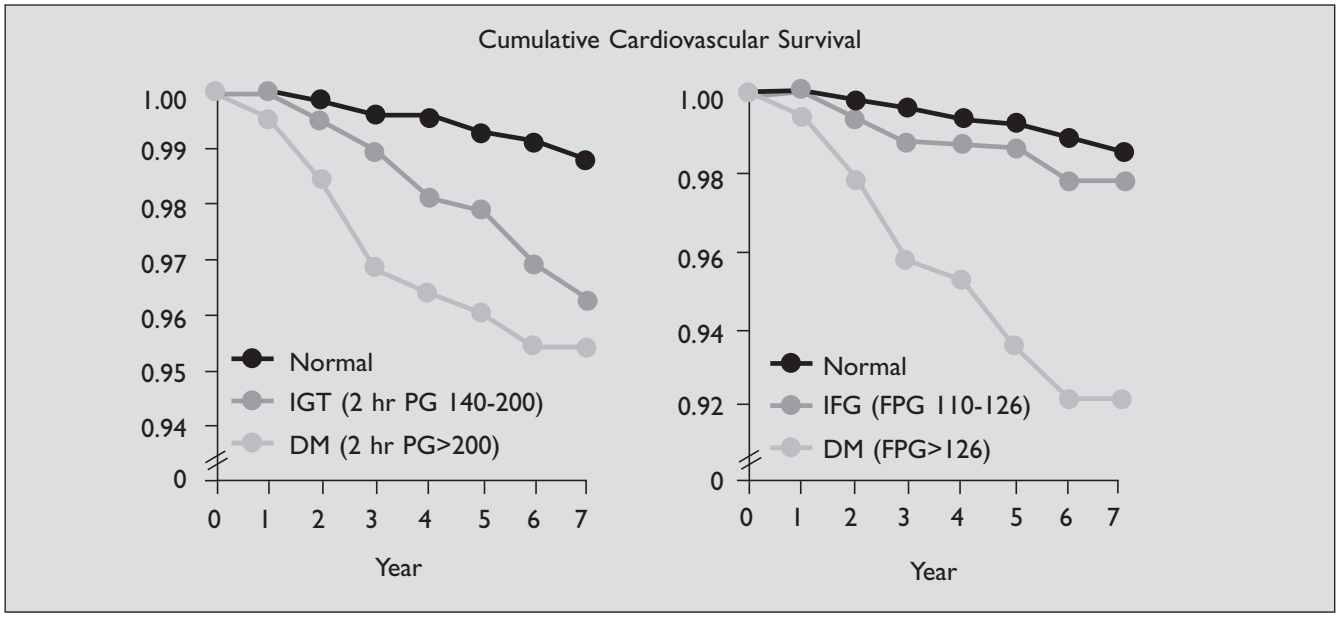


Figura 1. *Alterazione della tolleranza al glucosio (IGT) e rischio cardiovascolare.*

pertensione arteriosa. I livelli di PAI-1 sono stati significativamente più elevati nell'iperglicemia a digiuno. I soggetti con isolata IFG sono stati più insulino-resistenti di quelli con IGT. Invece, i soggetti con isolata IGT hanno esibito un deficit più severo delle fasi precoci e tardive di secrezione dell'insulina in confronto ai soggetti con IFG.[16]

Parzialmente discordanti sono risultati i dati dello studio IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study), nel quale l'IMT risultava considerevolmente maggiore in pazienti con diabete, rispetto ai soggetti sani, ma non si registrava un incremento significativo in pazienti con IGT.[17]

In un interessante studio prospettico effettuato su una coorte di 1234 uomini e 1386 donne, sottoposti ad OGTT per screening diabetico e poi seguiti con un follow-up di dieci anni, è stato riportato che, nei soggetti con IGT al basale e che non progredirono a DM-2 durante il follow-up, dopo analisi multivariata, il rischio di incidenza di CAD era 1,49 (odds ratio), il rischio di mortalità da CVD era 2,34, e il rischio di mortalità da tutte le cause era 1,65. Anche questo studio, suggerisce che il rischio CV inizia nei soggetti con IGT prima e indipendente-mente dallo sviluppo di DM-2.[18]

Uno studio recente, effettuato su una coorte di 234 uomini, di età media 56 anni, sottoposti ad esame coronarografico, ha dimostrato che, in pazienti con NGT (normale tolleranza al glucosio) e differenti gradi di aterosclerosi, la glicemia postprandiale e l'HbA1c risultavano significativamente più elevati in quelli con il numero maggiore di stenosi coronariche.[19]

