

Importanza della Glicemia Postprandiale e Intensificazione della Terapia Insulinica

Vincenzo Provenzano
Alessandro Scorsone

ASP 6 Palermo, PO Civico Partinico,
UOC Medicina e PS, Centro di Riferimento Regionale
per la Diabetologia e Impianto di Microinfusori

Introduzione

Nei soggetti normali la glicemia nella fase post-prandiale è contenuta entro limiti che difficilmente superano i 140 mg/dL (7,8 mmol/L) e torna ai livelli preprandiali fisiologicamente entro due ore dal pasto (Fig. 1, 2). È risaputo che il diabete è determinato da un progressivo declino della produzione e dell'azione biologica dell'insulina con una perdita della prima fase di secrezione insulinica e il conseguente calo della soppressione della produzione epatica di glucosio¹⁻⁶. Numerose evidenze suggeriscono ormai che l'iperglicemia post-prandiale compare prima delle manifestazioni cliniche del diabete tipo 2 sotto forma di incrementi della glicemia post-prandiale in presenza di una normale glicemia a digiuno (Fig. 2). Nelle seguenti due review ci siamo posti alcune domande e abbiamo cercato di dare delle risposte secondo tutti i dati presenti in letteratura aggiornati a oggi, relativi all'impatto delle alterazioni della glicemia postprandiale nei diabetici e all'intensificazione della terapia insulinica, alla luce anche di future prospettive terapeutiche.

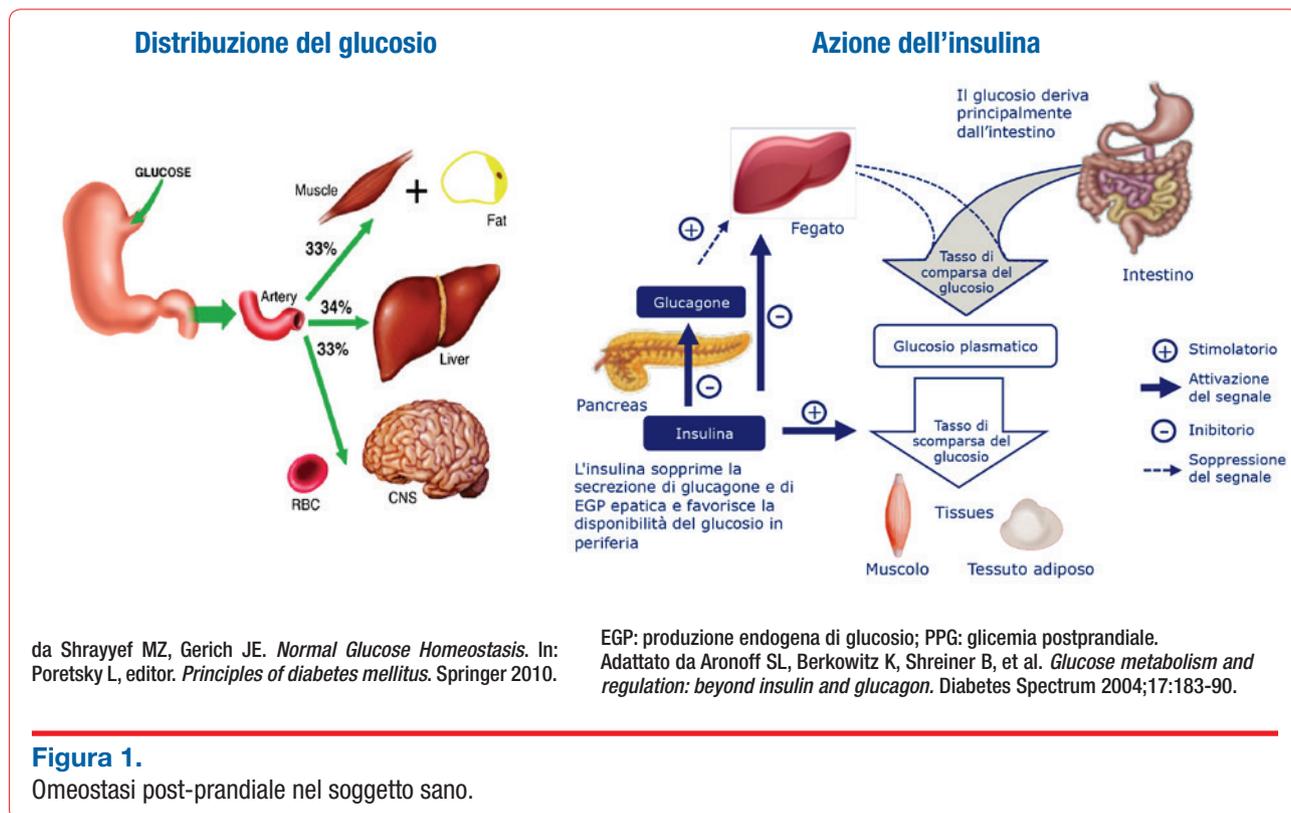
Il mancato controllo della glicemia postprandiale è pericoloso?

