

I L C O N T R O L L O D E L L ' I P E R G L I C E M I A P O S T - P R A N D I A L E N E L L ' A M B I T O D E L L A P R E V E N Z I O N E D E L L E C O M P L I C A N Z E C V

Su Gologone (Nuoro)

26-27 ottobre 2012

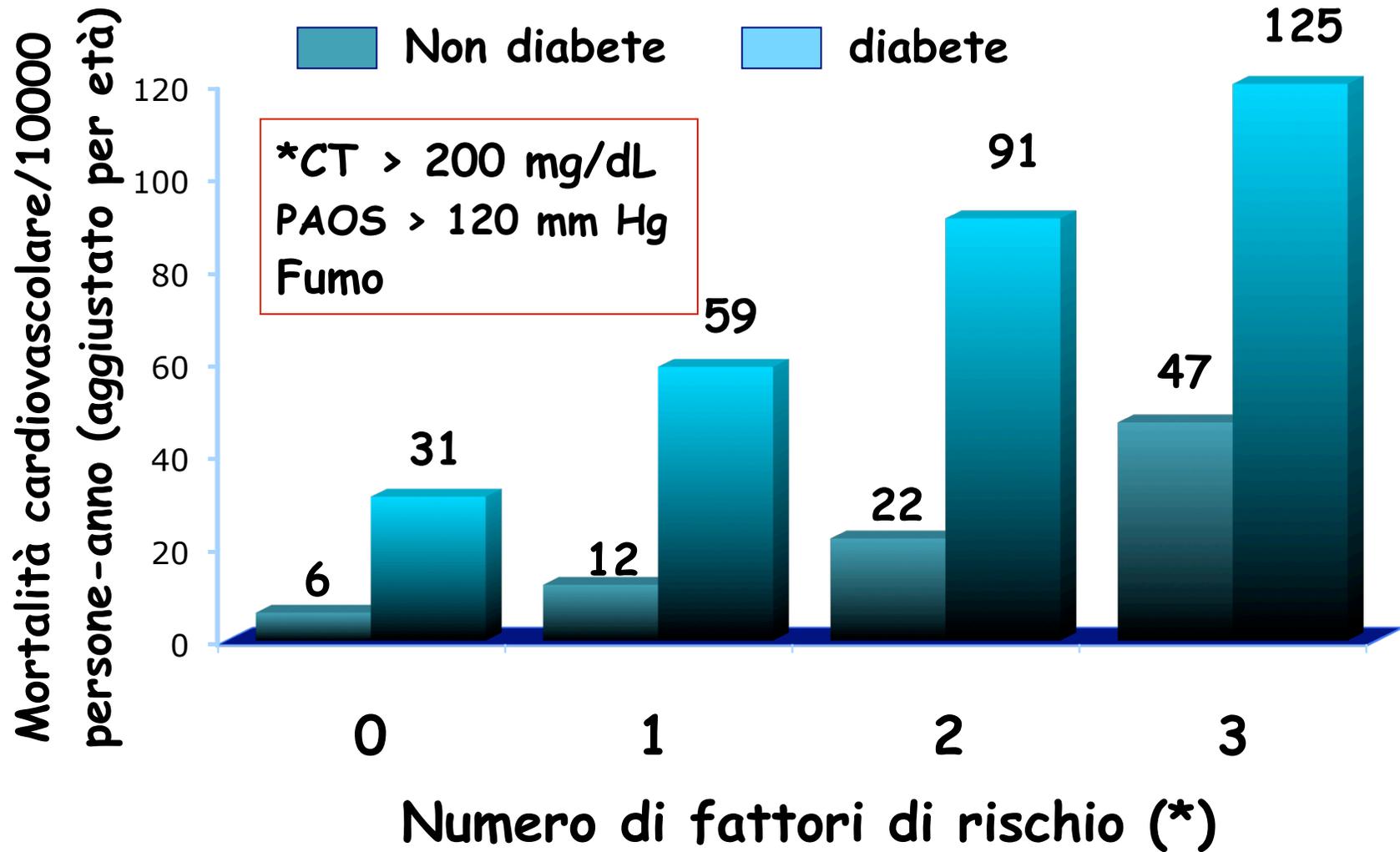
**I dati di un importante studio italiano: “Il San Luigi
Gonzaga Diabetes Study”**

Franco Cavalot

SCDU Medicina Interna 3 ad Indirizzo Metabolico

AOU San Luigi Gonzaga di Orbassano (TO)

Il diabete è un amplificatore del Rischio Cardiovascolare: lo **Studio MRFIT**

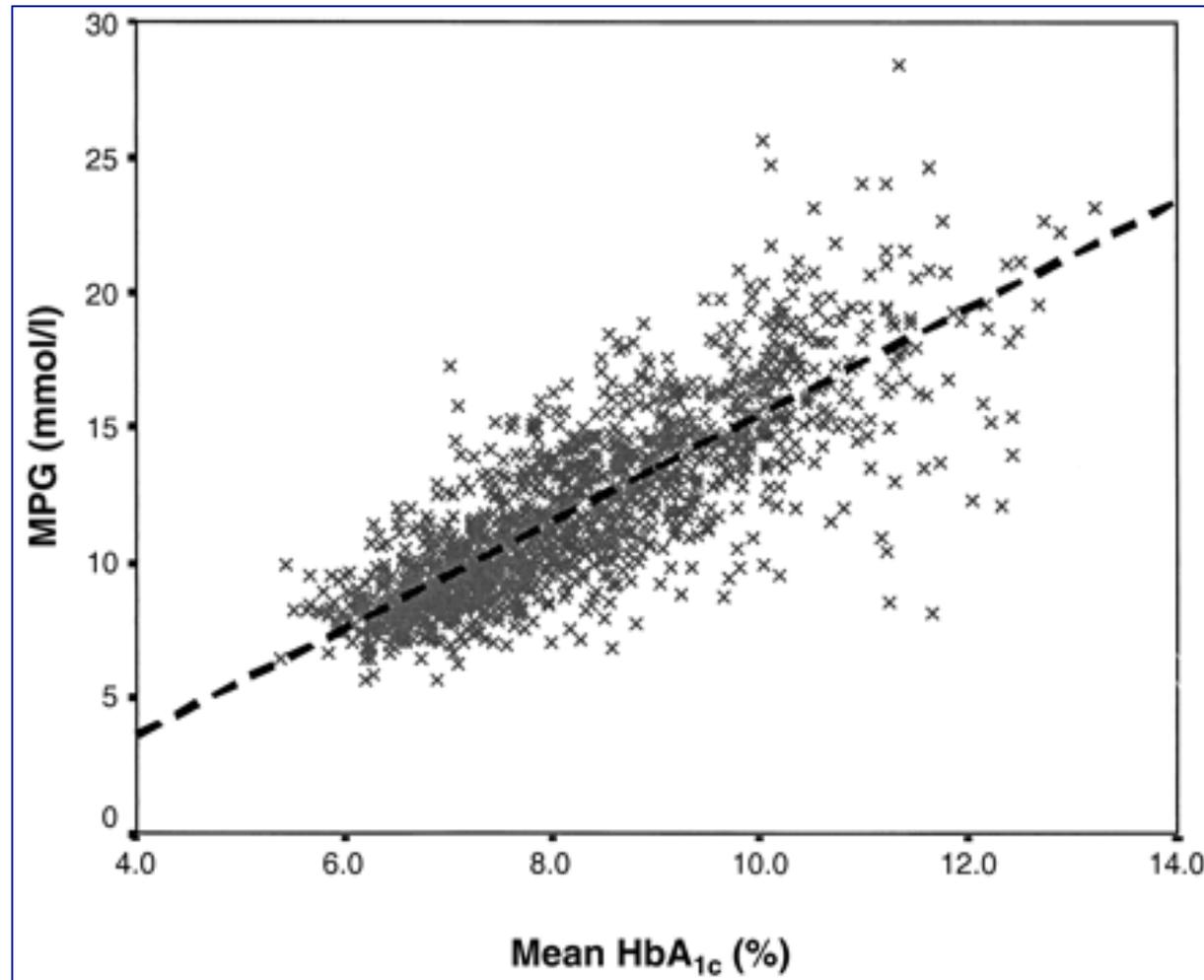


E' la glicemia il "moltiplicatore" del rischio cardiovascolare?

- **Come valutare la glicemia?**
 - a. Monitoraggio glicemico continuo (CGM)**
 - b. Automonitoraggio glicemico (SMBG)**
 - c. HbA1c**

L' emoglobina glicosilata

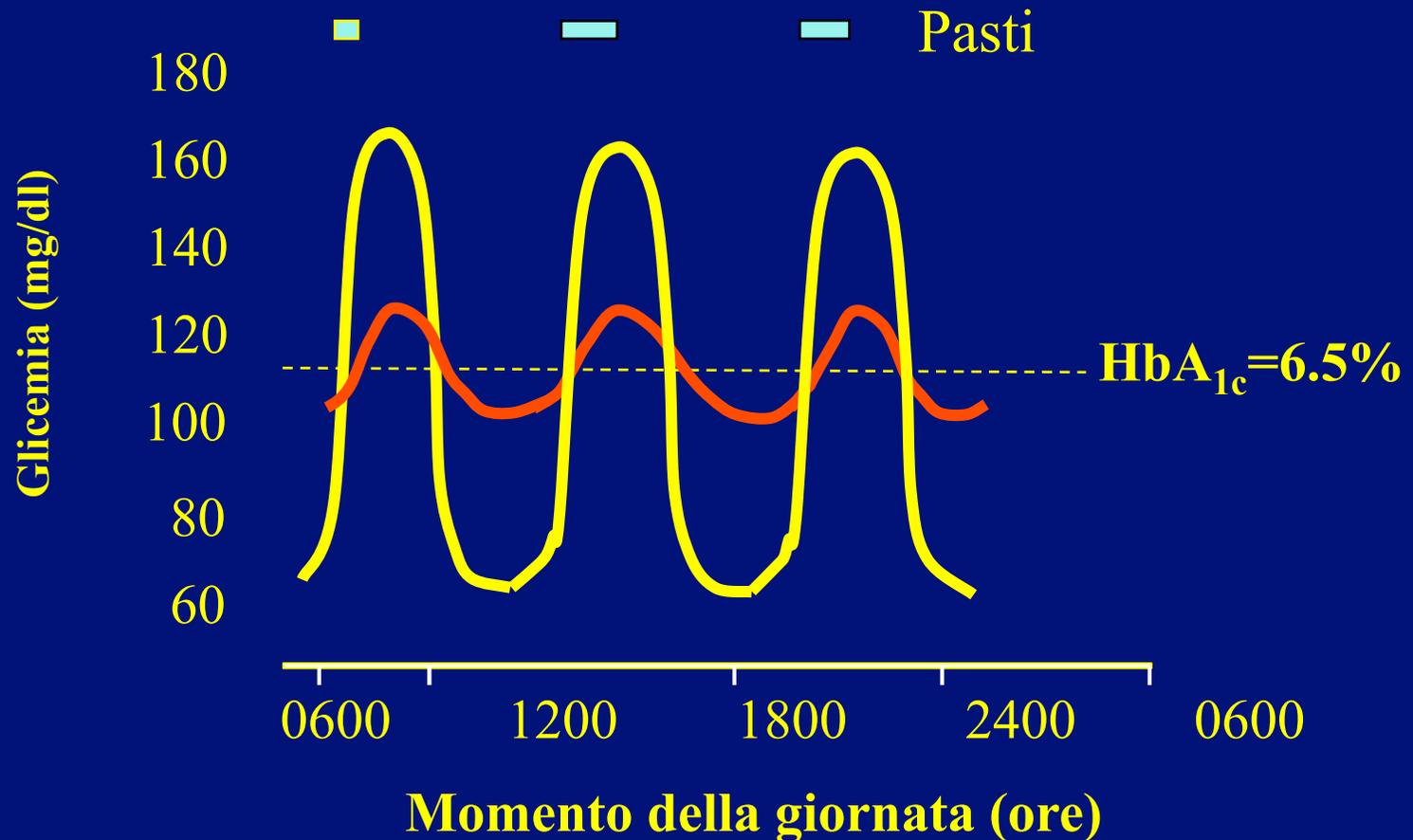
- Gold standard per la valutazione del controllo glicemico a medio termine
- Direttamente correlata con la glicemia media



