

Trattare la Glicemia Post Prandiale a 1 o 2 ore?

Antonio Ceriello

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) and Centro de Investigación Biomedica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona, Spain; Department of Cardiovascular and Metabolic Diseases, IRCCS Multimedica Sesto San Giovanni (MI), Italy

Riassunto

Nella gestione del diabete, l'iperglicemia post-prandiale (PPG) è solitamente misurata due ore (2h) dopo l'inizio del pasto. Recenti evidenze, tuttavia, suggeriscono che il valore della glicemia a un'ora (1h) durante un test di tolleranza al glucosio orale (OGTT) è un forte predittore di sviluppare il diabete rispetto al valore a 2h, e che è un fattore di rischio indipendente per la malattia cardiovascolare. Studi su cellule animali e nell'uomo, suggeriscono che l'iperglicemia 1h è uno stimolo sufficiente per aumentare diversi fattori di rischio cardiovascolare, come l'infiammazione, la trombosi e la disfunzione endoteliale, con la generazione di uno stress ossidativo come possibile fattore patogenetico. La glicemia a 1h potrebbe essere più pericolosa di quella a 2h semplicemente perché la glicemia è superiore a 1h, sia durante un OGTT, sia durante un pasto. La disponibilità di nuovi farmaci (insulin ultra-veloci) e di nuove tecnologie non invasive per il monitoraggio del glucosio, potrebbe aiutare a cambiare il paradigma terapeutico di controllare la PPG a 2 ore.

Summary

In the management of diabetes, post-prandial hyperglycaemia (PPG) is usually targeted two hours (2h) after the start of meal. Recent evidences, however, suggest that the value of glycaemia at one hour (1h) during an oral glucose tolerance test (OGTT) is a stronger predictor for developing diabetes than the value at 2h, and that it is an independent risk factor for cardiovascular disease. Studies in isolated cells, animals and humans suggest that 1h high glucose is a sufficient stimulus for increasing several cardiovascular risk factors, such as inflammation, thrombosis and endothelial dysfunction, with oxidative stress generation as the possible pathogenetic factor. One-hour glucose might be more dangerous than that at 2h simply because glycaemia is higher at 1h, during an OGTT and post-meal. The availability of new drugs (i.e. ultrafast insulins) and new non-invasive technologies for glucose monitoring, nowadays might help to change the therapeutic paradigm of targeting PPG at 2h.

Introduzione

Nel corso degli ultimi decenni, l'iperglicemia post-prandiale (PPG) è emersa come un importante obiettivo per il management del diabete perché:

- prove consolidate dimostrano che un miglior controllo glicemico si ottiene controllando anche la PPG oltre alla glicemia a digiuno;
- anche se ancora controversi, studi dimostrano che la PPG potrebbe essere un fattore di rischio indipendente per complicanze cardiovascolari.

Nella pratica comune, di solito, la PPG si misura a 2 ore (2h) dopo l'inizio

Indirizzo per la corrispondenza

ANTONIO CERIELLO
aceriell@clinic.ub.es

del pasto. Questo approccio è stato adottato alla luce dei dati ottenuti da studi che utilizzano il test di tolleranza al glucosio orale (OGTT) come strumento diagnostico per il diabete. Vale la pena notare che i criteri diagnostici del diabete sono basati sul collegamento tra il valore della glicemia a 2h e il rischio di retinopatia, una specifica complicanza del diabete.

Tuttavia, sia l'*American Diabetes Association* (ADA) che l'*International Diabetes Federation* (IDF), nelle proprie linee guida suggeriscono di misurare la PPG dopo 1h dall'inizio del pasto. Le linee guida IDF basano questa raccomandazione sull'evidenza che il picco glicemico compare 1h dopo l'inizio del pasto.

Nella pratica clinica, la misurazione della PPG a 1h invece che a 2h potrebbe avere un impatto significativo in termini pratici. Pertanto, la domanda è: abbiamo prove sufficienti per preferire la PPG a 1h invece che a 2h nella gestione del diabete?