Il ruolo della glicemia post-prandiale nel controllo metabolico e nella riduzione dello sviluppo delle complicanze del diabete rimane ancora un argomento controverso¹.

Diversi studi epidemiologici di popolazione hanno evidenziato un'associazione tra glicemia postprandiale e rischio cardiovascolare (CV), indipendentemente dai livelli di emoglobina glicosilata. Tra i più recenti lo studio DECODE (*Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*) ha documentato come la glicemia dopo carico orale di glucosio fosse un predittore di patologia CV e mortalità più accurato rispetto alla glicemia a digiuno² e allo stesso modo nel *Framingham Offspring Study* la glicemia a due ore dopo carico orale prediceva in modo più robusto gli eventi CV rispetto all'HbA_{1c}³. Lo studio longitudinale *Baltimore Longitudinal Study of Aging*, in un campione di oltre 1200 uomini seguiti per 13,4 anni, ha messo in evidenza come la mortalità fosse significativamente aumentata per valori di glicemia a due ore dopo il pasto superiori a 140 mg/dl⁴. Una meta-analisi condotta su 38 studi di coorte in soggetti senza diabete aveva infine confermato una forte associazione tra glicemia a 2 ore dopo carico orale di glucosio ed eventi CV fatali e non fatali⁵. Tale parametro è inoltre correlato in modo lineare con il rischio di morte CV⁶.