RUOLO CRESCENTE DELL'EMOGLOBINA GLICOSILATA (HBA1C) PER LA DIAGNOSI DI DM-2 E PER LA PREDIZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Inizialmente l'HbA1c veniva consigliata solo per monitorare il compenso glicemico nei pazienti con DM. Attualmente negli Stati Uniti sono in fase di avanzata attuazione programmi per la standardizzazione dei dosaggi dell'HbA1c, per cui questo test dovrebbe far parte delle modalità di diagnosi del DM-2. Inoltre numerosi studi, ma non tutti, hanno dimostrato la sua capacità di predire il rischio CV e la mortalità.

Lo studio EPIC-Norfolk **(**European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition) ha indagato, in una coorte di 4662 uomini di età tra 45 e 79 anni, seguiti con un follow-up di 2-4 anni, la relazione tra i livelli di HbA1c con la mortalità da tutte le cause, da malattia CV e da ischemia cardiaca: è stata riscontrata una relazione continua tra l'HbA1c e gli endpoint suddetti. Un incremento dell'1% dell'Hb-A1c è stato associato con un aumento del 28% del rischio di morte, indipendentemente dall'età, dalla pressione arteriosa, dal colesterolo sierico, dal BMI e dal fumo, dopo esclusione dei soggetti con DM. Il rischio incrementava a partire da livelli di HbA1c >5,0%.[22]

In una coorte di 464 donne del Women's Health Study, seguite con un follow-up di 7 anni, Blake at al. hanno trovato una relazione diretta tra il rischio CV e livelli incrementali di HbA1c, ma tale relazione non era più significativa dopo correzione per gli altri comuni FdR CV.[23]

Uno studio ha indagato l'associazione tra i livelli di HbA1c, lo spessore intima-media caroti-deo (IMT) e altri FdR metabolici per aterosclerosi, in un campione di 979 Canadesi, di origine sud-Asiatica, Cinese ed Europea. Si è osservata una relazione altamente significativa tra i livelli di HbA1c e l'IMT, dopo aggiustamento per età, sesso, etnicità, presenza di diabete, obesità addominale, insulinoresistenza, insulino-secrezione, livello plasmatico di acidi grassi liberi, pressione arteriosa e dislipidemia.[24]

Un altro studio, effettuato in Australia, su una coorte di 505 soggetti, ha individuato un incremento del rischio CV di almeno 2,2 volte a livelli di HbA1c >6,2% (con metodo HPLC, high-performance liquid chromatography), 1,8-2,2 volte a livelli di HbA1c di 5,6-6,1%; il rischio aumentava di 2 volte ad un livello di FPG>115 mg/dl, 1,7-1,9 volte ad un livello di FPG di 101-113 mg/dl.[25]

PICCHI IPERGLICEMICI, DISFUNZIONE ENDOTELIALE E STRESS OSSIDATIVO

Studi in pazienti con DM di tipo 1 e 2 hanno evidenziato la presenza in questi soggetti di disfunzione endoteliale (ED), in confronto alla funzione vascolare di soggetti sani.[26-27] Vari studi hanno dimostrato che l'iperglicemia è direttamente responsabile dell'induzione di ED, in persone sane, in pz con IGT o con DM.[28,39] Una misura di ED è la FMD (flow-mediated dilatation), dilatazione dell'arteria brachiale, mediata dal flusso, che risulta ridotta in misura proporzionale al grado di iperglicemia.[28] Antiossidanti come l'acido ascorbico e il glutatione sono in grado di restaurare una normale funzione endoteliale, per cui si è pensato ad un ruolo causale dello stress ossidativo (OS).[29-31]

È stato dimostrato in vitro che cellule endoteliali esposte ad iperglicemia , non essendo in grado di regolare l'afflusso di glucosio, vanno incontro ad un sovraccarico glicemico, con conseguenti effetti tossici a livello della catena mitocondriale di trasporto degli elettroni , che consistono in aumentata produzione di anione superossido (O2-), induzione di iNOS (indotta direttamente dallo stato iperglicemico o mediata dall'aumento di O2-).[32-35] L'iperproduzione di O2- conduce a una cascata di eventi, tra i quali:

- inibizione di eNOS;[34]
- formazione degli AGEs (advanced glycosylation end-products, prodotti di glicosilazione avanzata), fortemente ossidanti;
- attivazione della protein kinasi C (PKC), con conseguente sintesi de novo dell' enzima NADPH ossidasi, il quale aumenta la produzione di O2-;[36]
- attivazione del sistema di trascrizione nucleare NFkB (nuclear factor kB), che ha un ruolo chiave nell'induzione di citokine infiammatorie e molecole di adesione vascolare; inoltre l'NF-kB aumenta l'espressione di NADPH e iNOS;[37]
- formazione di perossinitrito (ONOO-), per reazione dell'ossido nitrico (NO) con l'eccesso di O2-.[38]

La ridotta biodisponibilità di NO è responsabile della induzione di disfunzione endoteliale.[39] L'ONOO-, potente agente ossidante con lunga emivita, ha varie azioni tossiche tra cui:[38,40]

- ossidazione dei gruppi sulfidrilici delle proteine;
- perossidazione lipidica senza la necessità di metalli di transizione (perossidazione delle VLDL);
- **nitrazione di aminoacidi**, **quali la tirosina**, che sono fondamentali in diverse vie di trasduzione dei segnali, **con formazione di nitrotirosina (NT);**
- danni al DNA.

La nitrotirosina (NT), è un indice indiretto della produzione di ONOO- ed è un marker di OS.[41] Nel plasma di pz con DM-2 sono presenti a digiuno livelli significativamente aumentati di NT e un ulteriore incremento si verifica a seguito di iperglicemia postprandiale:[42] nume-rose evidenze indicano che esiste un nesso di causalità tra l'iperglicemia e la produzione di NT.[43] Il ruolo diretto degli elevati livelli di glucosio è stato provato dalla dimostrazione che l'iperglicemia acuta determina iperproduzione di NT anche nel plasma di soggetti sani.[44] La NT non è solo un marker di OS, ma può essa stessa condurre ad apoptosi di cardiomiociti e a danno del DNA delle cellule endoteliali.[45-46]

Ceriello et al.[47] hanno riportato che, dopo un pasto ricco di grassi come pure dopo assunzione di 75g di glucosio, sia in soggetti diabetici che in soggetti sani, si verificava un aumento dei livelli plasmatici di NT, oltre che di VCAM-1, ICAM-1 ed E-selectina (molecole di adesione vascolare, il cui aumento è indice di attivazione/disfunzione endoteliale). Tali effetti erano più pronunciati con i due pasti combinati. Ai diabetici veniva poi somministrata simvastatina 40mg/die o placebo per 12 settimane. La simvastatina, a breve termine, non aveva effetto sui parametri lipidici, ma riduceva l'aumento delle molecole di adesione e della NT. Il trattamento a lungo termine con simvastatina determinava, oltre al ridotto incremento delle molecole di adesione e della NT, una riduzione dell'ipertrigliceridemia postprandiale. Questo studio suggerisce un effetto indipendente e cumulativo dell'iperglicemia e dell'ipertri-gliceridemia postprandiale nell'induzione di OS e di attivazione endoteliale, sia nel soggetto diabetico che nel soggetto sano; suggerisce inoltre che la simvastatina ha un effetto benefico sia diretto che secondario all'azione ipolipemizzante.

LA RIDUZIONE DEL RISCHIO DI PROGRESSIONE DA IGT A DM-2 E DEL RISCHIO CV IN SEGUITO A RIDUZIONE DELLA GLICEMIA POSTPRANDIALE

Lo studio STOP-NIDDM (Study To Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus)[48] ha evidenziato per la prima volta, in pz con compromessa tolleranza al glucosio trattati con acarbosio alla dose di 100 mg x 3/die, oltre a una riduzione relativa del 36% dell'incidenza di DM-2, una riduzione relativa del rischio di eventi CV del 49%, in particolare di IM, ed inoltre una riduzione relativa del rischio di incidenza di nuovi casi di ipertensione del 34%. I risultati di questo studio sono stati messi in dubbio da alcuni ricercatori.[49]

Hanefeld et al, hanno effettuato una meta-analisi[50] di 7 studi riguardanti 1248 pazienti con DM-2 trattati con acarbosio, confrontati con 932 pz trattati con placebo, dei quali 56,5% e 60,2% rispettivamente ricevevano trattamenti cardiovascolari. Dopo aggiustamento per peso, pres-sione arteriosa e livello di TG, nei pz trattati si osservava una riduzione una riduzione del rischio relativo di nuovi eventi CV del 35% (p = 0,0057), in particolare di infarto del miocar-dio. I pazienti trattati presentavano anche una lieve ma significativa riduzione del peso, della pressione arteriosa sistolica, dei TG, migliorati livelli di HbA1c e di glicemia a digiuno.