Rohlfing et al. Diabetes Care 2002;25:275-278

Ma:

- **Contribuiscono all'HbA_{1c} sia la glicemia a digiuno/preprandiale, sia la glicemia postprandiale**
- **A parità di HbA_{1c} i valori glicemici possono essere molto differenti**





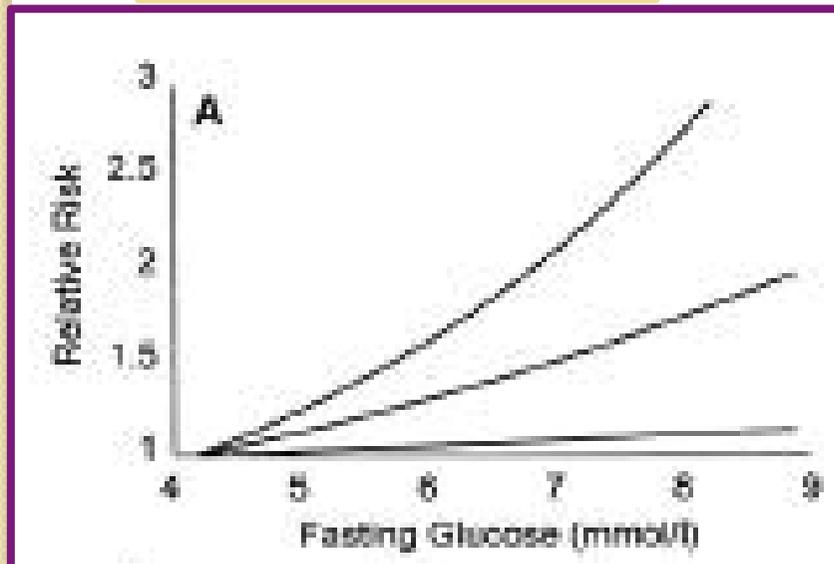
Nella popolazione generale

- i) La glicemia è FdR CV continuo anche per i valori superiori della distribuzione normale (non diabetica)**
- ii) La glicemia 2 ore dopo carico orale di glucosio è FdR CV più forte della glicemia a digiuno**
- iii) L'iperglicemia è FdR CV più forte nelle donne che negli uomini**

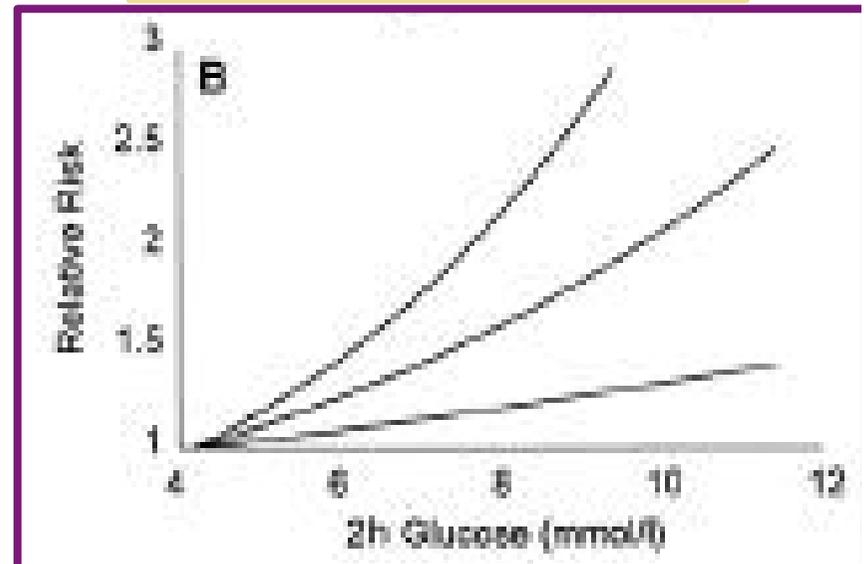
Rischio relativo di eventi CV per la glicemia a digiuno e la glicemia 2 ore dopo carico orale di glucosio

Coutinho et al Diab Care 1999

Glicemia a digiuno



Glicemia dopo OGTT

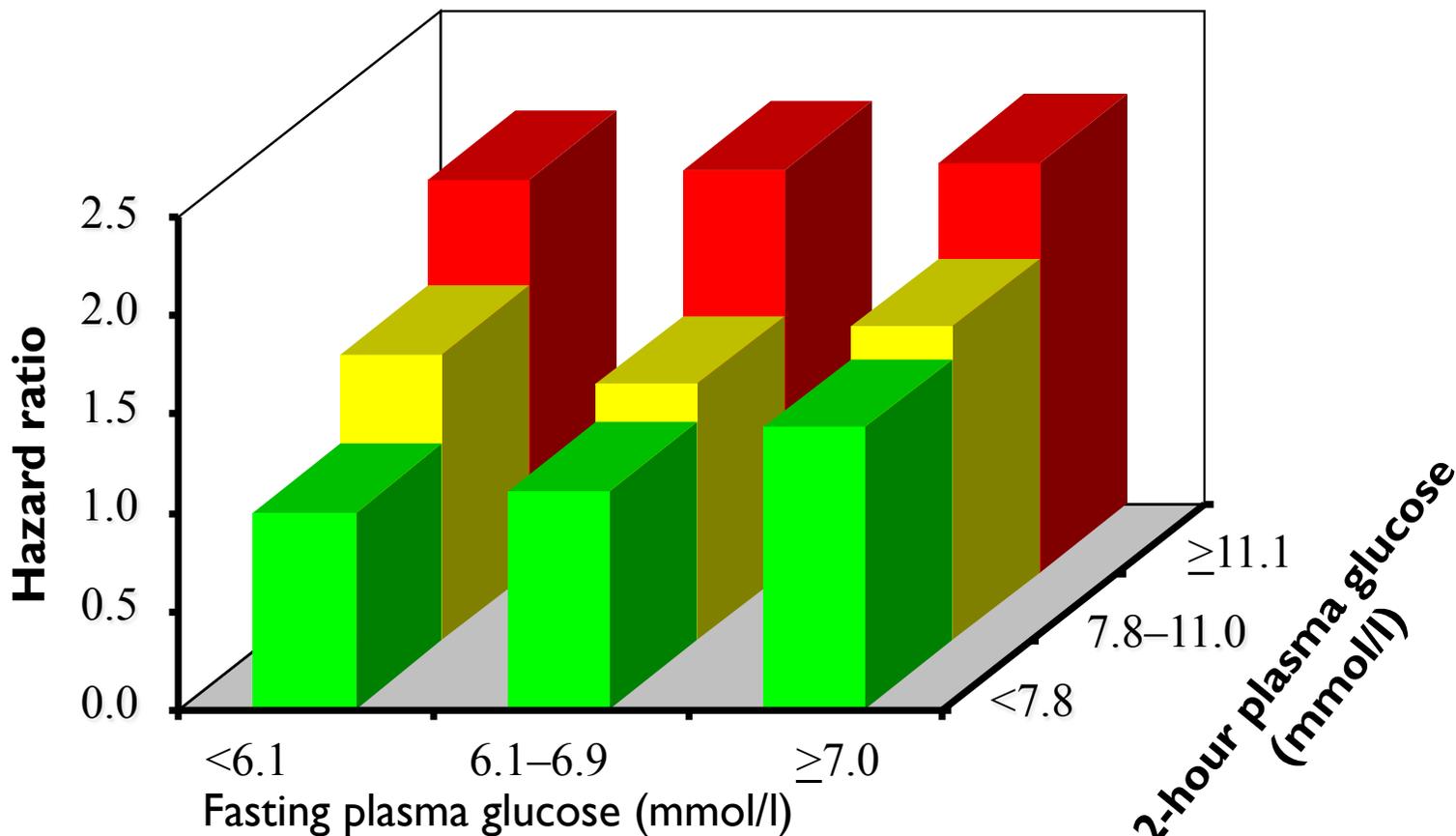


Glicemia 110 mg/dl → RR 1.33 (IC 1.06-1.67)

Glicemia 2h 145 mg/dl → RR 1.58 (IC 1.19-2.10)

La glicemia dopo OGTT predice la mortalità più della glicemia a digiuno

Relative risk for all-cause mortality in subjects not known as diabetic (**DECODE Study**)



Adjusted for age, center, sex

Adapted from DECODE Study Group. Lancet 1999;354:617–621

Altre evidenze..

- ◆ **I pazienti con diabete mellito di tipo 2 hanno un rischio doppio (se uomini) o quadruplo (se donne) di morbilità e mortalità cardiovascolari rispetto ai non diabetici**
- ◆ **Solo uno studio (DIS, Diabetologia 39:1577, 1996) aveva valutato il valore predittivo della glicemia postprandiale sullo sviluppo di eventi CV nel diabete di tipo 2, suggerendo che essa sia un FdR più forte della glicemia a digiuno**



I DOMANDA

La glicemia 2 ore dopo OGTT non è identica alla glicemia postprandiale.

La glicemia postprandiale ha un ruolo maggiore rispetto alla glicemia a digiuno nella comparsa degli eventi cardiovascolari in pazienti con diabete di tipo 2

?



II DOMANDA

La glicemia come fattore di rischio cardiovascolare ha un ruolo differente nella donna rispetto all'uomo in diabetici di tipo 2

?

Popolazione

- **529 diabetici di tipo 2 in carico presso il Centro Antidiabetico dell'Ospedale San Luigi Gonzaga di Orbassano-Torino**

Criteri di esclusione: neoplasia, malattie epatiche, malattie del pancreas, terapia insulinica entro 2 anni dalla diagnosi

Periodo di follow-up: 1996-2000

Outcomes:

- **Eventi cardiovascolari al follow-up, documentati mediante**
 - **Cartelle cliniche ambulatoriali**
 - **Record linkage con il registro regionale delle SDO ed i registri di mortalità del comune di Torino**



EVENTI

- **Infarto miocardico acuto**
- **Angina pectoris**
- **Malattia cerebrovascolare acuta (stroke e TIA)**
- **Dissezione o rottura di aneurisma aortico**
- **Arteriopatia periferica (definita come claudicatio, dolore a riposo, lesioni trofiche ischemiche, amputazione associata con arteriopatia periferica)**
- **Procedure di rivascularizzazione in qualsiasi sede**



Valutazione Statistica

- **Per le variabili numeriche:**
 - **Assunzione di normalità con il test di Shapiro-Wilk**
 - **In caso di significatività: impiego del test non parametrico di Wilcoxon**
- **Per le variabili categoriche:**
 - **Test del Chi quadro di Pearson + test esatto di Fischer**
- **Per valutare il ruolo predittivo indipendente dei singoli fattori**
 - **Test dei rischi proporzionali (HR) di Cox**