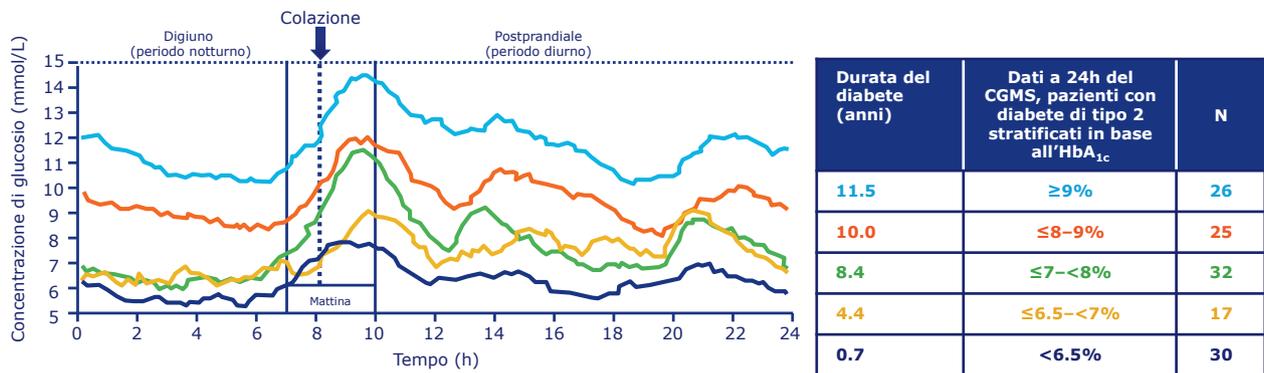
Indirizzo per la corrispondenza

VINCENZO PROVENZANO
vincenzoprovenzano@virgilio.it

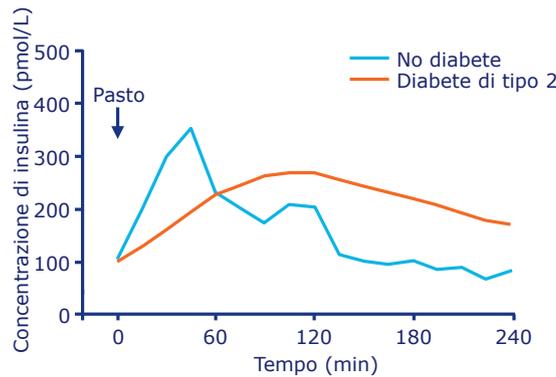


L'utilizzo dei dati glicemici due ore dopo carico orale di glucosio aveva tuttavia sollevato delle critiche dovute al fatto che tale parametro rappresentasse solo un marker surrogato di iperglicemia postprandiale. Uno dei primi studi che ha analizzato la correlazione tra glicemia postprandiale e complicanze CV è rappresentato dal *Diabetes Intervention Study (DIS)* ⁷, in cui i livelli glicemici dopo colazione erano correlati con il rischio di infarto del miocardio e di morte in pazienti con diabete tipo 2 seguiti per 11 anni. Più recentemente nel *San Luigi Gonzaga Diabetes Study* la glicemia post-prandiale si è dimostrata un predittore di rischio CV più forte rispetto alla glicemia a digiuno, soprattutto nelle donne, in una popolazione seguita per 5 anni ⁸. Il dato è stato confermato anche dopo 14 anni di follow-up ⁹. È emerso inoltre come la glicemia postprandiale e l'HbA_{1c} avessero un potere predittivo simile per quanto riguarda la mortalità globale. Discordanti sono invece i risultati dello studio condotto dall'*Emerging Risk Factors Collaboration* ¹⁰ che hanno mostrato che, in quasi 300.000 soggetti senza diabete né patologia CV, il contributo della glicemia postprandiale, se considerata insieme agli altri fattori CV convenzionali, non era determinante ai fini della predizione del primo evento CV. È presente inoltre un'importante mole di evidenze sulla correlazione tra glicemia post-prandiale e stress ossidativo ¹¹, aumento dello spessore dell'intima-media della carotide ^{12,13}, disfunzio-

ne endoteliale ¹⁴ e diminuzione del volume e del flusso ematico miocardico ¹⁵, markers di patologia CV. In merito all'associazione tra l'iperglicemia postprandiale e complicanze microvascolari, le evidenze sono più limitate. Studi osservazionali effettuati sulla popolazione giapponese hanno dimostrato come la glicemia postprandiale sia un predittore di rischio di retinopatia più forte rispetto alla misurazione dell'HbA_{1c} ¹⁶. Ci sono infine dati in letteratura che suggeriscono un ruolo della iperglicemia postprandiale anche nel declino delle funzionalità cognitive. È ciò che emerge da uno studio condotto in pazienti anziani con diabete tipo 2 in cui le importanti escursioni glicemiche postprandiali sono risultate associate a un decadimento delle funzionalità globali, esecutive e relative all'attenzione ¹⁷. Più recentemente uno studio osservazionale ha riscontrato un'associazione sia tra declino cognitivo e valori di glicemia postprandiale dopo 2 ore dal pasto, sia con la variabilità intraindividuale della glicemia postprandiale ¹⁸. Sono a tutt'oggi mancanti degli studi di intervento che abbiano valutato in modo specifico l'efficacia del controllo della glicemia postprandiale sulla riduzione delle complicanze CV. Esistono tuttavia degli studi clinici condotti su farmaci che agiscono in modo selettivo sulla componente glicemica postprandiale. Lo studio STOP-NIDDM è stato condotto in soggetti con ridotta tol-



CGMS: sistema di monitoraggio continuo della glicemia; FPG: glicemia a digiuno; PPG: glicemia postprandiale.
 Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, et al. *The loss of postprandial glycemc control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes.* Diabetes Care 2007;30:263-9.



Basu A, Alzaid A, Dinneen S, et al. *Effects of a change in the pattern of insulin delivery on carbohydrate tolerance in diabetic and nondiabetic humans in the presence of differing degrees of insulin resistance.* J Clin Invest 1996;97:2351-61.

Figura 2.
 Omeostasi post-prandiale nel diabete tipo 2.

leranza ai carboidrati (IGT) e ha documentato una riduzione assoluta del 2.5% degli eventi CV (NNT = 40) nei soggetti trattati con acarbiosio e una riduzione della progressione dello spessore dell'intima-media della carotide^{19 20}. Allo stesso modo i risultati di una meta-analisi hanno dimostrato come, in soggetti con diabete tipo 2, il trattamento con acarbiosio abbia ridotto in modo significativo il rischio di eventi CV (HR = 0,65; IC 95% 0,48-0,88) e in particolare di infarto del miocardio (HR = 0,36; IC 95% 0,16-0,80)²¹.

Evidenze contrastanti derivano dallo studio HEART2D, disegnato con lo scopo di valutare gli effetti di due schemi insulinici intensivi che andassero ad agire l'uno sulla glicemia a digiuno e l'altro sulla glicemia postprandiale in soggetti con diabete tipo 2, con pregresso infarto del miocardio, sulla riduzione degli eventi CV, il quale è stato interrotto precocemente dopo quasi 3 anni per mancanza di benefici²². Dati interessanti sono emersi

da un'analisi a posteriori sulla identificazione di sottogruppi di pazienti in cui il trattamento potesse avere un maggiore beneficio. Da tali analisi è emerso come i soggetti più anziani (> 65,7 anni) in trattamento con insulina mirata al controllo della glicemia prandiale abbiano un rischio minore di evento CV rispetto al trattamento mirato al controllo della glicemia basale²³.