IL RUOLO DELL'ALIMENTAZIONE

L'entità dei picchi iperglicemici dipende dalla composizione qualitativa e quantitativa dei cibi (percentuale di carboidrati e loro indice glicemico, contenuto di fibre) e dalla capacità dell'organismo di mantenere l'omeostasi glucidica, in parte geneticamente determinata, che può essere compromessa da condizioni di insulino-resistenza e/o alterata tolleranza glucidica, o, nel peggiore dei casi, dalla presenza di DM-2. Numerosi studi hanno evidenziato come siano fondamentali le fibre contenute negli alimenti in quanto, rallentando l'assorbimento dei carboidrati, producono variazioni limitate della glicemia postprandiale, ed inoltre riducono l'assorbimento dei grassi.[51] Una recente meta-analisi ha evidenziato come l'aumentato apporto di fibre, proveniente dal consumo di frutta, verdura, cereali integrali, si associ ad una importante riduzione del rischio CV.[52] Alla riduzione del rischio concorre naturalmente anche il fatto che questi alimenti sono ricchi di vitamine antiossidanti, come l'acido folico e la vitamina C, e di micronutrienti fondamentali come il potassio e il magnesio.

È stato recentemente dimostrato, in una coorte di 532 uomini, come i livelli dell'ormone adiponectina, prodotto dal tessuto adiposo, fossero inversamente correlati con l'assunzione di cibi ad elevato indice glicemico, come pane bianco, zuccheri semplici.[53] I livelli di questo ormone, che è strettamente associato con l'insulino-sensibilità, con la percentuale di grasso intraaddominale, con alcuni parametri lipidici, quali i TG, l'HDL-C, la dimensione delle particelle di LDL-C,[54] e con markers di infiammazione, quali l'IL-6 e la PCR,[55-56] sono risultati correlati, in diversi studi, con l'insorgenza di DM-2 e malattie cardiovascolari.

CONCLUSIONI

L'alterata tolleranza glucidica, intesa come compromissione della capacità di mantenere entro limiti il più possibile ristretti l'aumento glicemico dopo carico di glucosio, come pure la sindrome metabolica, entrambe condizioni prediabetiche, determinano, ancor prima e indipen-dentemente dall'insorgenza di diabete mellito di tipo 2, un aumento significativo del rischio cardiovascolare e della mortalità totale.

L'iperglicemia, in misura proporzionale alla sua entità provoca disfunzione endoteliale e induce un aumento dell' espressione delle molecole di adesione, eventi entrambi strettamente correlati con lo stato infiammatorio; inoltre produce una serie di composti fortemente ossidanti, come l'O2-, l'ONOO-, e la NT, quest'ultima in grado, di per se stessa, di determinare

apoptosi delle cellule miocardiche.

Per monitorare il grado di compenso glicemico dell'individuo, ai fini della prevenzione del rischio CV, sarebbe auspicabile affiancare al FPG (livelli normali <100 mg/dl), il dosaggio dell'HbA1c, considerando come limite inferiore di normalità, come suggerito da alcuni studi, il valore di 5%. Per quanto riguarda l'HbA1c sarebbe molto utile standardizzare i metodi di misurazione dei vari laboratori, come si sta facendo negli Stati Uniti.

Nei casi dubbi si potrebbe ricorrere al dosaggio della 2hPG o semplicemente della glicemia dopo due ore da un pasto standard. È stato dimostrato,[57] in un campione di 89 soggetti obesi (BMI medio = 35 kg/mq), che un'alterazione dei parametri glicemici, come FPG >100 mg/dl, in presenza di livelli di PCR (proteina C Reattiva) >0,32 mg/dl ha una sensibilità dell'81% nei riguardi della presenza di IGT, ma scarsa specificità (46%).

Il controllo dei picchi iperglicemici ha dunque un ruolo importante in prevenzione sia primaria che secondaria e certamente non solo nei pz diabetici, ai fini della riduzione del rischio CV e di mortalità totale. Tale controllo, oltre che con un corretto stile di vita (alimentazione ricca di sostanze vegetali, drastica riduzione dell'apporto di zuccheri semplici, moderati livelli di attività fisica, BMI ≤ 25 kg/mq), si può ottenere ricorrendo in prima istanza a farmaci come l'acarbosio, in grado di ridurre specificamente l'iperglicemia postprandiale, posto che i risultati dello studio STOP-NIDDM siano confermati.