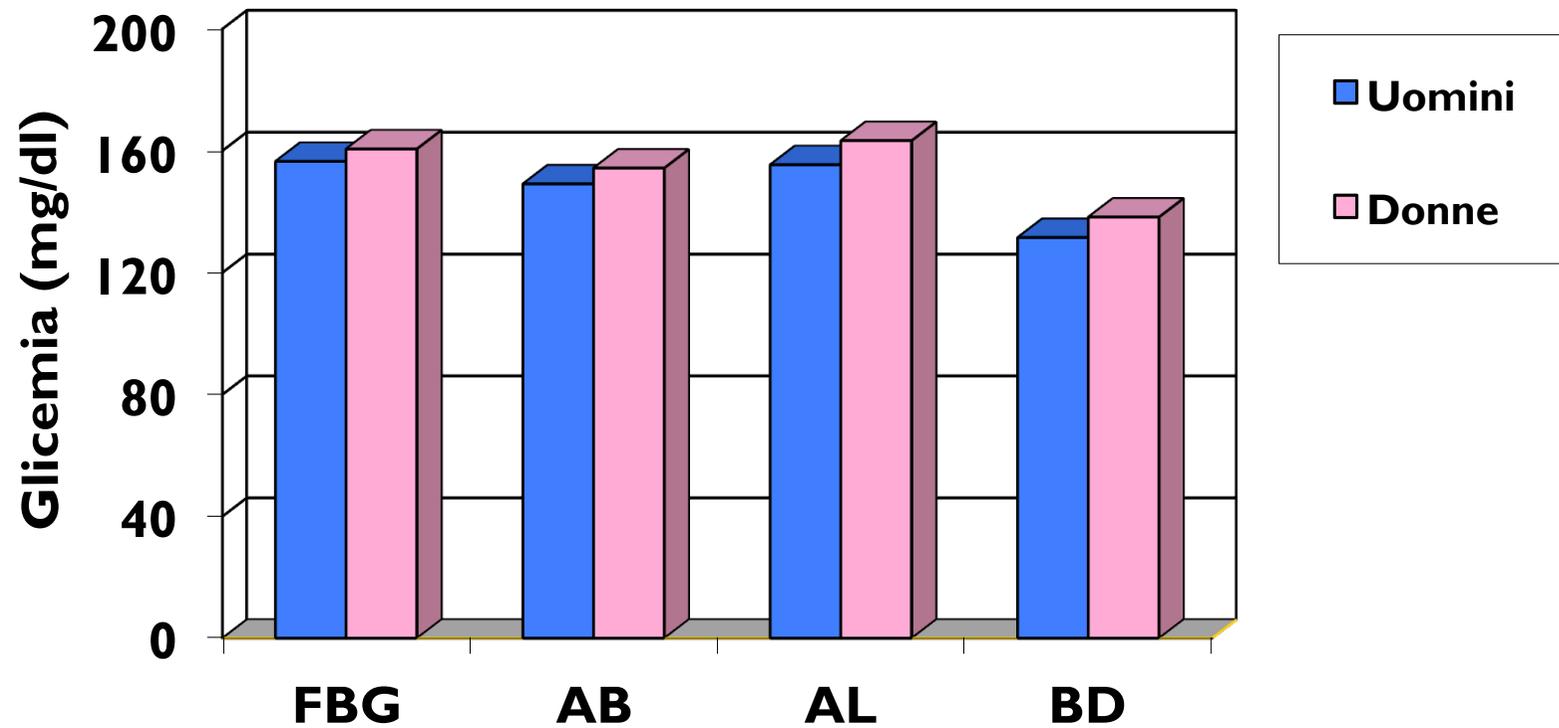
Dati epidemiologici al baseline (m ± DS)

N	529
Sesso M/F (%)	55/45
Età (years)	61.6 ± 9.4
Durata del diabete (anni)	9.1 ± 8.0
PAOS (mm Hg)	146.5 ± 18.3
PAOD (mm Hg)	84.6 ± 8.5
HbA1c (%)	7.7 ± 1.3
Colesterolo totale (mg/dl)	217.7 ± 41.6
Colesterolo HDL (mg/dl)	49.0 ± 15.0
Trigliceridi (mg/dl)	145.6 ± 92.4
Globuli bianchi(n/μl)	6929.3 ± 1687.2
Fibrinogeno (mg/dl)	336.1 ± 78.5
AER (μg/min)	71.0 ± 301.7

Terapia ipoglicemizzante al baseline

	n	%	HbA1c
Dieta sola	234	44.2	6.8±0.9
OHA	228	43.1	8.0±1.1
OHA+Insulina	27	5.1	8.9±1.5
Insulina	40	7.6	8.9±1.4

Profili glicemici al baseline in relazione al genere

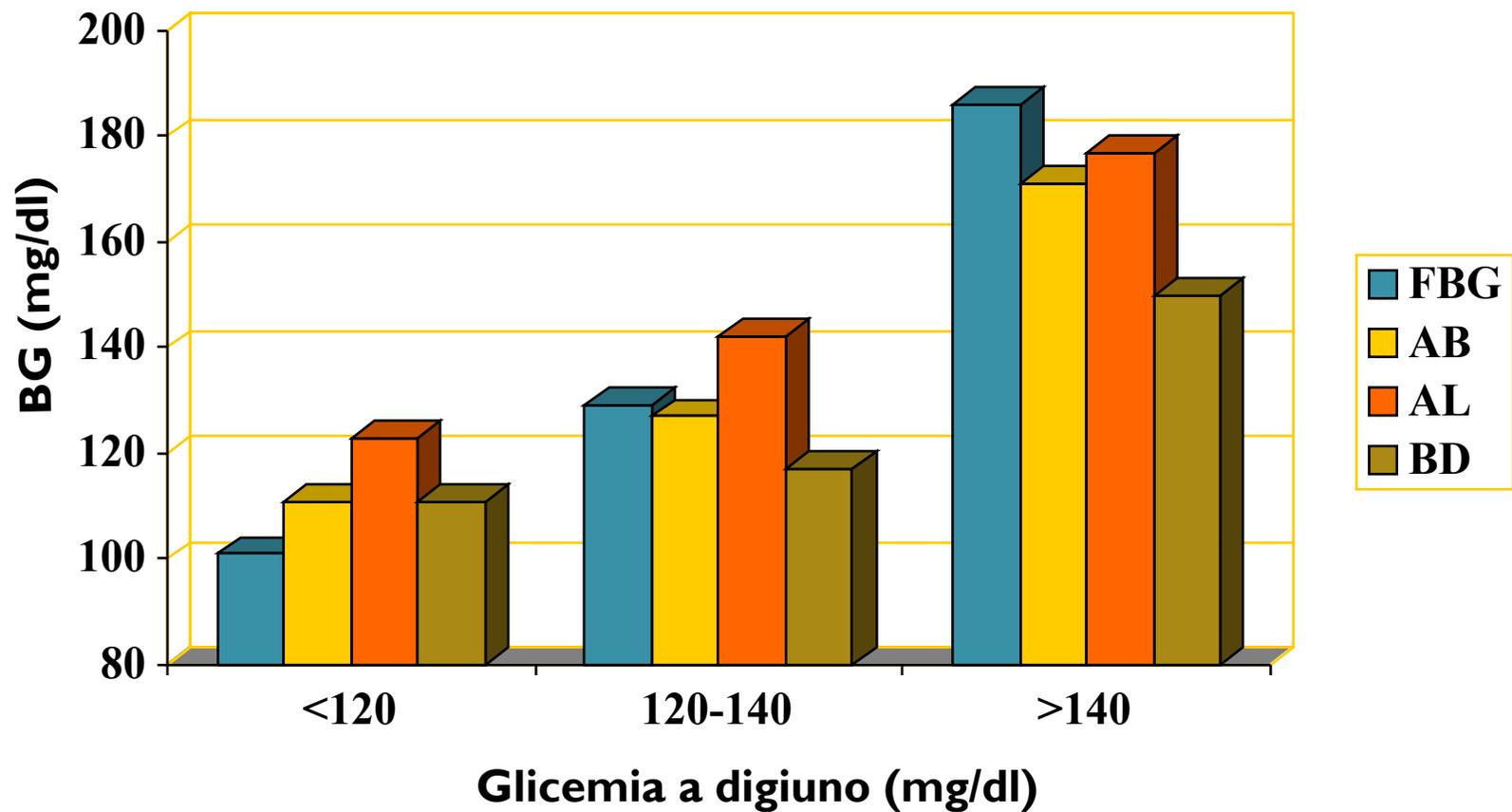


Perché i profili glicemici sono così piatti?

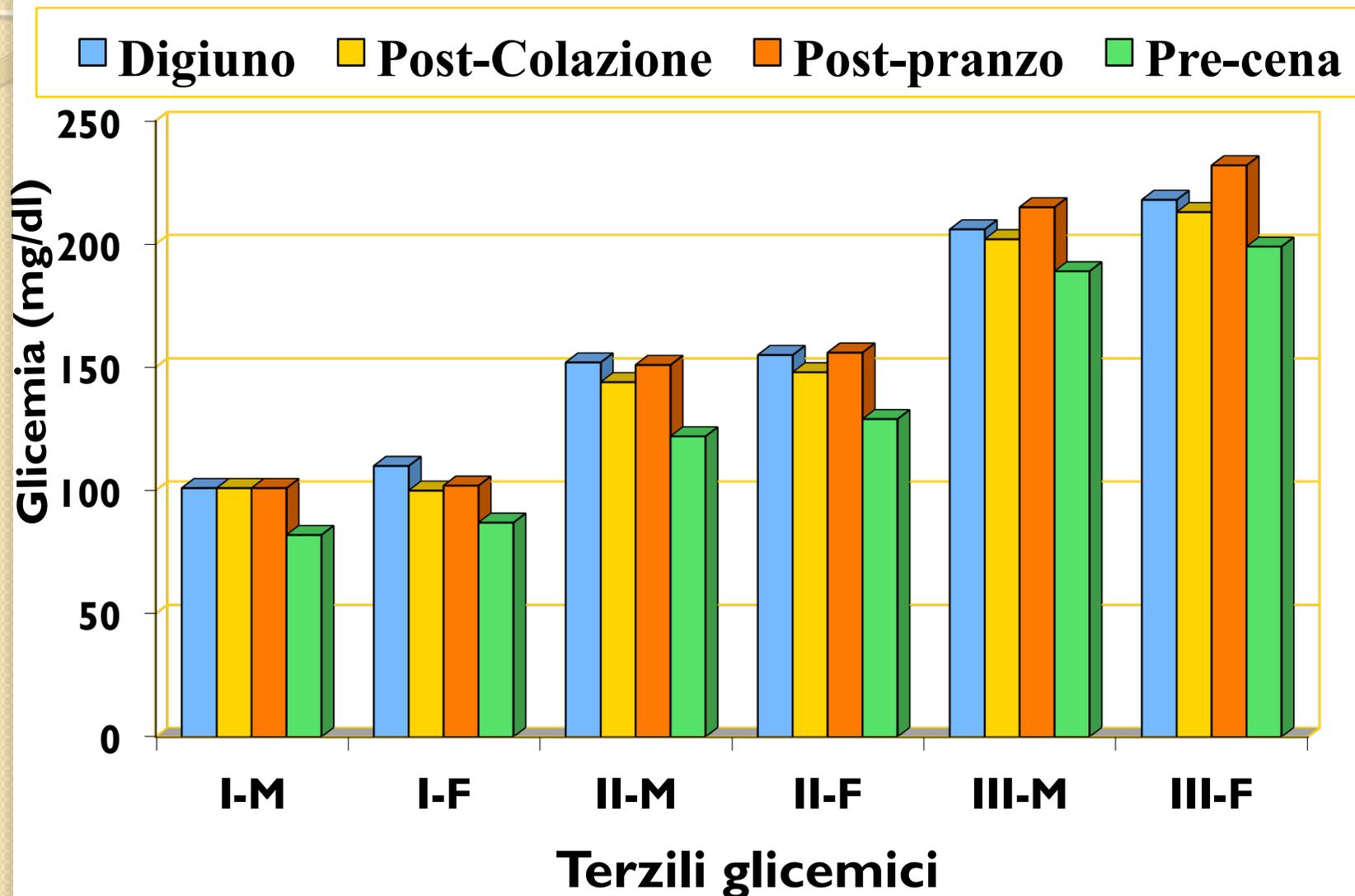
- La linea glicemica basale pre-prandiale nel diabete di tipo 2 non è stabile, ma si riduce dal mattino alla sera come risultato del fenomeno alba; questa riduzione è più evidente quando il diabete è più scompensato e la FBG è alta
- Pertanto, la caduta delle glicemie pre-prandiali maschera le escursioni glicemiche postprandiali
- La colazione tradizionale italiana è leggera, spesso virtuale, per cui l'escursione glicemica dopo colazione è limitata

(Trovati et al: Eur J Clin Invest 32:179-186,2002)