Lo studio NAVIGATOR (*Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research*) ha invece valutato l'efficacia sul controllo dei fattori di rischio CV in soggetti con IGT, di un altro farmaco che agisce sulla glicemia postprandiale, la nateglinide. In questo studio la nateglinide non ha dimostrato di essere più efficace del placebo nella riduzione degli eventi CV. Da tutte queste esperienze appare evidente la difficoltà nel condurre studi che esaminino il rapporto che c'è tra glicemia postprandiale e eventi CV. Sono tuttavia in corso alcuni studi che potranno aiutare a fornire una risposta in tal senso. Il FLAT-SUGAR

(*Fluctuation Reduction With Insulin and GLP-1 Added Together*) ha l'obiettivo di valutare se, in una popolazione con diabete tipo 2 ad alto rischio CV, un regime terapeutico con un agonista del recettore del GLP-1 somministrato ai pasti associato a insulina basale sia più efficace in termini di miglioramento della variabilità glicemica rispetto a un regime insulinico basal-bolus²⁴. Oltre al FLAT-SUGAR, altri evidenze che potranno dare un contributo sull'associazione tra glicemia postprandiale e outcome vascolari includono lo studio clinico ACE (*Acarbose Cardiovascular Evaluation*)²⁵ e lo studio osservazionale CREDIT (*Cardiovascular Risk Evaluation in people with type 2 Diabetes on Insulin Therapy*). Quest'ultimo ha l'obiettivo di valutare gli effetti a lungo termine del controllo glicemico con terapia insulinica sulla riduzione di rischio CV²⁶.

Alla luce di tutte le evidenze disponibili l'*International Diabetes Federation* (IDF) ha emanato nel 2011 le linee guida per la gestione della glicemia postprandiale²⁶. In queste linee guida l'iperglicemia postprandiale è definita come livelli di glucosio superiore a 140 mg/dL (7,8 mmol/l) 1-2 ore dopo l'ingestione del pasto. La raccomandazione, alla luce delle evidenze disponibili, è quella di correggere l'iperglicemia postprandiale, in quanto fattore di rischio indipendente per molte patologie CV. I livelli considerati "normali" possono essere rischiosi da raggiungere in termini di eventi ipoglicemici per alcuni soggetti, per tale motivo l'IDF nel 2014 ha pubblicato un aggiornamento delle linee-guida in cui vengono raccomandati obiettivi glicemici postprandiali pari a 160 mg/dl (9,0 mmol/l) nelle situazioni in cui è necessario ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia²⁷. Sulla base di tali evidenze gli stessi target sono stati ripresi anche dai recenti standard di cura italiani 2016²⁸, nei quali si raccomanda che sia nei soggetti con alterata glicemia postprandiale sia nei soggetti diabetici con valori ottimali di glicemia preprandiale, ma non di HbA_{1c}, deve essere effettuato un monitoraggio della glicemia postprandiale (1-2 ore dopo l'inizio del pasto) e il trattamento deve mirare a raggiungere valori di glicemia postprandiale < 160 mg/dl o compresi tra 140 e 160 mg/dl (in base al rischio ipoglicemico) al fine di contribuire a ridurre l'HbA_{1c} (Fig. 3).

La glicemia postprandiale contribuisce al raggiungimento del target di HbA_{1c}

Evidenze recenti supportano il ruolo fondamentale del controllo della glicemia postprandiale nel miglioramento del controllo glicemico complessivo che si riflette sui livelli di HbA_{1c}. Il contributo relativo della glicemia postprandiale all'iperglicemia varia in base ai livelli di HbA_{1c}: la glicemia postprandiale infatti contribuisce in modo più marcato al controllo glicemico nei soggetti ben controllati, al contrario la glicemia a digiuno contribuisce maggiormente in caso di soggetti scarsamente controllati. Approssimativamente la glicemia postprandiale contribuisce per il 70% del livello di iperglicemia per valori di HbA_{1c} < 56 mmol/

mol (< 7,3%)²⁹. L'impatto assoluto delle escursioni della glicemia postprandiale sull'incremento percentuale di HbA_{1c} si aggira intorno all'1%; in altre parole un agente ipoglicemizzante che agisca riducendo le escursioni postprandiali, senza effetti sulla glicemia a digiuno, potrebbe diminuire i livelli di glicemia a digiuno dell'1%³⁰. Le linee guida IDF riconoscono il contributo relativo della glicemia postprandiale che aumenta a bassi livelli di HbA_{1c}, soprattutto a livelli inferiori all'8%. Di conseguenza, soprattutto in condizioni di livelli di HbA_{1c} compresi tra 7 e 8% è giustificato valutare la glicemia postprandiale e, in caso di riscontro di livelli elevati, si dovrebbero scegliere interventi farmacologici che agiscano preferibilmente sulla fase postprandiale²⁷.