Glicemia a una o due ore e rischio di sviluppare il diabete tipo 2

Le persone con alterata tolleranza al glucosio (IGT) sono ad alto rischio di sviluppare il diabete tipo 2 (DMT2). L'OGTT è il metodo standard utilizzato per identificare i soggetti a rischio. Durante l'OGTT, il valore di glicemia a 2h viene utilizzato per classifica-

re i soggetti con IGT, in quanto si assume che questo parametro possa avere un forte valore predittivo. Tuttavia, diversi studi hanno dimostrato che la glicemia a 1h post-carico ha una potenza ancora più forte per l'identificazione dei soggetti a rischio. Abdul-Ghani et al. hanno riferito che la concentrazione di glucosio nel plasma 1h durante OGTT è un predittore indipendente di sviluppo di DMT2, più forte di quella di 2h. Risultati simili sono stati riportati più di recente da diversi altri studi. Una possibile spiegazione è che l'aumento della glicemia a 1h è legata a un peggior rapporto tra sensibilità all'insulina e secrezione della stessa.

Glicemia a un'ora e rischio di malattie cardiovascolari

Molti studi rivelano che la glicemia a 1h può essere correlata a un aumentato rischio di malattia cardiovascolare (CVD) (Fig. 1). Le persone con elevati valori di glicemia a 1h hanno un profilo di rischio cardiovascolare peggiore in termini di alterazioni lipidiche e di aumento della pressione arteriosa, dei marker infiammatori e dell'acido urico.

Lo spessore intima-media della carotide è un fattore di rischio cardiovascolare. Il valore di glicemia a 1h durante OGTT è stato correlato con l'aumento della stiffness arteriosa e dello spessore

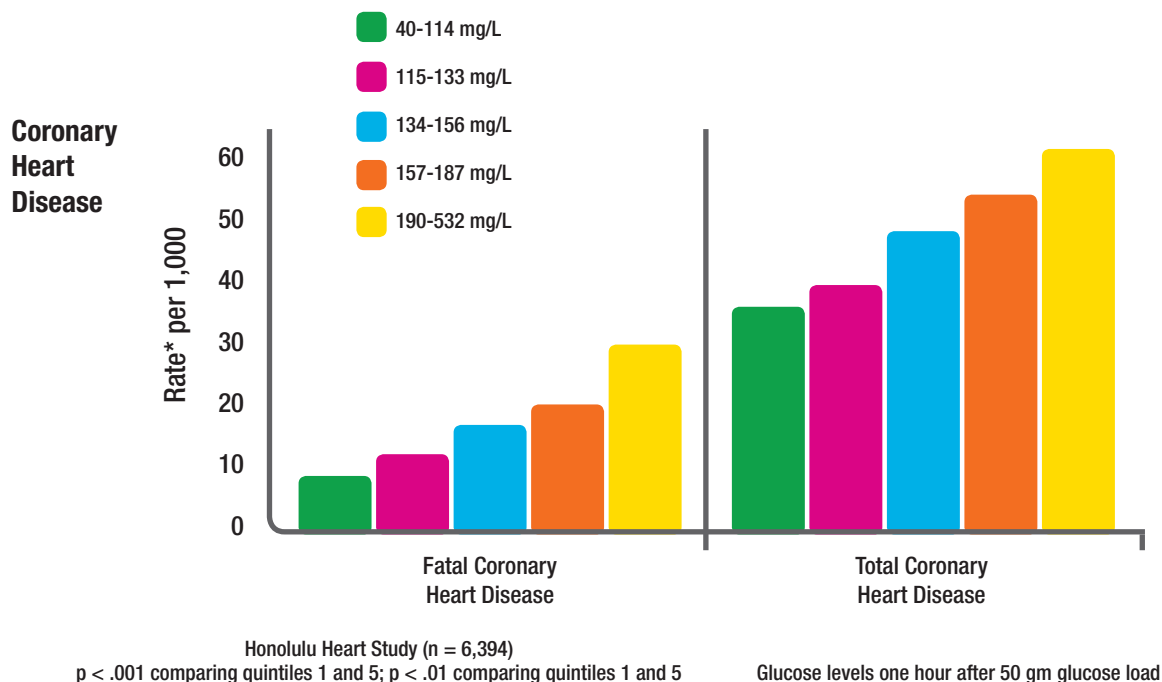


Figura 1.