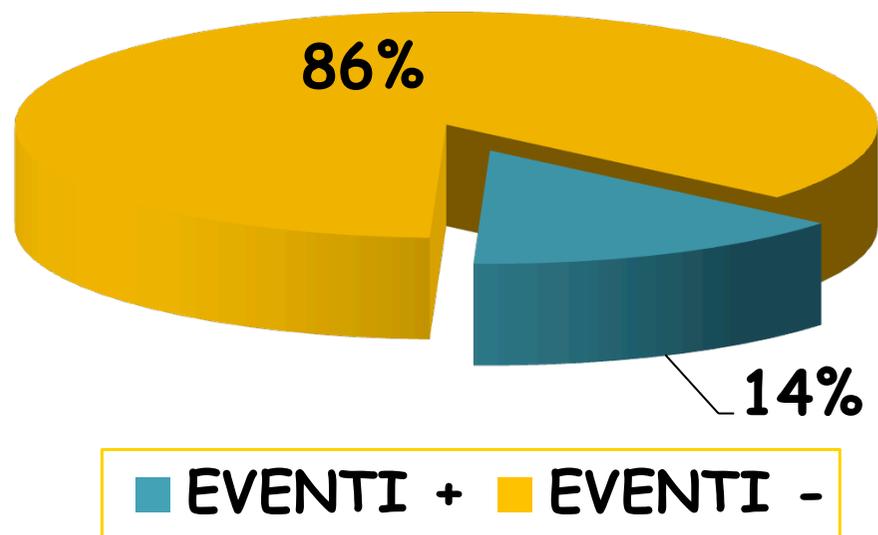
Profili glicemici al basale in relazione ai valori di glicemia a digiuno



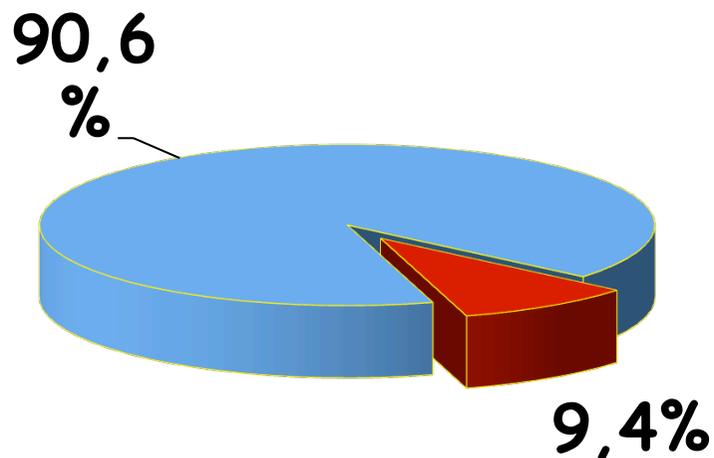
Valori glicemici medi nei 3 terzi suddivisi per genere



Percentuale di pazienti con eventi CV a 5 anni

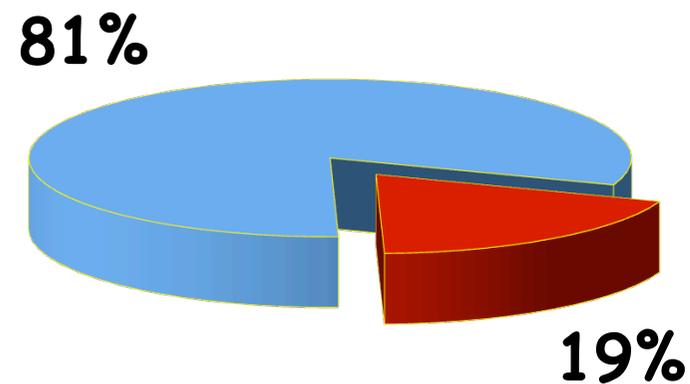


Eventi CV in relazione al genere



DONNE (n=245)

■ EVENTI + ■ EVENTI -



UOMINI (n=284)

■ EVENTI + ■ EVENTI -

	M	W
Eventi coronarici	29	9
Eventi cerebrovascolari	14	12
Eventi arteriopatia periferica	11	2

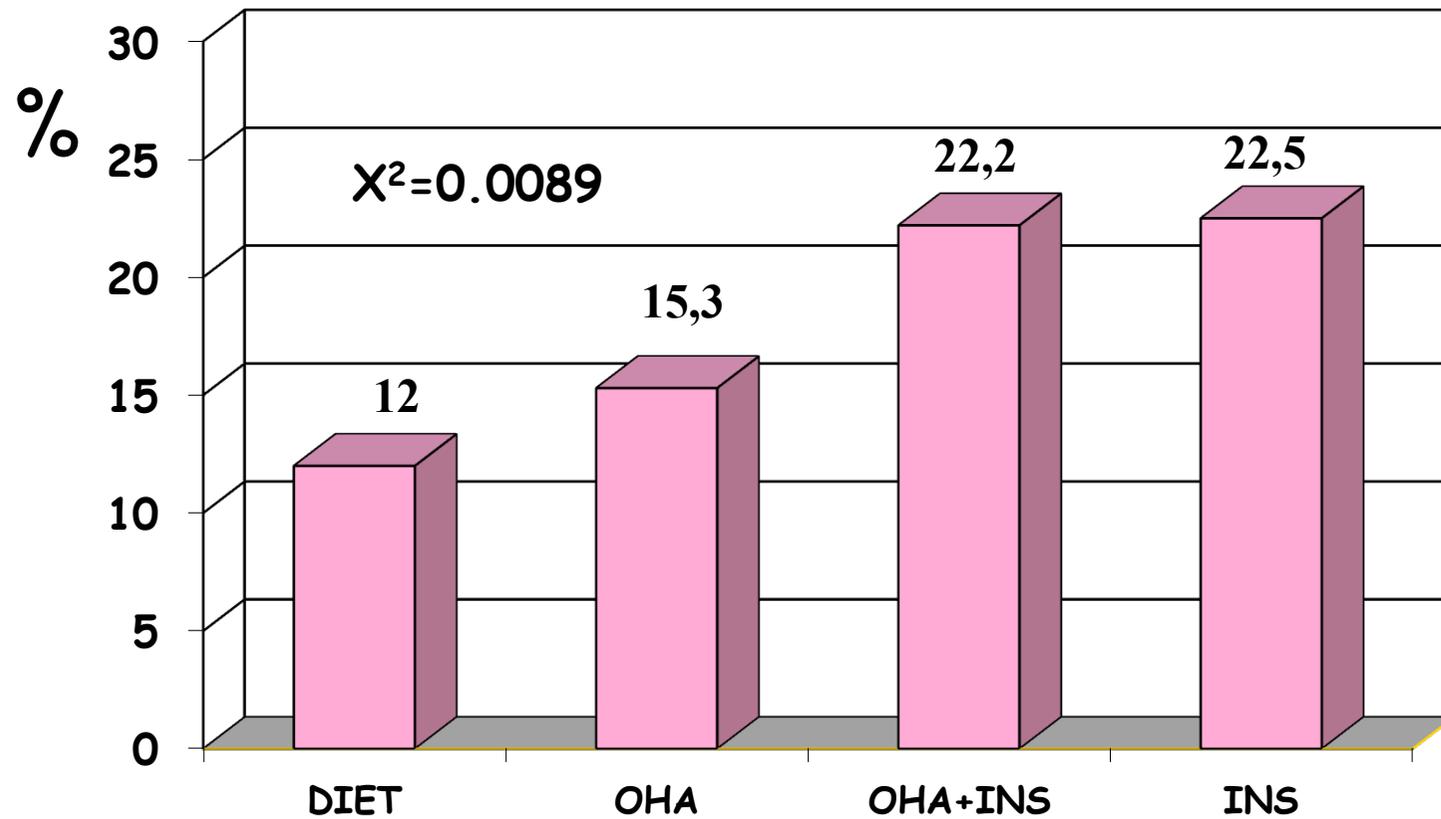
Caratteristiche dei soggetti in relazione agli eventi al follow-up

	Eventi (-)	Eventi (+)	p
N	452	77	
Età (anni)	61.3±9.8	64.5±8.4	<0.01
Durata diabete (anni)	8.5±7.7	11.7±8.6	<0.01
SBP (mmHg)	145.8±18.1	150.1±18.6	ns
DBP (mmHg)	84.6±8.3	84.3±7.9	ns
Col Tot/HDL ratio	4.8±1.5	4.9±1.6	ns
Trigliceridi (mg/dl)	142.2±85.5	159.8±111	ns
HbA1c (%)	7.5±1.3	8.0±1.3	<0.01
FBG (mg/dl)	157±48	167±46	<0.05
BG dopo colazione	150±48	162±51	<0.05
BG dopo pranzo	156±56	177±59	<0.05
BG prima di cena	133±53	142±54	ns
GB (n/μl)	6911±1734	7302±1840	ns
Fibrinogeno (mg/dl)	335.1±82	349.9±68.5	<0.05
AER (μg/min)	37.7±138.4	105.8±286	<0.01

Consuetudine tabagica ed eventi

	Events (-)	Events (+)	p
N	452	77	
Fumatori	93 (20.6%)	22 (28.6%)	} <0.05
Ex-fumatori	111 (24.6%)	26 (33.8%)	
Non fumatori	248 (54.9%)	29 (37.7%)	

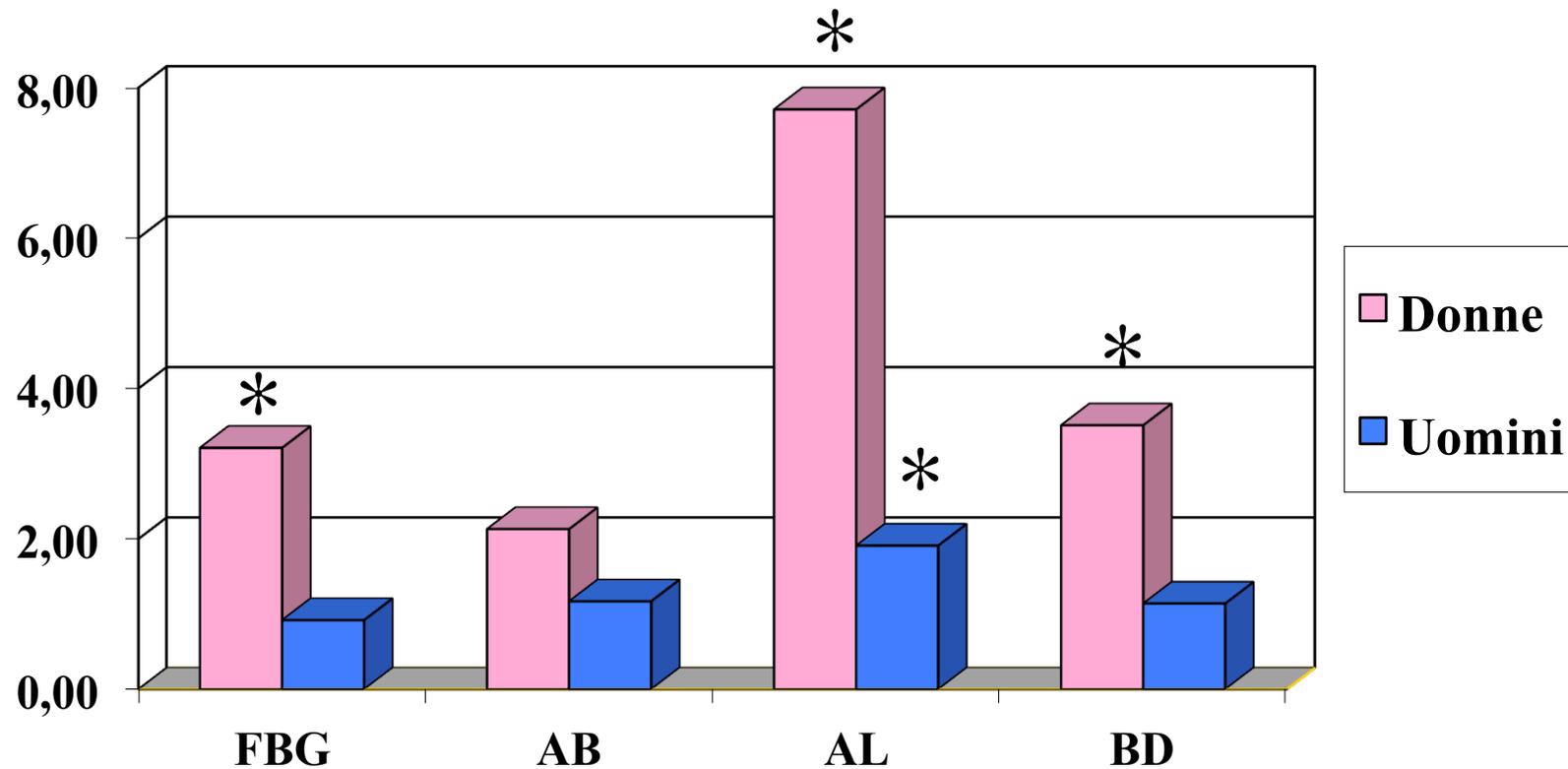
Eventi CV al follow-up in relazione alla terapia ipoglicemizzante al baseline



HR dei differenti punti glicemici (III terzile vs I e II) in donne e uomini.