Il contributo della glicemia post-prandiale ha un impatto importante sui costi sanitari e sulla vita delle persone?

I costi diretti legati a un evento di iperglicemia postprandiale possono includere la perdita di produttività lavorativa, l'uso aggiuntivo di strisce per l'automonitoraggio e l'utilizzo di risorse sanitarie. Evidenze recenti suggeriscono che l'iperglicemia postprandiale possa avere un impatto negativo, oltre che su out-

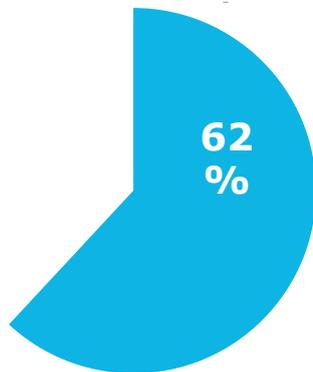
Linee guida	Target di PPG (1-2 h dopo il pasto)
ADA/EASD ^{1,2}	< 10 mmol/L < 180 mg/dL
AACE ³	< 7,8 mmol/L < 140 mg/dL
IDF ⁴	< 9 mmol/L <160 mg/dL
SID/AMD ⁵	< 9 mmol/L <160 mg/dL

¹ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. *Diabetologia* 2015;58:429-42; ² *Standards of Medical Care in Diabetes-2015*. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):33-40; ³ Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE). *Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm--2016 Executive summary*. *Endocr Pract* 2016;22:84-113; ⁴ *Guideline for Management of Postmeal Glucose in Diabetes*. International Diabetes Federation 2011. www.idf.org; ⁵ Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016*.

Figura 3.
Raccomandazioni PPG (glucosio plasmatico postprandiale).

**Sondaggio online (USA, UK, Germany) condotto su 906 adulti
(39% con diabete tipo 1; 61% con diabete tipo 2)**

Soggetti con > 1 PPH nell'ultima settimana
(autovalutazione*)



I rispondenti che hanno avuto una PPH nell'ultima settimana (n = 561) hanno anche riferito**



SMBG di 1,9 volte superiore (nei giorni con PPH vs giorno medio) vs 1,2**



2,7 contatti telefonici/e-mail a operatori sanitari per anno vs 1,4**



5,5 visite mediche per anno vs 4,4**



Assenteismo lavorativo per 1 su 4



* Basato sulla percezione di elevate PPG da parte dei pazienti;
** Confrontati con coloro che non avevano avuto iperglicemia postprandiale (n = 345).
Brod M, Nikolajsen A, Weatherall J, et al. *The Economic Burden of Post-prandial Hyperglycemia (PPH) Among People with Type 1 and Type 2 Diabetes in Three Countries*. *Diabetes Ther* 2016;7:75-90.

Figura 4.

Conseguenze delle iperglicemie postprandiali riferite dai pazienti.

come di tipo clinico, anche su una serie di outcome di tipo socio-sanitario e di qualità di vita. Recentemente sono stati riportati i dati di uno studio che ha valutato, mediante una web survey stata condotta in Germania, Inghilterra e Stati Uniti, i costi a breve termine associati all'iperglicemia postprandiale in soggetti con diabete tipo 1 e 2. In particolare è stata stimata la perdita di produttività legata a tale parametro; tra i soggetti lavoratori, il 27% riportava una perdita di tempo lavorativo e il 71% riferiva di aver avuto una perdita di rendimento a causa di un recente episodio di iperglicemia postprandiale (aver dovuto rinunciare a riunioni/appuntamenti; annullare o riprogrammare un incontro; aver commesso molteplici errori; aver avuto la necessità di prendere delle pause lavorative; aver trovato difficoltà a concentrarsi; essere stati meno produttivi). Tali costi sono risultati variare da 588 dollari in Germania a 1239 dollari negli Stati Uniti per ogni lavoratore. Inoltre pazienti che avevano avuto un episodio di iperglicemia postprandiale nella settimana precedente, tendevano a misurare la glicemia più frequentemente rispetto a coloro che non lo avevano avuto (3,7 vs 2,5) e avevano utilizzato più fre-

quentemente le risorse sanitarie, in termini di maggiori contatti con la struttura sanitaria e con il proprio specialista³¹ (Fig. 4). Oltre ai costi diretti e indiretti a breve termine vanno tuttavia considerati anche i costi a lungo termine in termini di aumento di ospedalizzazioni per l'insorgenza di complicanze.