Correlazione tra livelli di glicemia durante OGTT e glicemie durante pasto standard e durante monitoraggio domiciliare (da Donahue et al., 1987, mod.).

intima-media della carotide in diversi studi. La stiffness arteriosa aumentata è stata associata con la PPG a 1h anche in soggetti non-diabetici. È interessante notare che lo spessore intima-media della carotide è stato associato non solo con 1h e 2h durante OGTT, ma anche con lo “spike del glucosio”, definito come la differenza tra la glicemia basale e il picco glicemico durante OGTT. Questi dati sono coerenti con quelli riportati nel DMT2 in relazione al picco della glicemia durante pasto.

Il valore della glicemia a 1h durante OGTT è anche collegato a un aumento della massa del ventricolo sinistro e alla disfunzione diastolica dello stesso ventricolo.

Queste evidenze possono aiutare a spiegare perché la glicemia a 1h durante OGTT è correlata a un aumento della mortalità e, più specificamente, alla mortalità cardiovascolare.

Possibili meccanismi

È molto importante capire perché un aumento a breve termine (1h) del glucosio plasmatico potrebbe essere pericoloso.

La disfunzione endoteliale è un’anomalia precoce, che può predisporre a futuri eventi cardiovascolari. Studi in vitro, nell’animale e nell’uomo mostrano che 1h di glucosio alto è sufficien-

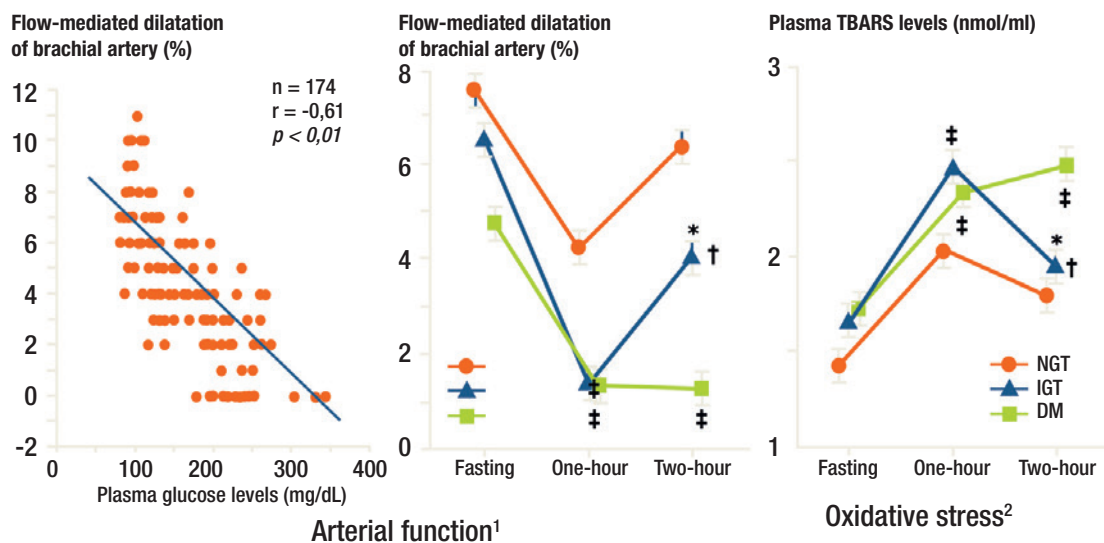
te per indurre disfunzione endoteliale. Il meccanismo con cui l’iperglicemia acuta genera disfunzione endoteliale è lo stress ossidativo. Lo stress ossidativo è attualmente considerato il meccanismo patogenetico chiave che porta alle complicanze diabetiche. Un recente studio, condotto nelle cellule endoteliali e in animali, mostra la possibilità che 1h di esposizione ad alti livelli di glucosio è uno stimolo sufficiente per indurre stress ossidativo provocando, a livello della catena respiratoria mitocondriale, uno spostamento a sinistra della curva di generazione di superossido. È interessante notare che questo fenomeno segue una curva dose-risposta.