Analisi multivariata corretta per età, durata del diabete, fibrinogeno, AER e consuetudine tabagica.

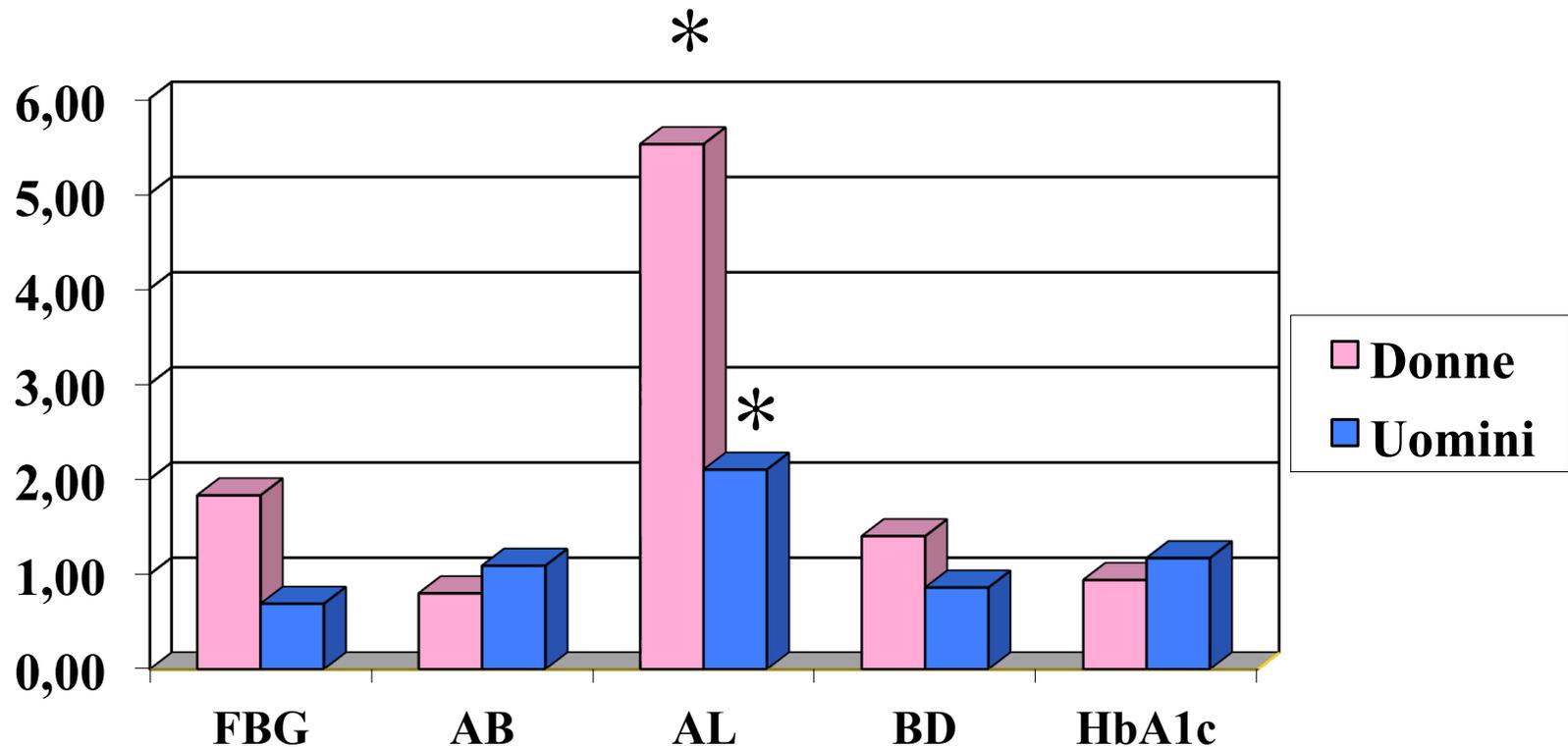
Ciascun punto glicemico è stato valutato in modo indipendente.



HR dei differenti punti glicemici (III terzile vs I e II) in donne e uomini.

Analisi multivariata corretta per età, durata del diabete, fibrinogeno, AER e consuetudine tabagica.

I differenti punti glicemici e l'HbA1c sono stati valutati contemporaneamente.



Conclusioni (I)

➤ **I pazienti che hanno sviluppato eventi CV al follow-up differivano al baseline per**

***età**

***durata del diabete**

***HbA1c**

***glicemie**

***fibrinogeno**

***AER**



Conclusioni (2)

- **Nonostante un profilo di fattori di rischio CV più sfavorevole all'arruolamento, le donne hanno mostrato al follow-up un minor numero di eventi CV, confermando che il genere maschile è di per se un forte fattore di rischio CV**

Conclusioni (3)

- **Quando corretta per gli fattori di rischio CV, e quando tutti i punti glicemici e l'HbA1c sono inseriti contemporaneamente nel modello, la glicemia postprandiale rimane il solo parametro glicemico significativamente associato con lo sviluppo di eventi CV in pazienti con diabete di tipo 2, con HR maggiori nella donna rispetto all'uomo.**

Conclusioni (4)

- **La glicemia postprandiale è un fattore di rischio indipendente di rischio CV nel diabete di tipo 2**
- **Questi risultati suggeriscono l'importanza di un appropriato controllo glicemico postprandiale, in particolare nelle donne, per la prevenzione degli eventi cardiovascolari nel diabete di tipo 2**

San Luigi Gonzaga Diabetes Study a 14 anni

- **Valutare:**
 - ✓ **Se l'effetto predittivo della glicemia postprandiale sugli eventi CV è mantenuta in un follow-up a lungo termine**
 - ✓ **Se la glicemia postprandiale predice anche la mortalità per tutte le cause**
 - ✓ **Qual è il potere predittivo relativo dell'HbA1c, della glicemia a digiuno e della glicemia posprandiale , anche dopo correzione per i principali fattori di rischio CV**



Popolazione e metodi

- 505 diabetici di tipo 2 in cui era disponibile un profilo glicemico a 4 punti (digiuno, 2 ore dopo colazione, 2 ore dopo pranzo e prima di cena)
- Follow-up: 1995-2010
- Outcomes:
 - Eventi cardiovascolari
 - Mortalità per tutte le cause

End-points valutati

1. **Eventi CV** (il primo evento nel follow-up)
 - **Infarto miocardico**
 - **Angina instabile**
 - **TIA e stroke**
 - **Amputazione a qualsiasi livello agli arti inferiori associata con ischemia vascolare**
 - **Procedure di rivascularizzazione in qualsiasi sede**
 - **Morte improvvisa per eventi cardiaci o cerebrovascolari**
2. **Mortalità per tutte le cause**

Analisi statistica

Modelli di regressione di Cox (I)

□ Modelli di Cox

- **MODELLO 1.** I parametri glicemici (glicemia a digiuno, 2 h dopo colazione, 2 h dopo pranzo e prima di cena e HbA1c) sono stati *introdotti separatamente* nel modello come variabili indipendenti
- **MODELLO 2.** L'analisi di Cox è stata condotta con il metodo backward, con i parametri glicemici *introdotti simultaneamente* nell'analisi
- **MODELLO 3.** L'analisi di Cox è stata condotta con il metodo backward, con i parametri glicemici che risultavano significativi nel Modello 2 (la glicemia 2 ore dopo pranzo e l'HbA1c) introdotte simultaneamente ai principali fattori di rischio cardiovascolare, i.e. età genere, durata nota del diabete, consuetudine tabagica, BMI, pressione sistolica e diastolica, LDL e HDL colesterolo, trigliceridi , creatinina, AER).

Analisi statistica

Modelli di regressione di Cox (2)

- **Le variabili non categoriche sono state:**
 - **Categorizzate in “buone” o “cattive” secondo gli Standards of Medical Care 2010 - ADA -, con età e durata del diabete categorizzate come variabili dicotomiche secondo la mediana**

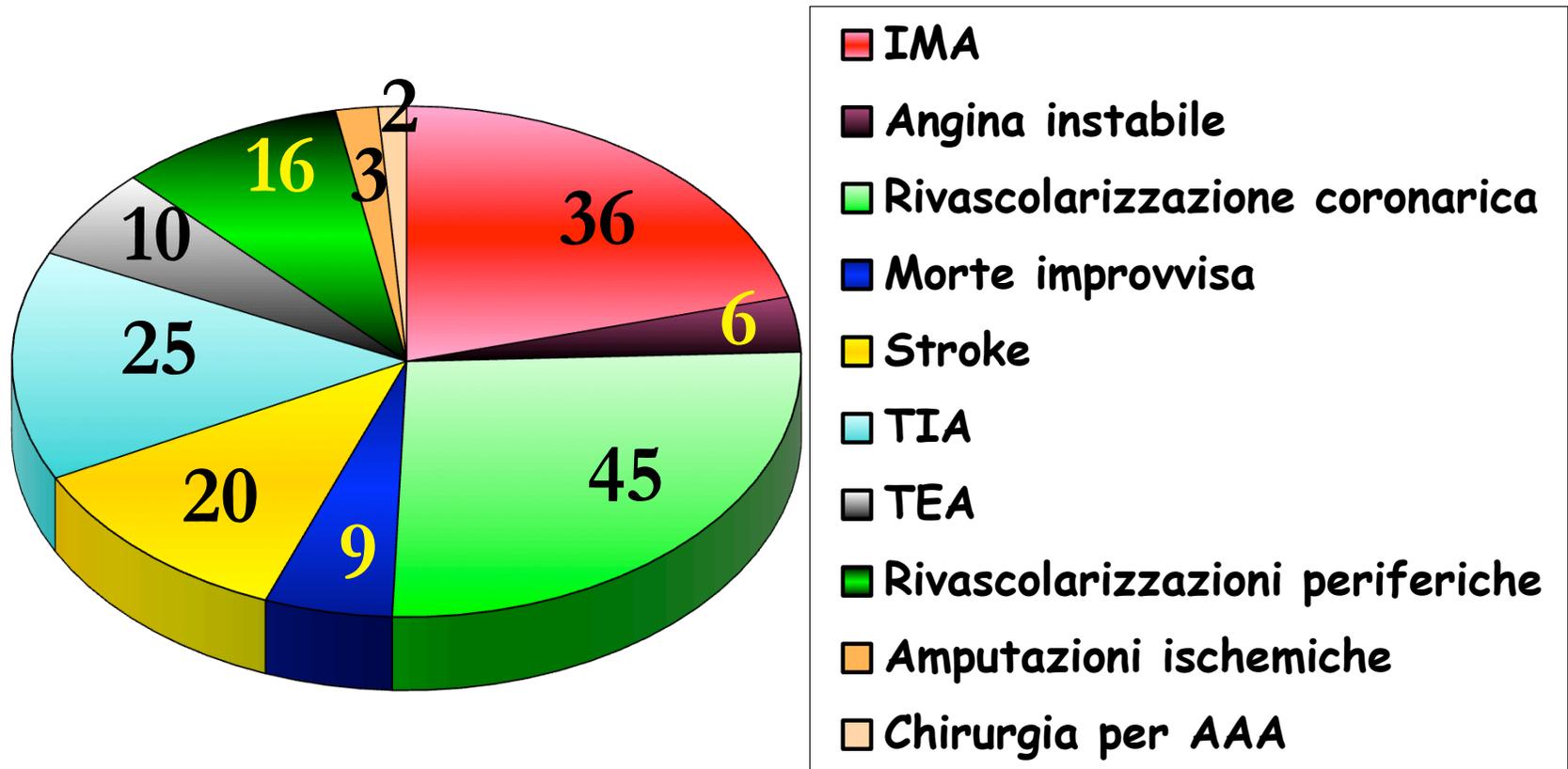
oppure
 - **considerate come variabili continue.**

Caratteristiche della popolazione al baseline (1995): valori grezzi (media±SD), targets terapeutici secondo gli Standards of Medical Care in Diabetes ADA – 2010 e la % di pazienti a target