Quali analoghi rapidi si hanno a disposizione e come aggiungere l'analogo rapido?

Oltre alle diverse terapie orali che agiscono specificamente o in misura maggiore sull'iperglicemia postprandiale, gli analoghi rapidi dell'insulina rappresentano i farmaci raccomandati per la correzione dell'iperglicemia postprandiale e hanno lo scopo di riprodurre la secrezione insulinica pancreatica in risposta al pasto. Tale fase è tuttavia estremamente difficile da riprodurre con le insuline esogene dal momento che le variabili in gioco dipendono da molteplici fattori: contenuto di carboidrati, indice glice-

mico degli alimenti, tipo e durata del pasto, contenuto in grassi e proteine che modulano la velocità di assorbimento. Tutto ciò determina, nella pratica clinica, una variabilità notevole nei livelli di glicemia postprandiale difficile da gestire.

Gli analoghi rapidi attualmente a disposizione, aspart, lispro e glulisina, presentano un profilo farmacocinetico/farmacodinamico molto più simile alla secrezione insulinica endogena che segue il pasto rispetto all'insulina umana. Gli analoghi rapidi sono infatti assorbiti molto più rapidamente dopo iniezione sottocutanea, danno luogo a un elevato e precoce picco insulinemico e la loro concentrazione plasmatica si riduce più rapidamente dopo la terza ora determinando una riduzione della iperglicemia postprandiale e minor rischio di ipoglicemia tardiva. Tale azione dipende da modifiche alla molecola dell'insulina umana: nell'insulina aspart da una sostituzione della prolina B28 con un residuo di acido aspartico, nella lispro dall'inversione della sequenza di due amminoacidi (lisina e prolina) in penultima posizione nella catena B dell'insulina umana, nella glulisina dalla sostituzione di due amminoacidi (asparagina B3 con lisina e lisina B29 con acido glutammico).

Una revisione delle evidenze disponibili sui tre analoghi rapidi dell'insulina attualmente a disposizione suggerisce un profilo di efficacia e sicurezza sovrapponibile superiore a quello dell'insulina umana³², tuttavia i tre analoghi rapidi si distinguono per indicazioni terapeutiche aggiuntive in sottogruppi di pazienti o condizioni patologiche specifiche come riportato negli Standard per la cura del diabete mellito 2016²⁸. Per quanto concerne l'utilizzo degli analoghi a breve durata d'azione in gravidanza, è stato valutato e approvato l'utilizzo di lispro e aspart, mentre nella popolazione pediatrica è stato valutato e approvato dai 2 anni di età in poi l'utilizzo di lispro e aspart e dai 6 anni in avanti quello di glulisina²⁸. In pazienti con insufficienza epatica, si sottolinea come l'azione insulinizzante e la risposta clinica alle insuline lispro e aspart non risultano influenzate da tale condizione clinica, mentre l'insulina glulisina non è stata studiata in questa condizione²⁸. Nell'insufficienza renale, le proprietà farmacocinetiche dei tre analoghi vengono mantenute inalterate. Infine, gli analoghi rapidi aspart e lispro sono risultati compatibili sia con soluzione al cloruro di sodio che con soluzione glucosata e glulisina presenta una limitazione d'uso endovenosa non essendo compatibile con soluzione glucosata e soluzione Ringer²⁸.

Lo schema terapeutico basal-bolus rappresenta la terapia di scelta nel diabete tipo 1, mentre nel diabete tipo 2 tale schema viene solitamente intrapreso al fine di intensificare la terapia insulinica basale. Gli schemi terapeutici utilizzati nel diabete tipo 2 sono molteplici e dipendono dalle caratteristiche cliniche e dalle preferenze del paziente. In caso di pazienti con prevalente iperglicemia a digiuno ma con aumento della glicemia durante il pasto principale si tende ad associare alla terapia basale un'insulina rapida in corrispondenza del pasto in cui maggiore è l'escursione glicemica (basal-plus) mentre in pazienti in cui alla iperglicemia basale si associa anche una iperglicemia postprandiale e in cui gli obiettivi

terapeutici intensivi siano perseguibili si preferisce adottare uno schema basal-bolus con la somministrazione dell'analogo rapido in corrispondenza dei 3 pasti della giornata.