La domanda chiave che rimane, tuttavia, è per quale motivo l’iperglicemia a 1h dovrebbe essere considerata più pericolosa di quella a 2h. La spiegazione più semplice è che a 1h il livello di glicemia raggiunto è generalmente superiore a quello di 2h, sia durante OGTT, sia durante un pasto. In altre parole, il problema sembra non essere il momento, ma piuttosto il più alto livello di glicemia che di solito è raggiunto a 1h.

In accordo con questa ipotesi sono i seguenti dati:

- durante un OGTT la disfunzione endoteliale ha dimostrato di essere direttamente correlata al livello di glicemia raggiunto durante la curva, a prescindere dalla categoria di tolleranza al

Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress Worsen as Postprandial Hyperglycaemia Increase During an OGTT



* p < 0.05 vs fasting. † p < 0.01 vs one hour, ‡ p < 0.01; ¹ Endothelial vasodilation in response to 75 g oral glucose load (n = 58); ² Assessed by plasma level of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), a maker of lipid peroxide. NGT: normal glucose tolerance; IGT: impaired glucose tolerance; DM: diabetes mellitus.

Figura 2.

Il picco glicemico durante un OGTT predice la malattia cardiovascolare (da Kawano et al., 1999, mod.).

- glucosio alla quale appartenevano in soggetti testate (Fig. 2);
- lo “*spike* del glucosio”, più di qualsiasi altro valore della glicemia, è un forte predittore di aumento dello spessore intima-media della carotide;
 - la disfunzione endoteliale è anche direttamente correlata allo “*spike* del glucosio”;
 - la funzione endoteliale è sempre maggiormente alterata a 1h rispetto a 2h, sia durante OGTT, sia durante un pasto, in parallelo al più alto livello di glicemia osservato;
 - un simile fenomeno si ha per la funzione miocardica che risulta parimenti alterata in funzione della glicemia raggiunta;
 - altri fattori di rischio per malattie cardiovascolari, come l’infiammazione e l’attivazione della trombosi, seguono lo stesso andamento della disfunzione endoteliale;
 - lo stress ossidativo, che induce disfunzione endoteliale, è generato dalla iperglicemia acuta e risulta superiore a livelli più elevati di glicemia.

È in fine importante notare anche che l’iperglicemia acuta altera la funzionalità delle cellule beta in vivo, e che il livello di glicemia raggiunto può peggiorare direttamente la secrezione insulinica. Recenti evidenze sottolineano il ruolo dell’iperglicemia di per sé, nel favorire il danno funzionale delle cellule beta, suggerendo che maggiore è la glicemia, più dannoso è il suo effetto sulla beta-cellula. Questi risultati possono contribuire a spiegare perché la glicemia a 1h, durante OGTT, è più predittiva dello sviluppo di DMT2 rispetto ai valori a 2h.

Conclusioni e prospettive terapeutiche

In passato un gran numero di studi ha segnalato un aumentato rischio di malattie cardiovascolari legato al valore della glicemia a 2h durante OGTT. Queste evidenze epidemiologiche hanno portato a ipotizzare che la PPG deve essere considerata un fattore di rischio indipendente per malattie cardiovascolari. Una delle critiche a questa ipotesi è stata che l’OGTT non poteva essere considerata equivalente a un pasto. Questa perplessità è stata superata dalla dimostrazione dell’esistenza di una correlazione diretta, in qualsiasi momento, tra i valori di glicemia durante OGTT e quelli rilevati durante un pasto standard e il monitoraggio della glicemia a casa, negli stessi individui con o senza IGT o con diabete (Fig. 3). Inoltre, lo studio San Luigi Gonzaga ha confermato, dopo un lungo follow-up (10 anni) di soggetti con DMT2, che la PPG a 2h è un predittore di malattie cardiovascolari. Indipendentemente da queste evidenze, il ruolo di PPG come fattore di rischio per la malattia cardiovascolare è ancora oggetto di dibattito: molti studi epidemiologici, anche molto recenti, sono a sostegno di questa ipotesi, mentre i risultati di specifici studi di intervento sono inconcludenti. A questo proposito, tuttavia, va notato che forse nessuno di questi studi di intervento è stato ben disegnato.

