

Iperglicemia e rischio cardiovascolare

Cristina Bianchi, Stefano Del Prato, Roberto Miccoli

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università degli Studi, Pisa

Key words:

Cardiovascular disease;
Hyperglycemia;
Type 2 diabetes mellitus.

Coronary artery disease and type 2 diabetes are chronic diseases of substantial and growing prevalence. Although diabetes is a strong independent risk factor for cardiovascular events, this risk is not confined to glucose levels above the diagnostic threshold for diabetes. Rather, there is now a growing consensus that non-diabetic hyperglycemia measured by fasting glucose, postload glucose or glycated hemoglobin is a progressive, continuous risk factor for cardiovascular outcomes. Whether dysglycemia is a marker for a more complex metabolic condition or may directly contribute to excess cardiovascular risk is still a matter of debate. While strategies designed to normalize glucose levels in people with type 2 diabetes remain inconclusive, diabetes prevention trials suggest that along with reduction of the rate of conversion toward diabetes, a significant improvement in cardiovascular risk factors occurs. Moreover, a number of ongoing studies may provide answers to this question.

Recognition that nondiabetic hyperglycemia is associated with an increased cardiovascular risk may suggest new ways for preventing cardiovascular disease.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (9): 654-659)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 17 dicembre 2009; nuova stesura il 17 febbraio 2010; accettato il 18 febbraio 2010.

Per la corrispondenza:

Dr. Roberto Miccoli

Dipartimento di
Endocrinologia e
Metabolismo
Ospedale Cisanello
Via Paradisa, 2
56124 Pisa
E-mail: rmiccoli@
immr.med.unipi.it

È noto che il diabete di tipo 2 si associa ad un'aumentata incidenza di complicanze cardiovascolari (CV) su base aterosclerotica, soprattutto a carico delle arterie coronarie, delle arterie periferiche e del sistema cerebrovascolare. Numerose evidenze indicano che anche le alterazioni della regolazione glicemica che precedono il diabete si possono associare ad un aumentato rischio CV¹. Di conseguenza, le categorie *borderline* di alterata regolazione glicemica (*impaired fast glucose*, IFG) e ridotta tolleranza ai carboidrati (*impaired glucose tolerance*, IGT) (Tabella 1) dovrebbero essere considerate non solo fattori di rischio per lo sviluppo di diabete, ma anche fattori associati allo sviluppo di complicanze sia macrovascolari che microvascolari^{2,3}.

La glicemia di per sé sembra, quindi, essere un fattore di rischio CV (Figura 1), ma nella valutazione di tale relazione non si deve dimenticare che glicemia a digiuno e postcarico, così come emoglobina glicata (HbA1c), riflettono processi metabolici differenti e potrebbero potenzialmente comportarsi in modo diverso nell'associazione con la mortalità ed il rischio CV. La relazione tra livelli glicemici e mortalità sia per tutte le cause sia secondaria a malattia CV (MCV) è stata descritta come caratterizzata da un valore soglia^{4,5}, oppure con andamento di tipo continuo^{6,7} o a J^{8,9}. Per quanto concerne il rischio di MCV, invece, tutte le metanalisi riportano una relazione graduale per la glicemia postcarico (*2-hour plasma glucose*, 2h-PG)^{1,10,11}, mentre per la glicemia a digiuno (*fasting plasma glucose*, FPG) è stata descritta una relazione continua¹⁰, di ti-

po J¹¹ o con valore soglia¹. Numerosi fattori contribuiscono a spiegare la variabilità di tali osservazioni: metodiche di laboratorio differenti, fattori confondenti, dati limitati alla popolazione femminile. Comunque, combinando i risultati di numerosi studi ed analizzando il contributo dei diversi indici glicemici, si può affermare che i soggetti appartenenti alle categorie più alte di glicemia hanno un rischio di MCV del 36% più elevato rispetto alla categoria più bassa, indipendentemente dal tipo di indice glicemico valutato. Inoltre, tale rischio appare marcatamente aumentato nelle coorti che hanno considerato la popolazione femminile¹². Sembra, infatti, che esista una differenza genere-specifica nel rischio CV correlato al diabete. Nelle donne il diabete si associa ad un profilo di rischio peggiore, caratterizzato da livelli di glicemia più elevati rispetto agli uomini, da un peggiore controllo della pressione arteriosa e del profilo lipidico e da una maggiore prevalenza della sindrome metabolica. Il più alto rischio CV associato al diabete nelle donne sembra anche riflettere un differente grado di intensità del trattamento dei fattori di rischio rispetto agli uomini¹³.