Tuttavia, il regime basal-bolus non è l'unico schema terapeutico che può essere utilizzato con i nostri pazienti diabetici. Una opzione che si è pertanto esaminata è l'aggiunta di insulina rapida mediante lo schema step-wise. Nello studio OPAL condotto su pazienti in terapia insulinica basale associati a ipoglicemizanti orali e in scarso controllo metabolico, è stato dimostrato che l'aggiunta di un'iniezione al giorno di glulisina al pasto con la maggiore escursione glicemica postprandiale ha determinato un miglioramento dell'HbA_{1c}³³. È stato inoltre testata l'efficacia e la fattibilità di due diversi approcci step-wise confrontando l'aggiunta di insulina aspart al pranzo principale (SimpleSTEP) o al pasto in cui vi era la maggiore escursione glicemica postprandiale (ExtraSTEP). Lo studio ha dimostrato che entrambe le strategie per l'aggiunta sequenziale di insulina prandiale a uno o più pasti migliorava il controllo metabolico in coloro i quali necessitavano di una intensificazione della terapia oltre la terapia con insulina basale³⁴. Successivamente lo studio Full STEP, che confrontava il regime basal-bolus all'approccio step-wise in 401 pazienti con diabete tipo 2, ha dimostrato che l'aggiunta graduale (step-wise) dell'insulina prandiale aspart rispetto all'aggiunta di insulina in bolo tre volte al giorno, comportava una riduzione del numero di eventi ipoglicemici, una migliore soddisfazione del paziente e produceva una riduzione di HbA_{1c} comparabile³⁵. In pazienti con diabete tipo 1, con scarso controllo metabolico e/o frequenti ipoglicemie, l'alternativa alla terapia multiniettiva è rappresentata dall'utilizzo del microinfusore²⁸. L'utilizzo dei diversi analoghi rapidi nel contesto del microinfusore è stato testato in diversi studi. Sebbene i benefici clinici degli analoghi dell'insulina siano simili, alcuni studi hanno dimostrato come aspart presenti una maggiore stabilità chimica e fisica all'interno del microinfusore rispetto a lispro e glulisina, con il minor tasso di occlusione³⁶. Un ulteriore studio ha valutato l'efficacia di glulisina verso aspart o lispro somministrati in microinfusore. I risultati mostrano come non vi siano differenze tra le tre insuline né in termini di iperglicemia né di occlusione dell'infusione. Emerge tuttavia una differenza nella frequenza delle ipoglicemie sintomatiche: in particolare glulisina mostrava un tasso di ipoglicemia (livelli glicemici < 70 mg/dL) per paziente per anno superiore a quello evidenziato con aspart (73,84 vs 65,02; p = 0,008) e con lispro (73,84 vs 62,69, p < 0,001) dovuto probabilmente a un leggero sovradosaggio³⁷.

Conclusioni

Nonostante ci sia un generale consenso che la glicemia postprandiale contribuisca al controllo glicemico complessivo, non esistono dati conclusivi sul preciso rapporto che esiste tra escursioni postprandiali e sviluppo e progressione delle complicanze diabetiche micro e macrovascolari. I contributi delle

single componenti dell'esposizione glicemica saranno sempre meglio determinati mediante l'uso di sistemi di monitoraggio continuo della glicemia.

Ai fini dell'ottenimento di un buon controllo metabolico sono necessari schemi terapeutici che agiscano non solo sulla componente di glicemia a digiuno ma anche su quella postprandiale. A tal proposito l'uso di analoghi rapidi dell'insulina ha migliorato notevolmente il controllo della fase postprandiale, ma nonostante i progressi farmaceutici si è ancora lontani dal mimare perfettamente la secrezione insulinica endogena in risposta al pasto, che abbia una maggiore rapidità di azione, che riduca il rischio di ipoglicemia tardiva, e che sia maggiormente flessibile.

