

Attualità nella gestione del controllo della glicemia postprandiale: a 1 o a 2 ore dopo pasto?

News in the management of PPG control: 1 or 2 hours after meal?



A. Ceriello^{1, 2}

antonio.ceriello@hotmail.it

RIASSUNTO

Nella gestione del diabete, l'iperglicemia post-prandiale è di solito mirata a due ore dopo l'inizio del pasto. Le evidenze recenti, tuttavia, suggeriscono che il valore della glicemia ad un'ora durante un test orale di tolleranza al glucosio (OGTT) è un predittore più forte per lo sviluppo del diabete rispetto al valore a 2 ore e che è un fattore di rischio indipendente per la malattia cardiovascolare. Gli studi in cellule isolate, animali e nell'uomo suggeriscono che l'elevato glucosio ad 1 ora è uno stimolo sufficiente per aumentare diversi fattori di rischio cardiovascolare, quali infiammazione, trombosi e disfunzione endoteliale, con la generazione di stress ossidativo come possibile fattore patogenetico.

Il glucosio a 1 ora potrebbe essere più pericoloso di quello a 2 ore semplicemente perché la glicemia è più alta a 1 ora, sia durante un OGTT che dopo il pasto.

La disponibilità di nuovi farmaci (cioè insuline ultrarapide) e nuove tecnologie non invasive per il monitoraggio del glucosio, possono oggi contribuire a modificare il paradigma terapeutico del target della glicemia postprandiale a 2 ore.

Parole chiave Iperglicemia postprandiale, Malattia cardiovascolare, Insulina ultrarapida.

SUMMARY

In the management of diabetes, post-prandial hyperglycaemia (PPG) is usually targeted two hours after the start of meal. Recent evidences, however, suggest

¹ 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.

² Dipartimento di Diabetologia, IRCCS MultiMedica Sesto San Giovanni (MI), Italia.

that the value of glycaemia at one hour during an oral glucose tolerance test (OGTT) is a stronger predictor for developing diabetes than the value at 2 hours, and that it is an independent risk factor for cardiovascular disease. Studies in isolated cells, animals and humans suggest that 1 hour 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 2 hours simply because glycaemia is higher at 1 hour, 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 2 hours.

Key words Postprandial hyperglycemia, Cardiovascular disease, Ultrafast insulin.

L'introduzione degli analoghi dell'insulina ad azione rapida ha rappresentato un grande passo in avanti per l'ottimizzazione della glicemia postprandiale (GP) e più in generale del controllo glicemico⁽¹⁾. Come ben risaputo, l'analogo rapido mima la cinetica dell'insulina in risposta al pasto più dell'insulina umana regolare con conseguente miglior controllo della GP e minore incidenza di ipoglicemie tardive⁽¹⁾. Fisiologicamente, all'ingestione di un pasto, segue una prima fase di secrezione rapida insulinica (in pochi minuti), che serve a inibire la produzione epatica di glucosio ed ad evitare che appaia un picco glicemico post-prandiale⁽²⁾. Successivamente vi è una fase di secrezione più protratta che serve al controllo dell'aumento della glicemia, che altrimenti si innalzerebbe con l'arrivo nel torrente circolatorio del glucosio derivante dal pasto⁽²⁾.

Se ne deduce che per mimare, in terapia, la secrezione rapida, fisiologica, dell'insulina, c'è necessità di analoghi della stessa che siano attivi molto rapidamente dopo l'iniezione, certamente che siano biotrasformabili ben prima di quanto gli analoghi attualmente disponibili garantiscano.

I tre analoghi rapidi dell'insulina possono essere considerati molto simili tra loro in rapporto all'indicazione terapeutica principale, poiché condividono lo stesso meccanismo d'azione, la stessa efficacia clinica e lo stesso profilo di sicurezza (Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016)⁽³⁾. Non esistono evidenze scientifiche che dimostrino differenze sostanziali di farmacocinetica e di farmacodinamica tra lispro, aspart e glulisina (Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016)³. Tuttavia, i tre analoghi differiscono per le indicazioni terapeutiche in sottogruppi di pazienti o in specifiche condizioni patologiche riportate nelle rispettive schede tecniche di prodotto (Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016)⁽³⁾. Una panoramica al riguardo viene presentata nella Tabella 1 e nella Tabella 2.