Farmaci come le statine, gli ACE-I, gli ARBs, i tiazolinedioni (TZD) hanno dimostrato di interferire specificamente con i meccanismi coinvolti nella produzione di OS[58-61] e di ridurre l'infiammazione (riduzione della PCR). I primi tre hanno dimostrato ampiamente di produrre benefici clinici in prevenzione primaria e secondaria nelle malattie CV.[62-63]

Il controllo dei picchi iperglicemici (entità e durata) modula in maniera significativa il rischio CV. Questo consentirà di aprire un nuovo fronte nella lotta alle malattie CV.

Bibliografia

1. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, LaaKso M, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-234
2. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and nonQ-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. Circulation 2000;102:1014-1019
3. 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.
4. Tuomilehto J. Point: A glucose tolerance test is important for clinical practice. Diabetes Care 2002;25(10):1880-82
5. Avignon A, Radauceanu A, Monnier L. Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. Diabetes Care 1997;20:1822-1826
6. DECODE Study Group on Behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group: Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. BMJ 1998;317:371-375
7. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, et al. Comparison of diabetes diagnostic categories in the U.S. population according to 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization diagnostic criteria. Diabetes Care 1997;20:1859-1862
8. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes mellitus. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Committee Report. Diabetes Care 2003;26:3160-3167
9. Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T, Schaper F, et al. Impaired fasting glucose is not a risk factor for atherosclerosis. Diabet Med 1999;16:212-218
10. The DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med 2001;161:397-404
11. The DECODE Study Group, on behalf of European Diabetes Epidemiology Group: Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? Diabetes Care 2003;26:688-696
12. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet 1999;354(9179):617-621
13. Qiao Q, Tuomilehto J.Diagnostic criteria of glucose intolerance and mortality. Minerva Med 2001;92(2):113-9
14. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. Diabetes Care 1999;22:920-24
15. Hanefeld M, Koehler C, Henkel E, Temelkova-Kurktschiev T, et al. Post-challenge hyperglycemia with carotid intima-media thickness: the RIAD Study. Risk Factors in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes. Diabet Med 2000;17(12):835-40
16. Hanefeld M, Koehler C, Fuecker K, Temelkova-Kurktschiev T, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: the risk factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study. Diabetes Care 2003;26(3):868-74
17. Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, Haffner SM, et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes Care 1998;21(11):1812-8