	Valore	Target	A target (%)
Number	505	-	-
Donne/Uomini (%)	46.9/53.1	-	-
Età (anni)	62.2±9.6	-	-
Durata nota del diabete (anni)	9.4±8.0	-	-
Fumo (mai/pregresso o presente) (%)	52.5/47.5	-	-
BMI(kg/m²)	29.2±4.96	<27	38.2
Pressione sistolica(mm Hg)	146.5±18.1	<130	12.7
Pressione sistolica(mm Hg)	84.5±8.2	<80	11.7
Colesterolo HDL (mg/dL)	48.9±15.0	>40 M, >50 F	57.7
Trigliceridi (mg/dL)	143.2±87.0	<150	66.3
Colesterolo LDL (mg/dL)	140.2±35.8	<100	12.9
HbA1c (%)	7.61±1.32	<7.0	34.1
Creatinina (mg/dL)	0.87±0.26	<1.2	95.6
AER(μg/min)	45.3±165.0	<20	70.7
Glicemia a digiuno (mg/dL)	158.0±47.1	70-130	31.7
Glicemia 2 ore dopo colazione (mg/dL)	150.8±48.4	<180	73.5
Glicemia 2 ore dopo pranzo (mg/dL)	158.7±57.0	<180	66.3
Glicemia prima di cena (mg/dL)	133.4±50.4	70-130	51.9

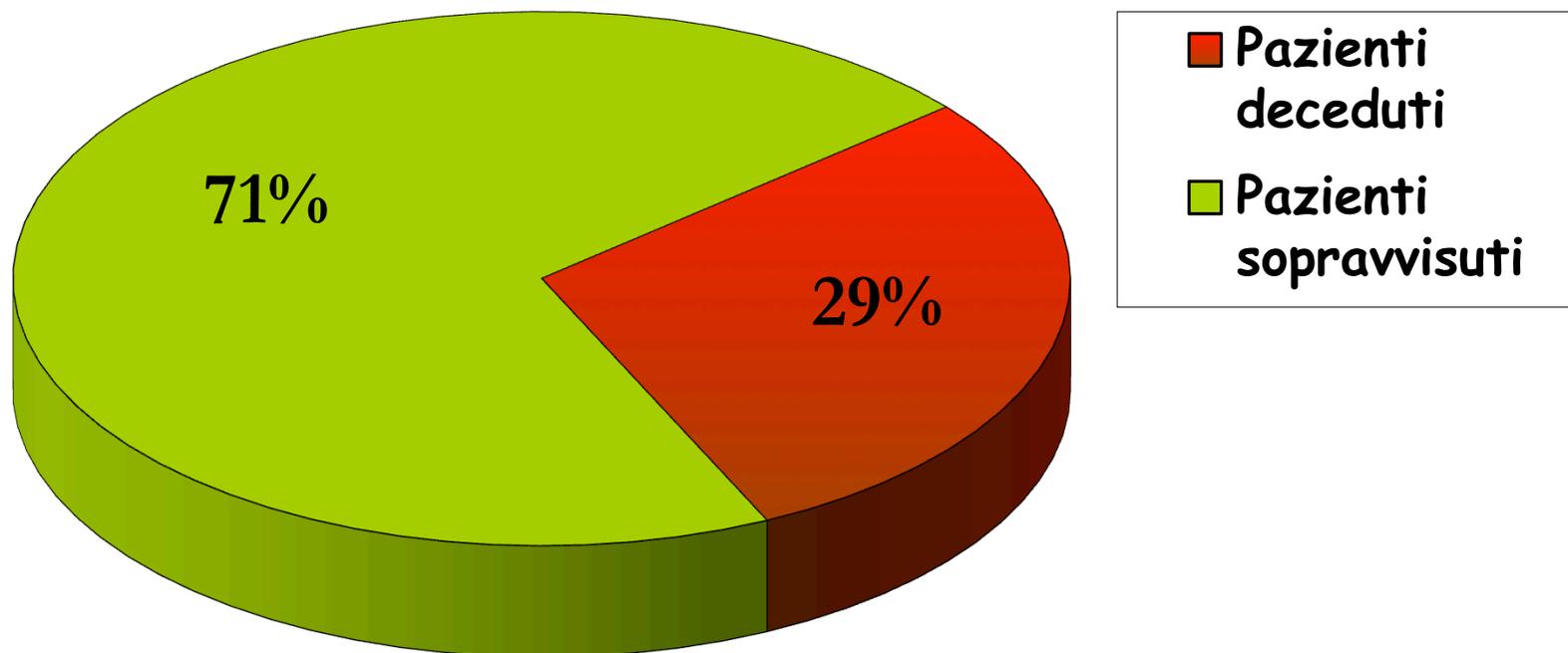
Eventi CV a 14 anni

**Caratteristiche dei primi eventi fatali e non fatali
(n=172, 34% della popolazione)**



Mortalità per tutte le cause

n=147 (29%)



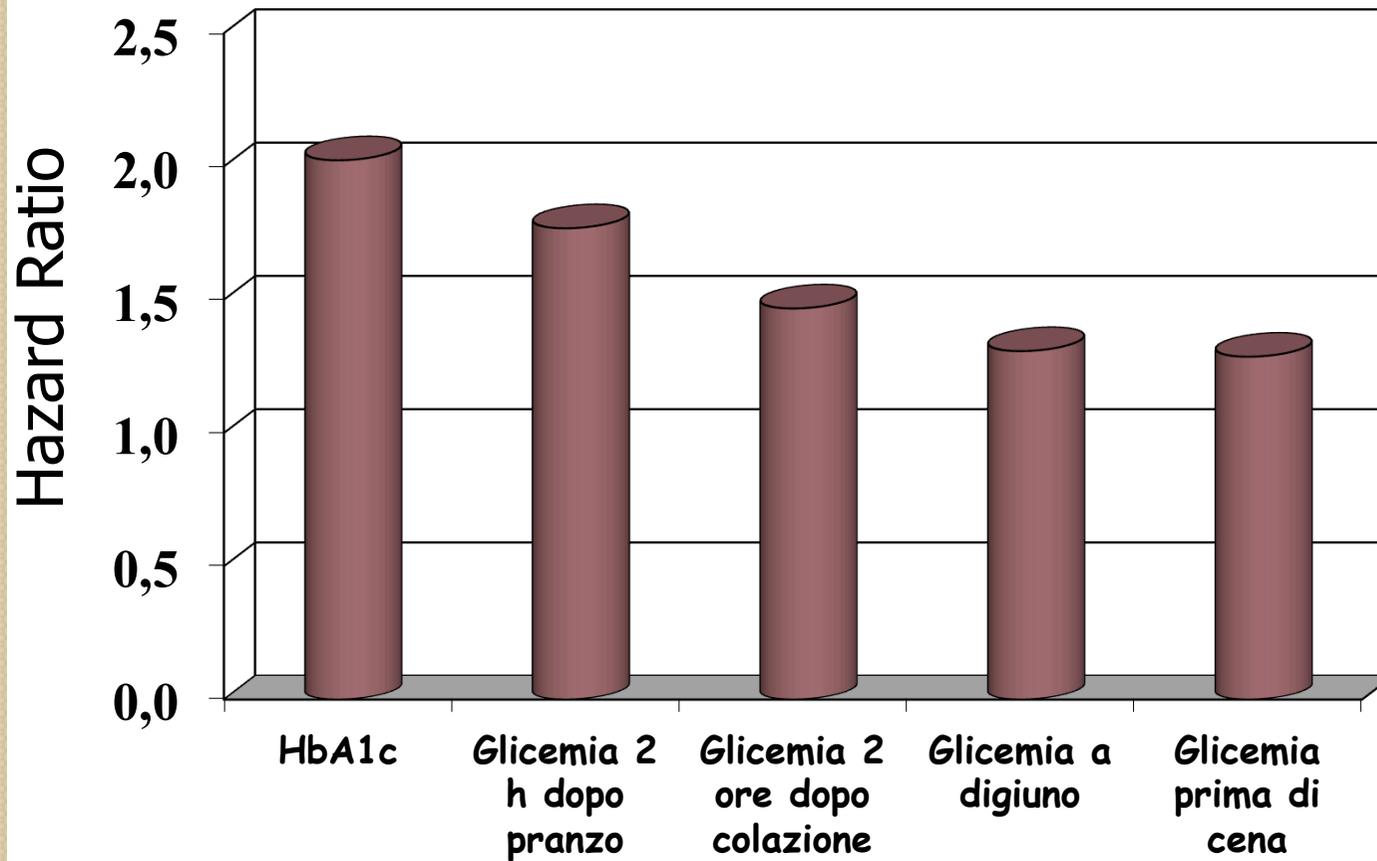
Modello I

- I parametri glicemici
 - Glicemia a digiuno
 - Glicemia 2 h dopo colazione
 - Glicemia 2 h dopo pranzo
 - Glicemia prima di cena
 - HbA1c

sono stati introdotti nei modelli ***separatamente***,
come predittori indipendenti

HbA1c e glicemia postprandiale, ma non la glicemia a digiuno, predicono gli eventi CV nel Modello I; variabili categorizzate secondo i parametri ADA 2010

P	<0,0001	<0,0001	0,019	ns	ns
CI	(1,424-2,874)	(1,307-2,392)	(1,066-2,017)	(0,939-1,820)	(0,954-1,733)

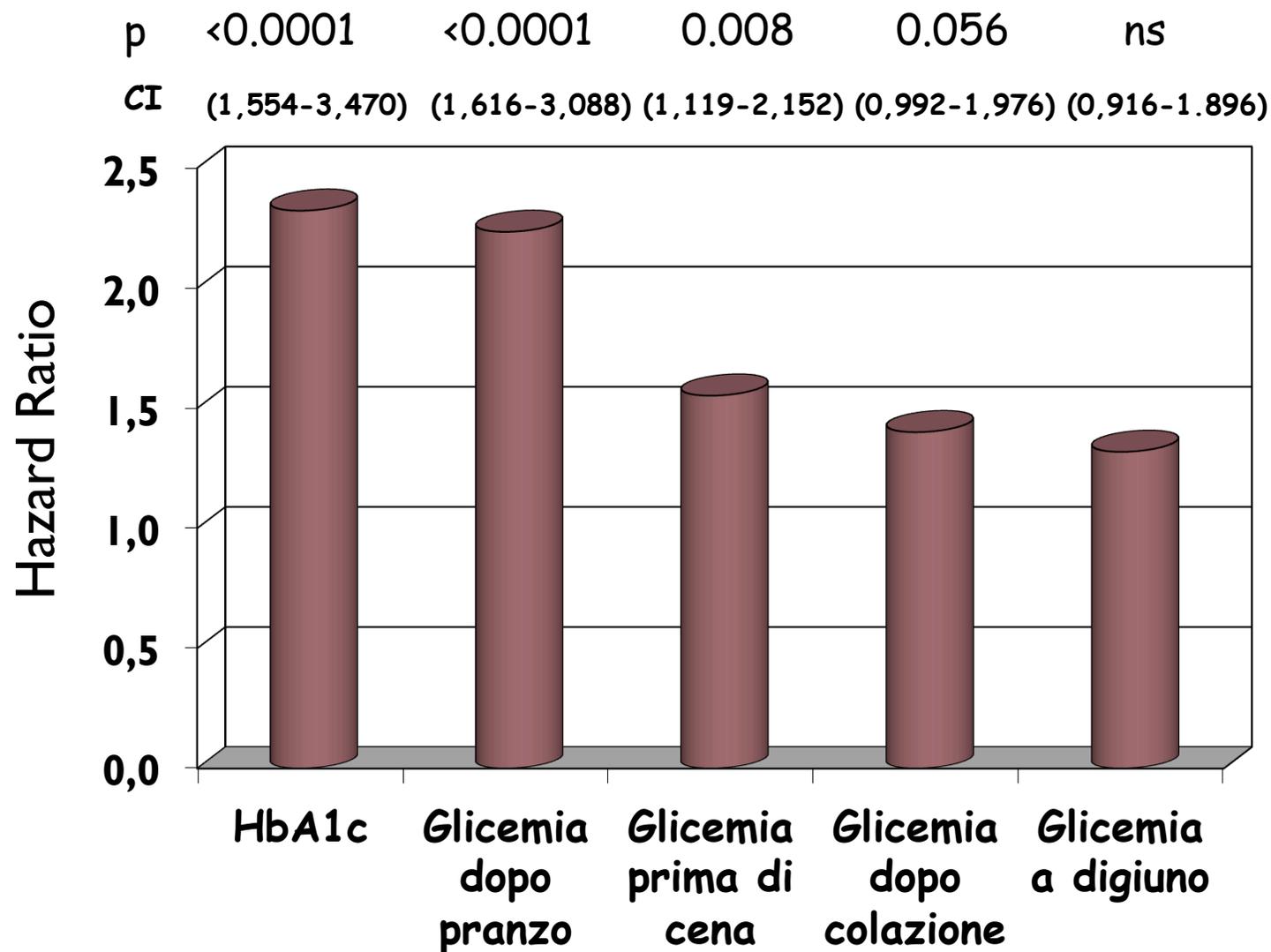


HbA1c e glicemia postprandiale, ma non la glicemia a digiuno, predicono gli eventi CV nel Modello I; i parametri sono stati introdotti come variabili continue