Glicemia a digiuno versus iperglicemia postcarico

La FPG risulta significativamente associata alla mortalità sia per tutte le cause sia CV^{1,6,14}, ma la 2h-PG lo è in maniera più forte rispetto alla FPG^{10,11,15}. La 2h-PG, inoltre, comporta un rischio di eventi CV più elevato della FPG¹⁶⁻¹⁸, in-

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. L'iperglicemia, anche nel range di valori non diagnostici per diabete, rappresenta un fattore di rischio progressivo e continuo per patologie cardiovascolari. Glicemia a digiuno, glicemia postcarico/postprandiale ed emoglobina glicata riflettono processi metabolici differenti e sembrano essere correlati in modo diverso al rischio cardiovascolare, anche in relazione al sesso. Gli studi epidemiologici suggeriscono che i soggetti appartenenti alle categorie con glicemie più alte, pur nell'ambito normale, presentano un rischio più elevato di patologie cardiovascolari rispetto alla categoria più bassa, indipendentemente dal tipo di indice glicemico valutato. Nonostante la stretta associazione fra iperglicemia e patologie cardiovascolari, la predizione del rischio cardiovascolare dovrebbe basarsi sui fattori di rischio tradizionali, quali fumo, pressione arteriosa, profilo lipidico.

Questioni aperte. Non è ancora del tutto chiaro se l'iperglicemia di per sé contribuisca direttamente all'eccesso di rischio cardiovascolare o se rappresenta solo un marker di una più complessa condizione metabolica. Non è chiaro se la correzione della glicemia a digiuno o di quella postprandiale si associno ad una riduzione del rischio cardiovascolare. Studi in corso (ORIGIN e NAVIGATOR) potranno fornire le risposte a tale quesito. Il raggiungimento di valori glicemici molto vicini alla norma nei soggetti con diabete di tipo 2 sembra non fornire un beneficio cardiovascolare, soprattutto nei pazienti con comorbidità e con durata di malattia più lunga.

Le ipotesi. Nei soggetti a rischio, tutte le misure finalizzate a ridurre la progressione verso il diabete o che favoriscono la regressione verso la normoglicemia dovrebbero far parte di una strategia globale di prevenzione cardiovascolare che preveda anche il controllo degli altri fattori di rischio.

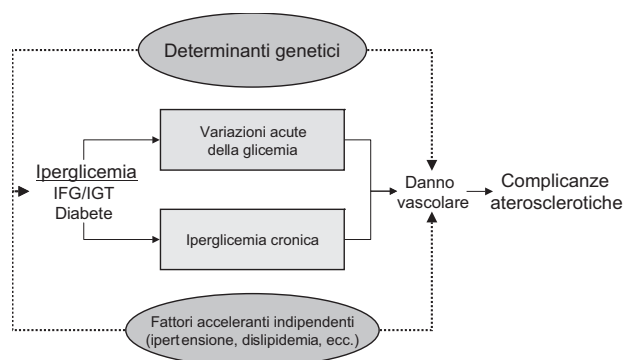


Figura 1. Meccanismi di danno vascolare associati all'iperglicemia. IFG = alterata glicemia a digiuno; IGT = ridotta tolleranza ai carboidrati.

schio CV rispetto alla FPG²¹⁻²³. È importante sottolineare che la 2h-PG correla con la glicemia della fase postprandiale e può essere considerata come un surrogato della glicemia postprandiale²⁴.