Comunque, molte – se non quasi tutte – le attuali linee guida

suggeriscono di controllare la PPG per la gestione ottimale del diabete e delle sue complicanze. Anche se le linee guida dell’ADA e le linee guida IDF suggeriscono di controllare la PPG a 1h e tra 1h e 1,5h dopo l’inizio dei pasti, rispettivamente, la PPG è ancora principalmente testata a 2h nella pratica clinica quotidiana. Le evidenze descritte fin qui supportano l’approccio dell’ADA e dell’IDF, che, in una certa misura, può essere considerato un cambio nel paradigma della gestione del diabete.

Fino a ora, i principali ostacoli nella gestione della PPG, sia in generale che in particolare a 1h, sono stati la mancanza di farmaci più specifici per il controllo precoce della PPG e le numerose invasive misurazioni della glicemia necessarie.

Anche se gli analoghi rapidi dell’insulina disponibili hanno superato in parte le carenze dell’insulina umana rapida, ancora non imitano perfettamente la secrezione fisiologica dell’insulina stessa: esordio di azione più tardivo e più lunga durata d’azione. Di conseguenza, vi è la necessità di avere disponibili insuline ad azione ultra-veloce.

Vi sono, principalmente, tre modi per sviluppare questo tipo di insulina:

- a) Cambiare la formulazione dell’insulina.
 - L’analogo ultra-veloce dell’insulina aspart (Fiasp[®], Novo Nordisk, Bagsvaerd, Danimarca) è stato recentemente approvato in EU. Si tratta di un analogo ricombinante ultra-veloce dell’insulina (aspart), unito con arginina come stabilizzante e con nicotinammide (vitamina B3), che assicura una più veloce insorgenza (5 minuti prima) dell’azione rispetto all’aspart (NovoRapid[®], Novo Nordisk, Bagsvaerd, Danimarca). Inoltre, questo analogo ha una durata di azione più breve (3-5 ore) rispetto all’aspart. Nel DMT2 e DMT1 questa insulina ultra-veloce ha mostrato di produrre un incremento significativamente più basso della PPG sia a 1h che a 2h rispetto ad aspart. L’analogo ultrarapido viene somministrato per via sottocutanea fino a 2 minuti prima dell’inizio del pasto.
 - Altro analogo è il Biochaperone[®] lispro sviluppato da Eli Lilly in collaborazione con Adocia, che ha mostrato risultati positivi in sei trial clinici. La collaborazione tra queste due aziende è terminata inaspettatamente nel mese di gennaio 2017, quindi il futuro di questo analogo è incerto.
- b) Modi alternativi di somministrazione di insulina
 - Afrezza[®] (Sanofi-MannKind Corporation) è una polvere di insulina umana usata con un inalatore portatile. In questo momento, è l’unica insulina per inalazione approvata dalla FDA. Ha un assorbimento ultra-rapido attraverso la mucosa delle vie respiratorie, ha una breve durata d’azione e offre un buon controllo metabolico. Ci sono alcune limitazioni come: meno flessibilità e necessità di somministrare grandi dosi per ottenere l’effetto; è controindicato in alcune malattie respiratorie (come asma o broncopneumopatia cronica ostruttiva), in pa-

zienti che fumano o che hanno recentemente smesso di fumare. Inoltre, essa non può essere usata per trattare la chetoacidosis diabetica. Inoltre, la sicurezza di questa insulina per inalazione deve essere seguita nel tempo.

- Attraverso il riscaldamento locale (circa 40°C) del sito di iniezione con un cerotto che aumenta la vasodilatazione e la perfusione tissutale, permettendo l'assorbimento più veloce dell'insulina dal sito di iniezione sottocutanea. Questo dispositivo è commercializzato in Germania (sotto marchio CE) e Israele e in questo momento non ha ancora l'approvazione della FDA.
- Iniezione intradermica, che permette un più veloce assorbimento dell'insulina a causa delle differenze anatomiche del derma rispetto al tessuto sottocutaneo: pareti vascolari più sottili e maggiore vascolarizzazione, che permettono un più veloce assorbimento dell'insulina. I dati clinici sono scarsi.
- Insulina per via orale: è stata analizzata in alcuni studi clinici, ma i dati sono ancora scarsi e non vi sono aggiornamenti negli ultimi due anni.

c) La nanotecnologia

- Le soluzioni future potrebbero essere le insuline glucosio-sensibili (le cosiddette insuline "intelligenti"), il "circuitto chiuso", che rilascia l'insulina in funzione della glicemia attuale e le cellule ingegnerizzate, che mimano le cellule beta.