BISOGNI INSODDISFATTI DALLE ATTUALI INSULINE RAPIDE

Anche se chiaramente l'introduzione degli analoghi rapidi dell'insulina ha, negli anni passati, cambiato notevolmente le prospettive terapeutiche, le attuali insuline comunque non rispondono completamente ai bisogni di una corretta terapia.

1. Il controllo glicemico resta subottimale in un numero significativo di pazienti. In Italia, il 76,8% dei soggetti con DM1 ha valori di HbA1c $\geq 7\%$, il 56% dei soggetti con DM2 ha valori di HbA1c $\geq 7\%$ e ben il 26% dei pazienti con DM2 in terapia insulinica ha HbA1c $> 9\%$ (Annali AMD 2012)⁽⁴⁾.
2. Gli analoghi rapidi dell'insulina attualmente disponibili non simulano ancora in maniera adeguata la secrezione insulinica postprandiale fisiologica degli individui sani e vengono assorbiti troppo lentamente dal sito di iniezione se non si osserva un intervallo di circa 15-20 minuti tra iniezione e pasto, così

Tabella 1 Indicazioni per gli analoghi dell'insulina ad azione rapida.

PRODOTTO	ADULTI	INFUSIONE (SC+EV)	BAMBINI (6 ANNI)	INSUFF. RENALE	BAMBINI (>1 ANNO)	DANNO EPATICO	DONNE IN GRAVIDANZA	ANZIANI
Insulina aspart	x	X	x	x	x	x	x SPC: Dati prospettici (RCT)	x Indicazione validata da uno studio PK/PD
Insulina lispro	x	X	x	x	x	x	x Dati retrospettivi	x No studio dedicato
Insulina glulisina	x	x (Incompatibile con Glucosio esoluzione di Ringer)	x	x	No autorizzazione	No studio	No dati	x No studio dedicato

Abbreviazioni: PD = farmacodinamica; PK = farmacocinetica; RCT = Studio Controllato Randomizzato.

Tabella 2 Informazioni sulla conservazione degli analoghi dell'insulina ad azione rapida.

PRODOTTO	DURATA DEL FLACONCINO - CONSERVAZIONE	TEMPO MASSIMO PER LA CONSERVAZIONE DEL FLACONCINO (DOPO L'APERTURA)
Insulina aspart	30 mesi	4 settimane a 30° C
Insulina lispro	24 mesi	4 settimane a 30° C
Insulina glulisina	24 mesi	4 settimane a 25° C

Tab 1 & 2 Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di glulisina, lispro ed aspart.

compromettendo il raggiungimento di un controllo glicemico ottimale⁽⁵⁾.

- Una percentuale di pazienti non riesce ad assumere il bolo di insulina prima dei pasti come raccomandato dal curante, il che è causa spesso di un sottodosaggio o sovradosaggio⁽⁶⁾.

Pertanto, è evidente che alla luce di questi dati, vi è la necessità terapeutica di una ancor più rapida insorgenza d'azione dopo la somministrazione di insulina per un controllo glicemico ottimale.

Da non dimenticare, infine, che per il possibile ruolo della GP quale fattore di rischio cardiovascolare indipendente⁽⁷⁻⁸⁾, un controllo più precoce della glicemia postprandiale potrebbe dare anche vantaggi sul versante della prevenzione cardiovascolare nel diabete.

GLICEMIA POSTPRANDIALE:

TARGET A 1 O 2 ORE?

Studi ed evidenze ben consolidate supportano il concetto che il controllo della glicemia postprandiale (GP), insieme con quella a digiuno, è un obiettivo fondamentale per il raggiungimento del controllo glicemico ottimale⁽⁷⁻⁹⁾.