Tali osservazioni possono essere interpretate in vario modo. Una possibilità è che l'iperglicemia postprandiale contribuisca più di quella a digiuno all'esposizione glicemica globale durante le fasi che precedono il diabete²⁵. Questo, comunque, non è in grado di spiegare perché l'effetto della glicemia postprandiale è indipendente dal livello di HbA1c. Un'altra spiegazione è che IGT correli meglio con il rischio di eventi CV a causa dell'elevata prevalenza di sindrome metabolica in tale popolazione, che di per sé è in grado di incrementare il rischio di eventi CV²⁶. Tale ipotesi, comunque, contraddice le osservazioni che hanno dimostrato che gli effetti della glicemia postprandiale sono indipendenti da altri fattori di rischio CV^{21,22}. Infine, è possibile che la glicemia postprandiale si associ con livelli più elevati di glicemia diurna e che questi possano essere più dannosi a livello vascolare e del cuore (stress ossidativo, alterata vaso-regolazione, flusso ematico, ecc.) rispetto allo stato glicemico del periodo di digiuno. Differenze tra i livelli di picco glicemico durante i periodi postprandiali o a digiuno potrebbero tradursi in differenti livelli di rischio CV in individui con alterata glicemia^{26,27}.

Anche la glicemia occasionale è stata indicata come un predittore di mortalità coronarica, indipendentemente dal tempo che intercorre dal pasto, anche nell'ambito di valori normali²⁸.

Elevati valori glicemici, soprattutto negli uomini, sarebbero associati ad un aumentato rischio di mortalità per tutte le cause e CV^{8,9,11,29-31}. Il meccanismo fisiopatologico che sottende tale associazione non è chiaro.

Infine, occorre ricordare che la 2h-PG, piuttosto che la FPG o l'HbA1c, si associa alla mortalità non CV³¹⁻³⁴. In alcuni studi è stato riportato che il 61.3% delle morti non CV sarebbero attribuibili a neoplasie maligne. I meccanismi alla base dell'associazione tra alterata regolazione glicemica e cancro non sono del tutto noti. È stato ipotizzato che le alterazioni glicemiche possano aumentare la crescita tumorale e la proliferazione cellulare attraverso l'iperinsulinemia e la risposta infiammatoria cronica^{35,36}. Si suppone che la glicemia 2h-PG sia associata all'iperinsulinemia più della FPG¹⁵, contribuendo a spiegare i dati che dimostrano un'associazione tra 2h-PG e mortalità non CV.

Tabella 1. Categorie di alterata regolazione glicemica.

Categoria	Glicemia a digiuno (mg/dl)	Glicemia postcarico (mg/dl) ^a
Normoglicemia	<100	<140
IFG	100-125	<200
IFG isolata	100-125	<140
IGT	<126	140-199
IGT isolata	<100	140-199
IFG/IGT combinate	100-125	140-199
Diabete ^b	≥126	≥200

IFG = alterata glicemia a digiuno; IGT = ridotta tolleranza ai carboidrati.

^a2h dopo carico (75 g) orale di glucosio; ^bper la diagnosi di diabete è sufficiente che sia soddisfatto uno dei due criteri.

dipendentemente dal livello di HbA1c o FPG^{16,17}. Nell'insieme, i soggetti con IGT e IFG presentano un eccesso di mortalità del 50-60% rispetto ai soggetti normoglicemici, di conseguenza è stato stimato che il 65% della mortalità CV si verifica in soggetti con diabete noto o alterata regolazione glicemica¹⁹. I soggetti con IFG che convertono a diabete avrebbero un rischio CV particolarmente elevato²⁰.

Dal momento che sia FPG sia 2h-PG sono strettamente correlate tra loro, è importante analizzare separatamente i loro effetti sul rischio di nuovi eventi CV, aggiustando per altri fattori confondenti. Gli studi che hanno eseguito tali analisi riportano una correlazione più forte tra 2h-PG e ri-

Emoglobina glicata e rischio cardiovascolare

Numerosi studi hanno riportato una relazione graduale e consistente tra HbA1c e mortalità per tutte le cause^{18,31,37-39} così come con le MCV fatali e non fatali^{18,38}. Secondo altri autori il rischio di malattia coronarica aumenta solo per valori di HbA1c >4.6%⁴⁰. La relazione graduale e continua tra HbA1c e mortalità per tutte le cause e CV si riduce dopo aggiustamento per FPG e 2h-PG³¹.