Un'altra barriera reale nella gestione del diabete è il monitoraggio del glucosio, principalmente relativo ai regimi insulini intensivi, che richiedono più misurazioni invasive, che sono dolorose e scomode. La nuova tecnologia di monitoraggio del glucosio (FreeStyle Libre, Abate) permette il monitoraggio non invasivo utilizzando un sensore applicato sulla parte posteriore del braccio, che consente di misurare e memorizzare i valori di glucosio per 14 giorni. Le letture del glucosio vengono effettuate attraverso la scansione di un secondo, anche attraverso i vestiti. Il sensore è resistente all'acqua e, di conseguenza, può essere indossato durante la doccia o nuotando. A ogni scansione, a parte la lettura del glucosio, viene mostrata, con una freccia, la tendenza dei valori di glicemia delle ultime otto ore (crescente o decrescente). Uno studio clinico in soggetti con DMT2, in trattamento insulino intensivo, ha dimostrato che nel confronto con il monitoraggio standard, questa tecnologia ha favorito un decremento significativo degli episodi di ipoglicemia senza alcuna differenza di HbA_{1c}.

Le nuove insuline ultra-veloci, così come le nuove tecnologie non invasive per il monitoraggio della glicemia, possono certamente contribuire ad affrontare in modo efficace la nuova sfida che si profila all'orizzonte nella terapia del diabete: il controllo della PPG a 1h.

Bibliografia di riferimento

- Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, Ali N, Defronzo RA. *One-hour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for future type 2 diabetes*. Diabetes Care 2008;31:1650-5.
- Bardini G, Dicembrini I, Cresci B, et al. *Inflammation markers and metabolic characteristics of subjects with 1-h plasma glucose levels*. Diabetes Care 2010;33:411-3.
- Bergman M, Chetrit A, Roth J, et al. *One-hour post-load plasma glucose level during the OGTT predicts mortality: observations from the Israel Study of Glucose Intolerance, Obesity and Hypertension*. Diabet Med 2016;33:1060-6.
- Bianchi C, Miccoli R, Trombetta M, et al. *Elevated 1-hour postload plasma glucose levels identify subjects with normal glucose tolerance but impaired β -cell function, insulin resistance, and worse cardiovascular risk profile: the GENFIEV study*. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:2100-5.
- Ceriello A. *Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat?* Diabetes 2005;54:1-7.
- Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, et al. *Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. Honolulu Heart Program*. Diabetes 1987;36:689-92.
- Florentino TV, Sesti F, Andreozzi F, et al. *One-hour post-load hyperglycemia combined with HbA_{1c} identifies pre-diabetic individuals with a higher cardio-metabolic risk burden*. Atherosclerosis 2016;253:61-9.
- Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. *Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery*. J Am Coll Cardiol 1999;34:146-54.
- Mazze RS, Strock E, Wesley D, et al. *Characterizing glucose exposure for individuals with normal glucose tolerance using continuous glucose monitoring and ambulatory glucose profile analysis*. Diabetes Technol Ther 2008;10:149-59.
- Meier JJ, Baller B, Menge BA, et al. *Excess glycaemic excursions after an oral glucose tolerance test compared with a mixed meal challenge and self-measured home glucose profiles: is the OGTT a valid predictor of postprandial hyperglycaemia and vice versa?* Diabetes Obes Metab 2009;11:213-22.
- Orencia AJ, Daviglius ML, Dyer AR, et al. *One-hour postload plasma glucose and risks of fatal coronary heart disease and stroke among nondiabetic men and women: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry (CHA) Study*. J Clin Epidemiol 1997;50:1369-76.
- Sciacqua A, Miceli S, Carullo G, et al. *One-hour postload plasma glucose levels and left ventricular mass in hypertensive patients*. Diabetes Care 2011;34:1406-11.
- Sciacqua A, Miceli S, Greco L et al. *One-hour postload plasma glucose levels and diastolic function in hypertensive patients*. Diabetes Care 2011;34:2291-6.