Bibliografia

- Madsbad S. *Impact of postprandial glucose control on diabetes-related complications: How is the evidence evolving?* J Diabetes Complications 2016;30:374-85.
- DECODE: *Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria.* Arch Intern Med 2001;161:397-405.
- Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, et al. *Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study.* Diabetes Care 2002;25:1845-50.
- 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 2005; 28:2626-32.
- 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 2004;164:2147-55.
- Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, et al. *Postprandial glucose regulation and diabetic complications.* Arch Intern Med 2004;164:2090-5.
- 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 1996;39:1577-83.
- 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 2006;91:813-9.
- Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, et al. *Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study.* Diabetes Care 2011;34:2237-43.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Khan H, et al. *Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease.* JAMA 2014;26;311:1225-33.
- 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 2004;53:701-10.
- Esposito K, Ciotola M, Carleo D, et al. *Post-meal glucose peaks at home associate with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes.* J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1345-50.
- 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 1999;144:229-35.
- Ceriello A, Esposito K, Piconi L, et al. *Glucose "peak" and glucose "spike": impact on endothelial function and oxidative stress.* Diabetes Res Clin Pract 2008;82:262-7.
- Scognamiglio R, Negut C, De Kreutzenberg SV, et al. *Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients.* Circulation 2005;112:179-84.
- Shiraiwa T, Kaneto H, Miyatsuka T, et al. *Post-prandial hyperglycemia is an important predictor of the incidence of diabetic microangiopathy in Japanese type 2 diabetic patients.* Biochem Biophys Res Commun 2005;336:339-45.
- Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, et al. *Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics.* Neurology 2006;67:235-40.
- Kim C, Sohn JH, Jang MU, et al. *Association between visit-to-visit glucose variability and cognitive function in aged type 2 diabetic patients: a cross-sectional study.* PLoS One 2015;10:e0132118.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al.; STOP-NIDDM Trial Research Group. *Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOPNIDDM trial.* JAMA 2003;290:486-94.
- Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, et al. *Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance.* Stroke 2004;35:1073-8.
- 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;25:10-6.
- Raz I, Wilson PWF, Strojek K, et al. *Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial.* Diabetes Care 2009;32:381-6.
- Raz I, Ceriello A, Wilson PW, et al. *Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/premeal glycemia.* Diabetes Care 2011;34:1511-3.
- FLAT-SUGAR Trial Investigators, Probstfield JL, Hirsch I, O'Brien K, et al. *Design of FLAT-SUGAR: randomized trial of prandial insulin versus prandial GLP-1 receptor agonist together with basal insulin and metformin for high-risk type 2 diabetes.* Diabetes Care 2015;38:1558-66.
- Holman RR, Bethel MA, Chan JC, et al.; ACE Study Group. *Rationale for and design of the Acarbose Cardiovascular Evaluation (ACE) trial.* Am Heart J 2014;168:23-9.e2.
- Kawamori R, Node K, Hanafusa T, et al. *Baseline and 1-year interim follow-up assessment of Japanese patients initiating insulin therapy who were enrolled in the cardiovascular risk evaluation in people with type 2 diabetes on insulin therapy study: an international, multicenter, observational study.* Cardiovasc Diabetol 2013;12:131.
- International Diabetes Federation Guideline Development Group.

Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2014;103:256-68.

- ²⁸ AMD, SID. *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016.* Disponibile sul sito www.standarditaliani.it [ultimo accesso ottobre 2016].
- ²⁹ Monnier L, Lapinski H, Colette C. *Contributions of fasting and postprandial glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. Variations with increasing levels of HbA_{1c}.* Diabetes Care 2003;26:881-5.
- ³⁰ Monnier L, Colette C, Owens D. *Postprandial and basal glucose in type 2 diabetes: assessment and respective impacts.* Diabetes Technol Ther 2011;13(Suppl 1):S25-32.
- ³¹ Brod M, Nikolajsen A, Weatherall J, et al. *The economic burden of post-prandial hyperglycemia (PPH) among people with type 1 and type 2 diabetes in three countries.* Diabetes Ther 2016;7:75-90.
- ³² Home PD. *The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences.* Diabetes Obes Metab 2012;14:780-8.
- ³³ Lankisch MR, Ferlinz KC, Leahy JL, et al; Orals Plus Apidra and LANTUS (OPAL) study group. *Introducing a simplified approach to insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of two single-dose regimens of insulin glulisine plus insulin glargine and oral antidiabetic drugs.* Diabetes Obes Metab 2008;10:1178-85.
- ³⁴ Meneghini L, Mersebach H, Kumar S, et al. *Comparison of 2 intensification regimens with rapid-acting insulin aspart in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by once-daily insulin detemir and oral diabetes drugs: the step-wise randomized study.* Endocr Pract 2011;5:727-36.
- ³⁵ Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, et al. *Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial.* Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:30-7.
- ³⁶ Bode BW. *Comparison of pharmacokinetic properties, physicochemical stability, and pump compatibility of 3 rapid-acting insulin analogues-aspart, lispro, and glulisine.* Endocr Pract 2011;17:271-80.
- ³⁷ van Bon AC, Bode BW, Sert-Langeron C, et al. *Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial.* Diabetes Technol Ther 2011;13:607-14.