Iperglicemia e predizione del rischio cardiovascolare

Pochi studi hanno confrontato la capacità predittiva per rischio CV delle tre misure della glicemia nella stessa popolazione^{22,41-43}. In alcuni studi⁴¹, HbA1c si è dimostrata un migliore predittore di MCV e mortalità per cardiopatia ischemica rispetto alla FPG o 2h-PG solo nelle donne. In altri studi, invece, la 2h-PG è risultata un migliore predittore di mortalità e/o outcome CV rispetto a FPG o HbA1c^{22,42,43}. Nello studio AusDiab³², HbA1c non era in grado di predire la mortalità CV indipendentemente da FPG o 2h-PG. La capacità discriminativa di tali misure, nell'identificare individui ad alto rischio CV, sarebbe lievemente superiore per 2h-PG rispetto alle altre due misure, ma le differenze tra i tre modelli sono di lieve entità. Nonostante sia stata dimostrata un'associazione indipendente fra FPG, 2h-PG e HbA1c, mortalità da tutte le cause o CV, la capacità della glicemia di individuare i soggetti a rischio appare modesta quando vengono considerati altri fattori di rischio, quali un precedente evento CV, fumo, pressione arteriosa, dislipidemia, obesità^{31,42,44}. Tale fenomeno non deve stupire dal momento che l'analisi di discriminazione necessita di misure molto forti di associazione⁴⁵.

Alcuni studi hanno, infine, valutato la *performance* dei vari test nell'identificazione dei soggetti ad alto rischio mediante le curve ROC, in cui la sensibilità di un test viene plottata contro la corrispondente frequenza dei falsi positivi. Con tale metodo è stato riportato che l'aggiunta dell'*oral glucose tolerance test* (OGTT) al *panel* dei fattori di

rischio specificatamente impiegati per la stima del rischio CV, cioè profilo lipidico, pressione arteriosa, fumo, storia familiare CV e obesità, non comporta un miglioramento della capacità predittiva⁴⁶. Pertanto la stima del rischio CV dovrebbe essere eseguita impiegando modelli semplici, basati su fattori tradizionali di rischio, più che sull'OGTT.

Prevenzione del diabete e rischio cardiovascolare

Numerosi studi hanno dimostrato che già prima dell'insorgenza del diabete il rischio di mortalità CV è aumentato^{1,10,11}. La comparsa di MCV prima dell'insorgenza clinica del diabete sostiene l'ipotesi che una strategia di prevenzione del diabete nei soggetti ad alto rischio possa associarsi ad una riduzione del rischio CV (Figura 2). Nello studio finlandese (Finnish Diabetes Prevention Study, DPS) di prevenzione del diabete⁴⁷, gli interventi basati sul cambiamento della dieta e sull'esercizio fisico, in soggetti con IGT, si associavano sia alla riduzione del 58% dell'incidenza di diabete sia al miglioramento di numerosi fattori di rischio CV. Infatti, al termine del periodo di follow-up, i livelli di pressione sistolica e diastolica, trigliceridi e insulina erano significativamente più bassi nel gruppo di intervento rispetto ai controlli⁴⁷. Anche i risultati dello studio Diabetes Prevention Program (DPP)⁴⁸ vanno nella stessa direzione. Sia l'incidenza di ipertensione che la dislipidemia aterogena si riducevano con l'intervento sullo stile di vita, mentre l'impiego di farmaci per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici per l'ipertensione e l'iperlipidemia è risultato più basso del 27% e 25% rispetto al gruppo trattato con metformina. Si assisteva, inoltre, ad una riduzione dei livelli di proteina-C reattiva, attribuibile soprattutto alla riduzione del peso, più che all'aumento di attività fisica⁴⁹. Non solo, ma i fattori di rischio CV, ad eccezione del colesterolo LDL, tendevano a migliorare con il miglioramento della regolazione glicemica verso la classe di normo-tolleranza. Quindi, un trattamento precoce basato su modificazioni dello stile di vita e, in misura minore, sull'uso di metformina in soggetti ad elevato rischio di diabete è in grado di