	HR*	95% CI	p
Glicemia a digiuno	1.042	0.985–1.101	ns
Glicemia 2 h dopo colazione	1.046	0.989–1.106	ns
Glicemia 2 h dopo pranzo	1.094	1.047–1.144	<0.0001
Glicemia prima di cena	1.068	1.015–1.124	0.012
HbA1c	1.223	1.103–1.356	<0.0001

***HRs per ogni incremento unitario del parametro in esame (mmol/l per glicemia e % per HbA1c)**

HbA1c e glicemia postprandiale, ma non la glicemia a digiuno, predicono la mortalità per tutte le cause nel Modello I. Le variabili sono state categorizzate secondo i targets ADA 2010.



Tutte le variabili glicemiche predicono la mortalità per tutte le cause nel Modello I.

I parametri sono stati introdotti come variabili continue.

	HR*	95% CI	p
Glicemia a digiuno	1.068	1.008–1.133	0.026
Glicemia 2 h dopo colazione	1.110	1.049–1.176	<0.0001
Glicemia 2 h dopo pranzo	1.122	1.071–1.175	<0.0001
Glicemia prima di cena	1.096	1.040–1.155	0.001
HbA1c	1.314	1.184–1.459	<0.0001

***HRs per ogni incremento unitario del parametro in esame (mmol/l per glicemia e % per HbA1c)**

Modello 2

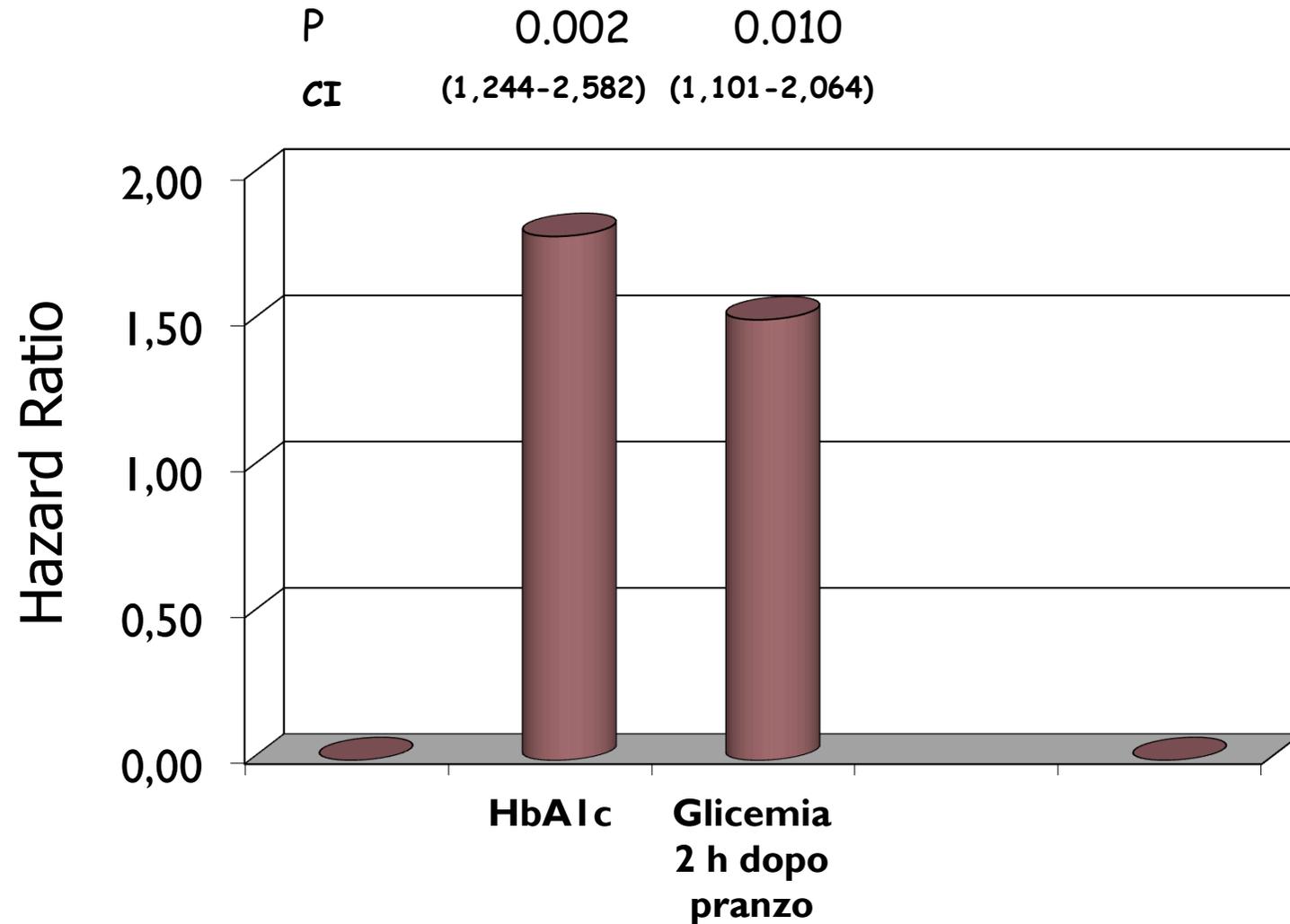
- Parametri glicemici
 - Glicemie a digiuno
 - Glicemia 2 h dopo colazione
 - Glicemia 2 h dopo pranzo
 - Glicemia prima di cena
 - HbA1c

sono state introdotte **contemporaneamente** nell'analisi,
ed è stato utilizzato il metodo backward

Si evidenziano solo le variabili che sopravvivono allo step finale.

HbA1c e la glicemia postprandiale, ma non la glicemia a digiuno, predicono gli eventi CV nel Modello 2.

Le variabili sono state categorizzate secondo i target ADA 2010.



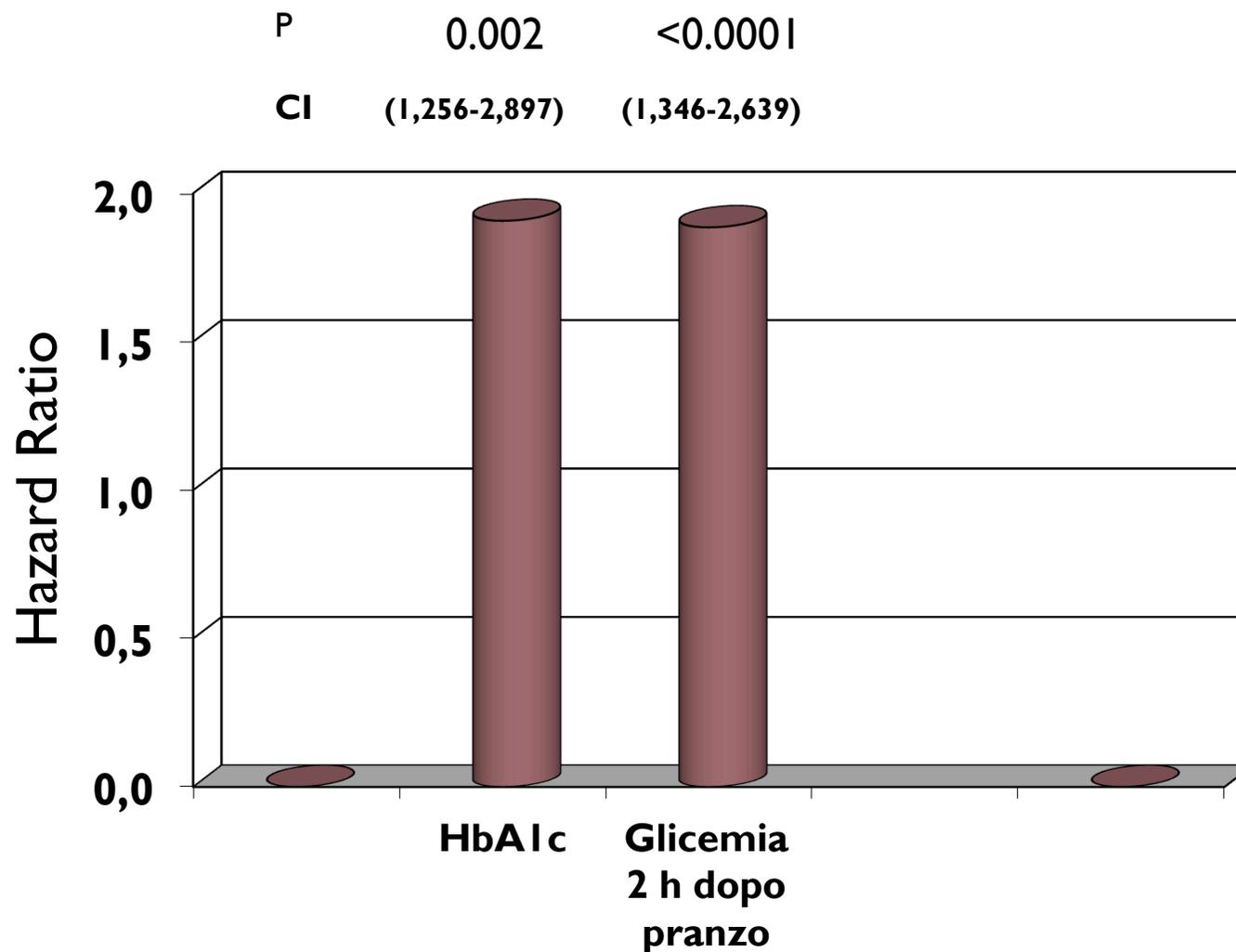
HbA1c e glicemia postprandiale, ma non glicemia a digiuno, predicono gli eventi CV nel modello 2. I parametri sono stati introdotti come variabili continue.

	HR*	95% CI	p
Glicemia 2 h dopo pranzo	1.064	1.009–1.121	0.021
HbA1c	1.134	1.002–1.283	0.046

***HRs per ogni incremento unitario del parametro in esame (mmol/l per glicemia e % per HbA1c)**

HbA1c e glicemia postprandiale predicono la mortalità per tutte le cause nel Modello 2.

Le variabili sono state categorizzate secondo i targets ADA 2010.



HbA1c e glicemia postprandiale, ma non glicemia a digiuno, predicono la mortalità per tutte le cause nel Modello 2. I parametri sono stati introdotti come variabili continue.