18. Qiao Q, Jousilahti P, Eriksson J, and Tuomilehto J. Predictive Properties of Impaired Glucose Tolerance for Cardiovascular Risk are not explained by the development of overt diabetes during follow-up. Diabetes Care 2003;26(10):2910-14
19. Sasso F, Carbonara O, Nasti R, et al. Glucose metabolism and coronary heart disease in patients with normal glucose tolerance. JAMA 2004;291:1857-63
20. Meigs JB, Nathan DM, D'agostino RB, Wilson PW. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. Diabetes Care 2002;25:1845-50
21. Stern MP, Fatehi P, Williams K, Haffner SM. Predicting future cardiovascular disease: do we need the oral glucose tolerance test? Diabetes Care 2002;25:1851-56
22. Khaw K, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). BMJ 2001;322:15.
23. Blake G, Pradhan A, Manson J, Ridker P, et al. Haemoglobin A1c level and future cardiovascular events among women. Arch Intern Med 2004;164(7):757-761
24. Gerstein H, Anand S, Qi Long Yi, Yusuf S, et al. The relation between dysglycemia and atherosclerosis in South Asian, Chinese, and European individuals in Canada. Diabetes Care 2003;26:144-149
25. Jesudason D, Dunstan K, Leong D, Wittert G. Macrovascular risk and diagnostic criteria for type 2 Diabetes. Implication for the use of FPG and HbA1c for cost-effective screening. Diabetes Care 2003;26:485-490
26. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Circulation 1993;88:2510-2516
27. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, et al. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilatation in patients with type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1992;35:771-776
28. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilatation of brachial artery. J Am Coll Cardiol 1999;34:146-154
29. Tesfamariam B, Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. Am J Physiol 1992;263: H321-H326
30. Marfella R, Verrazzo G, Acampora R, Ceriello A, et al. Glutathione reverses systemic hemodynamic changes by acute hyperglycemia in healthy subjects. Am J Physiol 1995;268: E1167-E1173
31. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Creager MA. Ascorbate restores endothelium-dependent vasodilatation impaired by acute hyperglycemia in humans. Circulation 2001;103:1618-1623
32. Nishikawa T, Edelstein D, Du X-L, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. Nature 2000;404:787-790
33. Du XL, Edelstein D, Rossetti L, et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the exosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. Proc Natl Acad Sci USA 2002;97:12.222-12.226
34. Du XL, Edelstein D, Dimmeler S, et al. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. J Clin Invest 2001;108:1341-48
35. Brodsky SV, Gao S, Li H, Goligorsky MS. Hyperglycemic switch from mitochondrial nitric oxide to superoxide production in endothelial cells. Am J Physiol 2002;283:H2130-H2139
36. Hink U, Li H, Mollnau H, et al. Mechanism underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. Circ Res 2001;88:14-22
37. Spitaler MM, Graier WF. Vascular targets of redox signalling in diabetes mellitus. Diabetologia 2002;45:476-494
38. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, the ugly. Am J Physiol 1996;271: C1424-C1437
39. Giugliano D, Marfella R, Coppola L, et al. Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine: evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. Circulation 1997;95:1783-1790
40. Guzik TJ, Mussa S, Gastaldi D, et al. Mechanism of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase. Circulation 2002;105:1656-1662
41. Ischiropoulos H. Biological tyrosine nitration: a pathophysiological function of nitric oxide and reactive oxygen species. Arch Biochem Biophys 1998;356:1-11
42. Ceriello A, Mercuri F, Quagliaro L, et al. Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress. Diabetologia 2001;44:834-838
43. Marfella R, Quagliaro L, Nappo F, Ceriello A, Giugliano D. Acute hyperglycemia induced oxidative stress in healthy subjects (Letter). J Clin Invest 2001;108:635-636
44. Ceriello A, Quagliaro L, Catone B, et al. The role of hyperglycemia in nitrotyrosine postprandial generation. Diabetes Care 2002;25:1439-1443
45. Mihm MJ, Jing L, Bauer JA. Nitrotyrosine causes selective vascular endothelial dysfunction and DNA damage. J Cardiovasc Pharmacol 2000;36:182-187
46. Frustaci A, Kajstura J, Cimenti C, Maseri A, et al. Myocardial cell death in human diabetes. Circ Res 2000;87:1123-1132
47. Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possibile role of simvastatin treatment. Diabetes 2004;53(3):701-710
48. Chiasson J, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Laakso M, Karasik A. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM Trial. JAMA 2003;290:486-494
49. Kaiser T, Sawicki PT. Acarbose for prevention of diabetes, hypertension and cardiovascular events? A critical analysis of the STOP-NIDDM data. Diabetologia 2004 Jan 16 Springer Link
50. 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 2004;25(1):106
51. Hung T, Sievenpiper JL, Marchie A, et al. Fat versus carbohydrate in insulin resistance, obesity, diabetes and cardiovascular disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2003;6(2):165-76
52. Pereira MA, O'Reilly E, Augustsson K, et al. Dietary fiber and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of cohort studies. Arch Intern Med 2004;164:370-376
53. Pischon. Diet affects hormone that may protect heart. Presented on Friday during the American Heart Association's 44h Annual Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention in San Francisco.
54. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectina to body distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. Daibetologia 2003;46(4):459-69
55. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003;285(3):E527-33
56. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Obesity, adiponectina and vascular inflammatory disease. Curr Opin Lipidol 2003;14(6)561-6
57. Thompson W, Bergstralh E, Slezak J. Use of glucose, insulin and C-Reactive Protein to determine need for glucose tolerance testing. Obesity

Research 2003;11:1027-1032
58. Li M, Pascual G, Glass CK. Perixosome proliferator-activated receptor gamma-dependent repression of the inducible nitric oxide synthase gene. Mol Cel Biol 2000;20:4699-4707
59. Christ M, Bauersachs J, Liebetrau C, et al. Glucose increases endothelial-dependent superoxide formation in coronary arteries by NADPH oxidase activation: attenuation by the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor atorvastatin. Diabetes 2002;51:2648-52
60. Munzel T, Keaney JF. Are ACE inhibitors a "magic bullet" against oxidative stress? Circulation 2001;104:1571-74
61. Nickenig G, Harrison DG. The AT1-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis. Part 1: oxidative stress and atherogenesis. Circulation 2002;105:393-396
62. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22
63. Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcome in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000;355:253-259