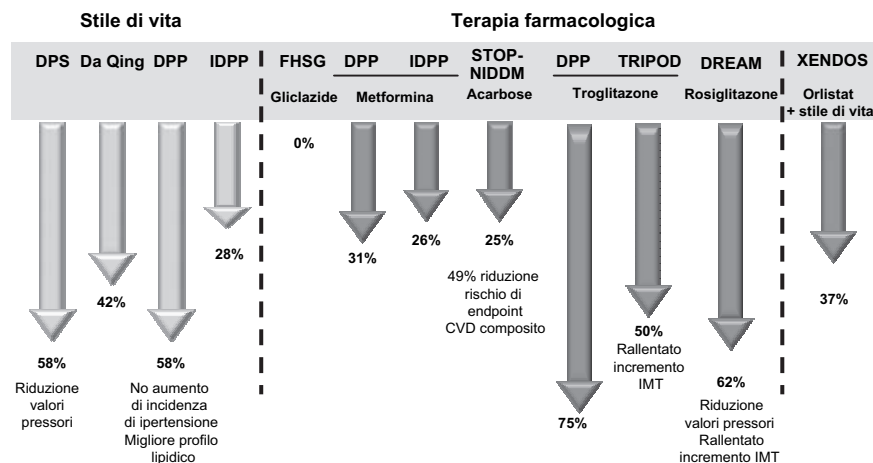


Figura 2. Studi di prevenzione del diabete e riduzione dei fattori di rischio o degli eventi cardiovascolari. Le frecce indicano le percentuali di riduzione di incidenza del diabete.

CVD = malattia coronarica; IMT = spessore intima-media.

migliorare simultaneamente la tolleranza glicemica e il rischio CV⁵¹. Per alcuni degli studi di prevenzione del diabete sono stati pubblicati di recente anche i dati di morbidità e mortalità CV. Nel DPS, a 10 anni di follow-up, l'intervento sullo stile di vita non si accompagnava a riduzione della morbidità CV, e il più basso tasso di mortalità tra i partecipanti allo studio rispetto a quello osservato negli IGT della popolazione generale potrebbe essere attribuibile al più basso profilo di rischio CV presente all'inizio dello studio ed al follow-up⁵¹. Anche nello studio China Da Qing Diabetes Prevention⁵² il numero di eventi non differiva tra il gruppo di intervento e i controlli [hazard ratio (HR) 0.98; intervallo di confidenza (IC) 95% 0.71-1.37], così come la mortalità per cause CV (HR 0.83; IC 95% 0.48-1.40) e per tutte le cause (HR 0.96; IC 95% 0.65-1.41).

Alcuni farmaci impiegati nella prevenzione del diabete possono determinare un miglioramento del rischio CV, come osservato nello studio DPP⁴⁸. Ma anche alcuni farmaci antiobesità, come l'orlistat, un inibitore delle lipasi pancreatiche e gastrointestinale, è in grado di ridurre la conversione a diabete in soggetti obesi indipendentemente dal grado di tolleranza glucidica. Nello studio XENDOS, nei soggetti con calo ponderale di 7 kg l'orlistat, in associazione con cambiamenti dello stile di vita, è stato in grado di migliorare il livello di colesterolo LDL e la pressione arteriosa rispetto ai controlli⁵³.

Nello studio DREAM la terapia con rosiglitazone determinava in soggetti con IGT, oltre alla riduzione del 62% della progressione a diabete, anche una significativa riduzione dei livelli pressori, mentre per gli eventi CV non si registrava alcun beneficio ed emergeva, invece, un incremento dei casi di scompenso cardiaco⁵⁴. Si osservava, tuttavia, una modesta riduzione della progressione dell'ispessimento intima-media carotideo nel gruppo in trattamento con rosiglitazone⁵⁵.