	HR*	95% CI	p
Glicemia 2 h dopo pranzo	1.076	1.019–1.137	0.008
HbA1c	1.209	1.067–1.369	0.003

***HRs per ogni incremento unitario del parametro in esame (mmol/l per glicemia e % per HbA1c)**

Modello 3

- I parametri risultati significativi nel Modello 2,
 - ◆ Glicemia 2 h dopo pranzo e HbA1c

sono state introdotte nell'analisi, che ha utilizzato il metodo backward, ***insieme con i principali fattori di rischio cardiovascolare;***

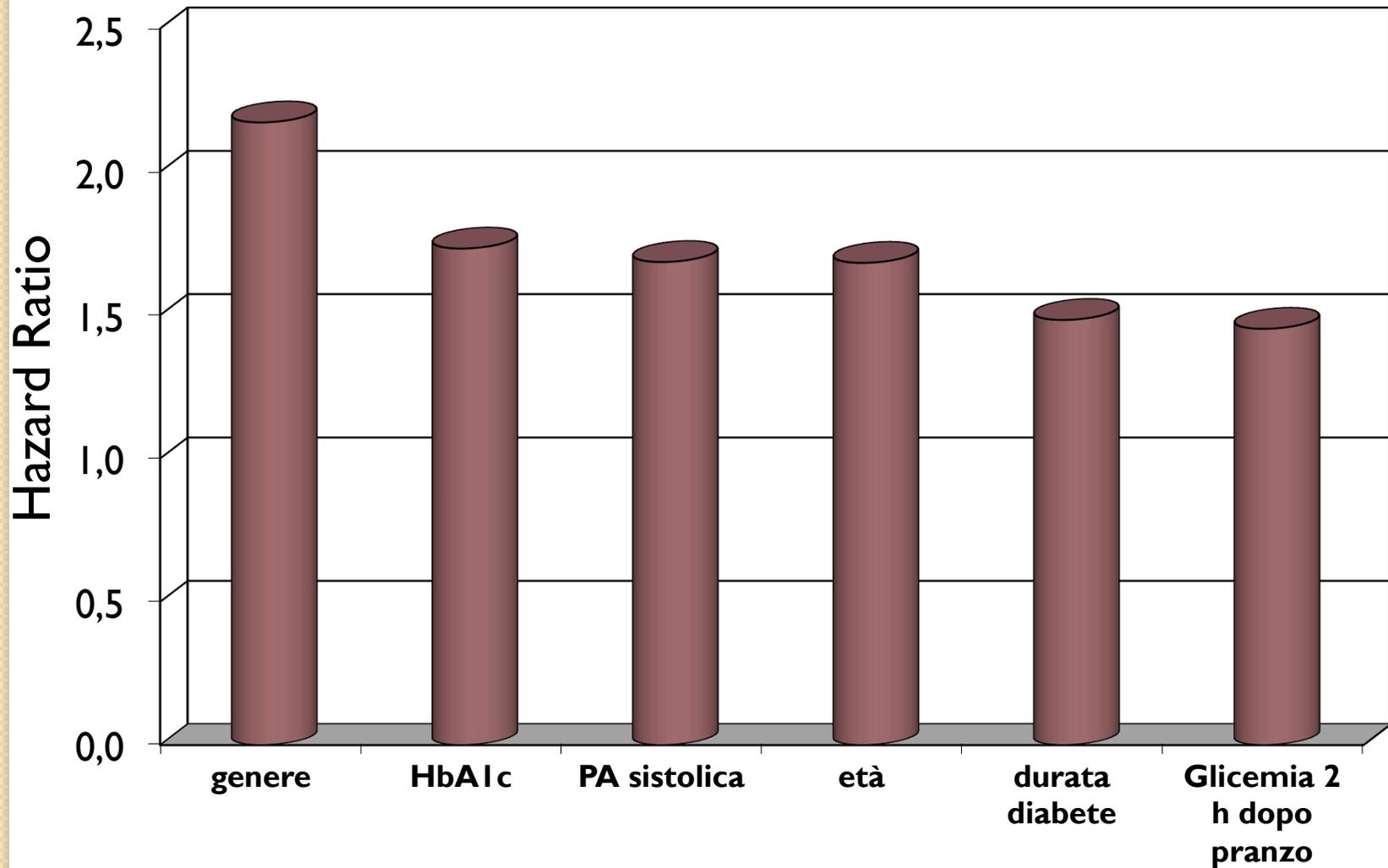
- ◆ Età, genere, durata nota del diabete, consuetudine tabagica, BMI, pressione sistolica e diastolica, LDL e HDL colesterolo, trigliceridi, creatinina, AER.

Sono evidenziate solo le variabili che rimangono fino allo step finale dell'analisi

HbA1c e glicemia postprandiale predicano gli eventi CV nel Modello 3.

Le variabili sono state categorizzate secondo i targets ADA 2010.

P	<0.0001	0.004	0.056	0.002	0.024	0.021
CI	(1,584-2,980)	(1,187-2,526)	(0,987-2,875)	(1,208-2,343)	(1,053-2,088)	(1,057-1,994)



**HbA1c e glicemia postprandiale, ma non glicemia a digiuno,
predicono gli eventi CV nel Modello 3.**

I parametri sono stati introdotti come variabili continue.

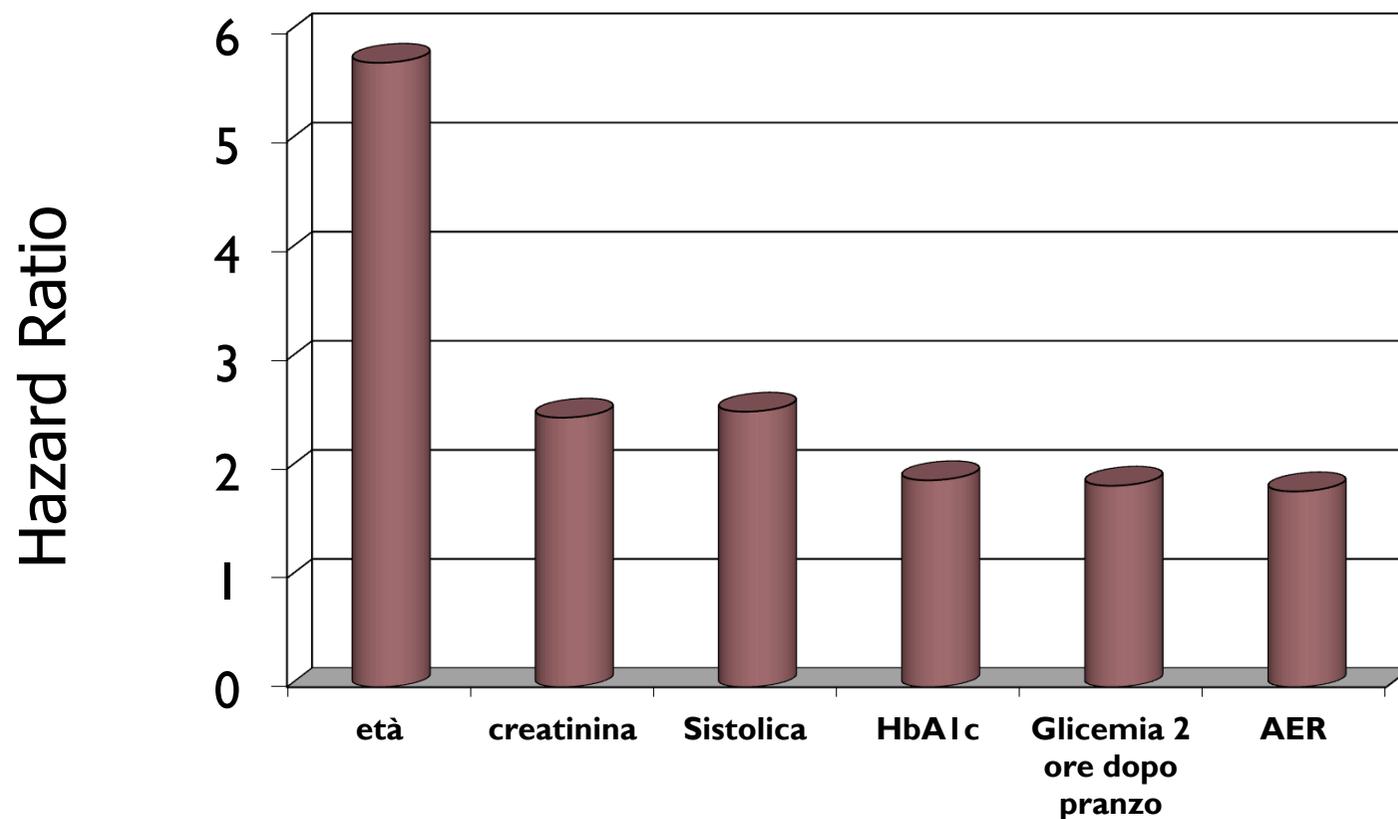
	HR*	IC 95%	p
Genere	1.921	1.305–2.826	0.001
Età	1.041	1.024–1.059	<0.0001
Glicemia 2 h dopo pranzo	1.059	1.004–1.118	0.037
HbA1c	1.201	1.052–1.371	0.007

***HRs per ogni incremento unitario del parametro in esame
(mmol/l per glicemia e % per HbA1c)**

HbA1c e glicemia postprandiale predicono la mortalità per tutte le cause nel Modello 3.

Le variabili sono state categorizzate secondo i targets ADA 2010.

P	<0.0001	0.002	0.028	0.004	0.001	0.001
CI	(3,436-9,532)	(1,409-4,333)	(1,105-5,773)	(1,230-2,922)	(1,306-2,610)	(1,280-2,515)



HbA1c e glicemia postprandiale, ma non la glicemia a digiuno, predicono la mortalità per tutte le cause nel Modello 3. I parametri sono stati utilizzati come variabili continue.

	HR*	95% CI	p
Età	1.116	1.094–1.139	<0.0001
Genere	1.610	1.143-2.266	0.006
Glicemia 2 h dopo pranzo	1.057	1.000–1.118	0.054
HbA1c	1.263	1.105–1.442	0.001
AER	1.001	1.001-1.002	<0.0001
Trigliceridi	1.212	1.031-1.424	0.020

***HRs si riferiscono all'incremento di una unità della variabile in esame (anni per l'età, mmol/l per glicemia e trigliceridi, % per HbA1c e µg/min per AER)**

Cosa aggiunge la glicemia postprandiale alla predizione data dall'HbA1c?

- Il valore aggiunto dato dalla glicemia postprandiale nella predizione degli eventi CV e della mortalità in un modello che comprende l'HbA1c è stato valutato confrontando la **statistica c di Harrell** sull'output del Modello 3 (con variabili categorizzate secondo i target ADA 2010), prima e dopo l'introduzione della glicemia postprandiale.
- L'aggiunta della glicemia 2 ore dopo pranzo aumenta in modo significativo la statistica c:
 - 1) Per gli eventi CV:
da 0.656 ± 0.001 a 0.682 ± 0.001 ($P < 0.0001$);
 - 2) Per la mortalità per tutte le cause:
da 0.761 ± 0.001 a 0.790 ± 0.001 ($P < 0.0001$).

CONCLUSIONI - I

- **Il follow-up a 14 anni del San Luigi Gonzaga Diabetes Study mostra che:**
 - **La glicemia a digiuno non predice eventi CV né mortalità per tutte le cause**
 - **La glicemia postprandiale e l'HbA1c predicano gli eventi CV e la mortalità per tutte le cause:**
 - **Quando i valori glicemici sono considerati in modo indipendente (Modello 1)**
 - **Quando i parametri del controllo glicemico sono considerati simultaneamente (Modello 2)**
 - **Quando si tiene conto dei principali fattori di rischio CV (Modello 3)**



CONCLUSIONI - 2

- **HbA1c e glicemia postprandiale hanno un potere predittivo simile per la mortalità per tutte le cause**



CONCLUSIONI -3

- **Sulla base del follow-up a 14 anni del San Luigi Gonzaga Diabetes Study possiamo concludere che la glicemia postprandiale non è soltanto un determinante essenziale dell'HbA1c, ma anche per sé uno strumento importante nella stratificazione del rischio di eventi CV e mortalità in pazienti con diabete di tipo 2**

Ringraziamenti

Medici

Mariella Trovati
Giovanni Anfossi†
Anna Alì
Katia Bonomo
Franco Cavalot
Salvatore Lia
Paola Massucco
Elena Mularoni
Maria Chantal Ponziani

Infermieri

Maura Lach
Elisabetta Faenzi
Angela Giuglar
Graziella Bertolotto
Maria Grazia Gallippi

Studenti e Specializzandi

Serenella Burzacca
Elena Giachetti
Monica Traversa
Paolo Perna
Manuela Conti
Elisa Fiora
Renato De Giorgi
Alessandro De Salve
Stefania Pignatelli
Massimo Chirio
Manuela Valle
Leonardo Di Martino

Statisticci

Alessio Petrelli
Andrea Pagliarino