Occorre considerare, comunque, che gli studi citati non erano stati disegnati per valutare gli eventi CV e presentano pertanto un basso potere statistico legato al basso numero di eventi registrati.

Riguardo alla possibilità di intervento sulla glicemia postprandiale, lo studio STOP-NIDDM con acarbiosio, un inibitore dell'alfa glicosidasi intestinale, ha dimostrato non solo una riduzione della conversione a diabete del 30%, ma anche degli eventi CV del 49%, e del 91% dell'infarto miocardico, così come una riduzione di incidenza di ipertensione del 34%⁵⁶. Un'ipotesi simile viene testata nello studio NAVIGATOR⁵⁷, tuttora in corso, con l'impiego di nateglinide, mentre nello studio ORIGIN si tenterà di valutare se il controllo della FPG si associa ad un minor rischio CV⁵⁸.

In conclusione, le evidenze attuali indicano che l'iperglicemia aumenta il rischio CV sia nei pazienti con diabete di tipo 2 che nei soggetti con alterazioni minori della regolazione glucidica. Gli studi epidemiologici, inoltre, suggeriscono che l'iperglicemia postcarico, ma anche quella a digiuno, seppur nell'ambito dei valori non diabetici, si associano ad un aumento di morbidità e mortalità CV. Data la frequente aggregazione di altri fattori di rischio CV con gli stati di alterata regolazione glicemica, l'indipendenza di tale associazione non è sempre così evidente. Pertanto, nei soggetti a rischio di diabete, tutte le misure finalizzate a ridurre la progressione o che favoriscono la regressione ver-

so la normoglicemia devono far parte di una strategia globale di prevenzione CV che deve prevedere, ovviamente, anche il controllo degli altri fattori di rischio.

Riassunto

Le complicanze cardiovascolari ed il diabete di tipo 2 sono malattie croniche caratterizzate da una forte e crescente prevalenza. Sebbene il diabete sia un importante e indipendente fattore di rischio cardiovascolare, tale rischio non sembra confinato solo a livelli di glicemia oltre la soglia diagnostica per diabete. Infatti, dai dati disponibili emerge che l'iperglicemia non diabetica (misurata come glicemia a digiuno, glicemia postprandiale o emoglobina glicata) rappresenta un progressivo e continuo fattore di rischio di eventi cardiovascolari. Se tale associazione contribuisca direttamente all'eccesso di rischio cardiovascolare o sia solo un marker di una più complessa condizione metabolica non è del tutto chiaro. Piuttosto sta emergendo che, mentre nel diabete tipo 2 le strategie mirate al raggiungimento di valori di glicemia il più possibile vicino al normale appaiono non conclusive, negli studi di prevenzione del diabete la riduzione della conversione a diabete comporta un significativo miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolare. Alcuni studi in corso potranno chiarire ulteriormente tale aspetto.

Il riconoscimento dell'iperglicemia non diabetica come fattore di rischio cardiovascolare può portare ad individuare nuovi strumenti per prevenire le complicanze cardiovascolari.

Parole chiave: Diabete mellito di tipo 2; Iperglicemia; Malattia cardiovascolare.

Bibliografia

1. 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. Dall'analisi di 38 studi prospettici è risultato che il livello di glicemia rappresenta un marker di malattia cardiovascolare in soggetti apparentemente sani non affetti da diabete. Nei soggetti con glicemie non diabetiche più alte il rischio aumenta del 30% e l'aggiustamento per altri fattori di rischio non attenua la relazione. Il rischio delle donne risulta maggiore di quello degli uomini.
2. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287: 2570-81.
3. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002; 19: 708-23.
4. Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR, Fuller JH, Marmot MG. Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 26-31.
5. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycaemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1910-6.
6. Lawes CM, Parag V, Bennett DA, et al. Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Diabetes Care* 2004; 27: 2836-42.
7. Port SC, Goodarzi MO, Boyle NG, Jennrich RI. Blood glucose: a strong risk factor for mortality in nondiabetic patients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005; 150: 209-14.
8. Balkau B, Bertrais S, Ducimetiere P, Eschwege E. Is there a glycemic threshold for mortality risk? *Diabetes Care* 1999; 22: 696-9.

9. Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Stern MP, Blair SN. Low fasting plasma glucose level as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality. *Circulation* 2000; 101: 2047-52.
10. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95 783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-40.
11. 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* 2003; 26: 688-96.
12. DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 608-17.
13. Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB, Nathan DM, Cagliero E. Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 514-20.
14. Simons LA, Friedlander Y, McCallum J, Simons J. Fasting plasma glucose in non-diabetic elderly women predicts increased all-causes mortality and coronary heart disease risk. *Aust N Z J Med* 2000; 30: 41-7.
15. Qiao Q, Pyörälä K, Pyörälä M, et al. Two-hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose. *Eur Heart J* 2002; 23: 1267-75.
16. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JJ, Nathan DM, Peterson CM. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl 1): S91-S93.
17. Nakanishi S, Yamada M, Hattori N, Suzuki G. Relationship between HbA1c and mortality in a Japanese population. *Diabetologia* 2005; 48: 230-4.
18. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141: 413-20.
19. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2007; 116: 151-7.
In una popolazione di 10 026 individui non diabetici è stata analizzata la relazione tra glicemia a digiuno e postprandiale, emoglobina glicata con la mortalità. Tutte le misure sono risultate predittori di mortalità cardiovascolare, ma solo la glicemia a digiuno e quella postprandiale di mortalità da tutte le cause. L'abilità discriminativa di tutte le misure era simile, e nessuna di esse era in grado di migliorare l'identificazione del rischio individuale oltre i fattori tradizionali.
20. Rijkkelijkhuizen JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD, Dekker JM. High risk of cardiovascular mortality in individuals with impaired fasting glucose is explained by conversion to diabetes: the Hoorn study. *Diabetes Care* 2007; 30: 332-6.
21. Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women: DECODE Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe). *Diabetes Care* 1999; 22: 1667-71.
22. 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.
23. de Vegt F, Dekker JM, Ruhé HG, et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999; 42: 926-31.
24. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care* 2000; 23: 1830-4.
25. Woerle HJ, Pimenta WP, Meyer C, et al. Diagnostic and therapeutic implications of relationships between fasting, 2-hour postchallenge plasma glucose and hemoglobin A1c values. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1627-32.
26. Blake DR, Meigs JB, Muller DC, Najjar SS, Andres R, Nathan DM. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors: results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes* 2004; 53: 2095-100.
27. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, et al. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation* 2002; 106: 1211-8.
28. Scognamiglio R, Negut C, De Kreutzenberg SV, Tiengo A, Avogaro A. Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005; 112: 179-84.
29. Kadowaki S, Okamura T, Hozawa A, et al. Relationship of elevated casual blood glucose level with coronary heart disease, cardiovascular disease and all-cause mortality in a representative sample of the Japanese population. *NIPPON DATA80. Diabetologia* 2008; 51: 575-82.
30. Wen CP, Cheng TY, Tsai SP, Hsu HL, Wang SL. Increased mortality risks of pre-diabetes (impaired fasting glucose) in Taiwan. *Diabetes Care* 2005; 28: 2756-61.
31. Wandell PE, Theobald H. The association between low fasting blood glucose value and mortality. *Curr Diabetes Rev* 2007; 3: 274-9.
32. Barr EL, Boyko EJ, Zimmet PZ, Wolfe R, Tonkin AM, Shaw JE. Continuous relationships between non-diabetic hyperglycaemia and both cardiovascular disease and all-cause mortality: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetologia* 2009; 52: 415-24.
33. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 360-7.
34. Levine W, Dyer AR, Shekelle RB, Schoenberger JA, Stamler J. Post-load plasma glucose and cancer mortality in middle-aged men and women. 12-year follow-up findings of the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 254-62.
35. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL. Abnormal glucose tolerance and the risk of cancer death in the United States. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 1092-100.
36. Giovannucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *J Nutr* 2001; 131: 3109S-3120S.
37. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004; 363: 1346-53.
38. Gao L, Matthews FE, Sargeant LA, Brayne C. An investigation of the population impact of variation in HbA1c levels in older people in England and Wales: from a population based multi-centre longitudinal study. *BMC Public Health* 2008; 8: 54.
39. Brewer N, Wright CS, Travier N, et al. A New Zealand linkage study examining the associations between A1c concentration and mortality. *Diabetes Care* 2008; 31:1144-9.
40. Levitan EB, Liu S, Stampfer MJ, et al. HbA1c measured in stored erythrocytes and mortality rate among middle-aged and older women. *Diabetologia* 2008; 51: 267-75.

41. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 421-31.
42. de Vegt F, Dekker JM, Ruhé HG, et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999; 42: 926-31.
43. Qiao Q, Dekker JM, de Vegt F, et al. Two prospective studies found that elevated 2-hr glucose predicted male mortality independent of fasting glucose and HbA1c. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 590-6.
44. Simmons RK, Sharp S, Boekholdt SM, et al. Evaluation of the Framingham risk score in the European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk cohort: does adding glycated haemoglobin improve the prediction of coronary heart disease events? *Arch Intern Med* 2008; 168: 1209-16.
45. Pepe MS, Janes H, Longton G, Leisenring W, Newcomb P. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 882-90.
46. Stern MP, Fatehi P, Williams K, Haffner SM. Predicting future cardiovascular disease: do we need the oral glucose tolerance test? *Diabetes Care* 2002; 25: 1851-6.
L'aggiunta del test da carico orale di glucosio al *panel* dei fattori di rischio tradizionalmente impiegati per la stima del rischio cardiovascolare non migliora la capacità predittiva.
47. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50.
Nei soggetti a rischio di diabete le modifiche dello stile di vita si associano sia alla riduzione dell'incidenza di diabete sia al miglioramento di numerosi fattori di rischio cardiovascolare.
48. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
49. Haffner S, Temprosa M, Crandall J, et al. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2005; 54: 1566-72.
50. Goldberg RB, Temprosa M, Haffner S, et al. Effect of progression from impaired glucose tolerance to diabetes on cardiovascular risk factors and its amelioration by lifestyle and metformin intervention: the Diabetes Prevention Program randomized trial by the Diabetes Prevention Program Research Group. *Diabetes Care* 2009; 32: 726-32.
Lo studio DPP aveva dimostrato che nei soggetti con prediabete l'intervento sullo stile di vita è in grado di prevenire l'insorgenza del diabete in misura maggiore del trattamento con metformina. In questa analisi si evidenzia che la progressione da ridotta tolleranza ai carboidrati a diabete si associa ad un lieve peggioramento del profilo di rischio cardiovascolare, mentre la regressione a normale tolleranza glucidica si associa a miglioramento. Quindi, un precoce intervento sullo stile di vita, ma non la metformina, nei soggetti ad elevato rischio di diabete, migliora contemporaneamente il rischio cardiovascolare e la tolleranza glucidica.
51. Uusitupa M, Peltonen M, Lindström J, et al. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study - secondary analysis of the randomized trial. *PLoS* 2009; 4: e5656.
52. Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008; 371: 1783-9.
In questo studio di prevenzione del diabete si dimostra che un intervento sullo stile di vita durato 6 anni è in grado di ritardare o prevenire il diabete fino a 14 anni dopo l'intervento attivo. Tale intervento, comunque, non sembra in grado di influenzare l'incidenza di eventi cardiovascolari e la mortalità, seppure occorre considerare il limitato potere statistico dello studio.
53. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155-61.
54. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096-105.
55. Lonn EM, Gerstein HC, Sheridan P, et al; DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) and STARR Investigators. Effect of ramipril and of rosiglitazone on carotid intima-media thickness in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: STARR (Study of Atherosclerosis with Ramipril and Rosiglitazone). *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2028-35.
56. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-7.
57. The NAVIGATOR Trial Steering Committee. Nateglinide and valsartan in impaired glucose tolerance outcomes research: rationale and design of the NAVIGATOR trial [abstract]. *Diabetes* 2002; 51: A116.
58. The ORIGIN Trial (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00069784> [accessed May 25, 2010].