A questo va' aggiunto che molte prove suggeriscono anche che la glicemia postprandiale possa essere di per se un fattore di rischio cardiovascolare indipendente⁽¹⁰⁾.

Nella pratica clinica corrente la GP che viene misurata ed usata per gli aggiustamenti terapeutici è generalmente quella a 2 ore dall'inizio del pasto⁽¹¹⁻¹²⁾. Questa procedura deriva dall'evidenza fornita da alcuni studi in cui si è usata la curva da carico con glucosio (OGTT) come strumento per la diagnosi del diabete e dalla correlazione trovata tra i valori della glicemia durante il test ed il rischio di sviluppare retinopatia⁽¹¹⁾.

Anche se nella corrente pratica clinica la GP viene misurata a 2 ore, va notato che, tuttavia, sia l'American Diabetes Association (ADA), che le linee guida della International Diabetes Federation (IDF) suggeriscono di misurare la GP dopo 1 ora dall'inizio dei pasti^(7,13). In particolare va' segnalato che le linee guida dell'IDF hanno basato questa raccomandazione sulla prova che il picco glicemico appare 1 ora dopo l'inizio dei pasti⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Come è noto, l'OGTT è il metodo standard e sicuramente quello più affidabile, per individuare le persone con ridotta tolleranza al glucosio (IGT), ad alto rischio non solo di sviluppare il diabete, ma anche una malattia cardiovascolare⁽¹⁷⁾.

Nell'OGTT la glicemia a 2 ore durante il carico orale di glucosio viene utilizzata per la diagnosi, con il presupposto del suo valore predittivo per la possibilità di sviluppare diabete⁽¹¹⁻¹⁷⁾. Tuttavia, molte evidenze, recenti o meno, suggeriscono che il valore della glicemia ad 1 ora durante l'OGTT possa avere una forza predittiva ancora maggiore di quella osservata a 2 ore⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Per esempio, Abdul-Ghani ed altri hanno riportato che la concentrazione di glucosio plasmatico ad 1 ora durante OGTT è un predittore indipendente dello sviluppo di diabete di tipo 2, più forte di quello a 2 ore⁽¹⁹⁾. Risultati simili sono stati riportati più recentemente da diversi altri studi⁽²¹⁻²⁶⁾. È interessante notare che questo fenomeno sembra indipendente dalla etnicità ed è stato confermato in studi con lunghissimo follow-up⁽²¹⁻²⁶⁾. Una possibile spiegazione è che l'aumento della glicemia a 1 ora è correlata a una peggiore secrezione dell'insulina o a una ridotta sensibilità all'istessità⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Da tempo è noto che l'IGT si accompagna ad un aumento del rischio cardiovascolare. Molte evidenze suggeriscono che la glicemia ad 1 ora durante l'OGTT si associa specificamente ad un aumento del rischio cardiovascolare, anche più di quanto lo faccia quella a 2 ore.

I soggetti con elevate livelli di glicemia ad 1 ora durante OGTT hanno un peggiore profilo di rischio cardiovascolare in termini di alterazioni lipidiche^(28,30-32), pressione arteriosa aumentata^(28,30,32), elevati livelli di marcatori dell'infiammazione⁽³²⁻³³⁾ e dell'acido urico⁽³⁴⁾.

Un incremento dello spessore intima-media carotideo (CIMT) è un riconosciuto fattore di rischio cardiovascolare⁽³⁵⁾. È stato descritto in diversi studi che la glicemia a un'ora è correlata con una maggiore rigidità arteriosa^(36,37) ed aumento del CIMT⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Una associazione tra aumento della rigidità arteriosa e la glicemia ad 1 ora è stata descritta anche in soggetti non diabetici⁽⁴¹⁾. È interessante notare che l'aumento di CIMT è stato associato non solo con i livelli di glicemia ad 1 e 2 ore durante OGTT, ma anche con il "picco di glucosio" (spike glicemico), definito come differenza tra glicemia basale e picco glicemico durante l'OGTT⁽⁴²⁾. Questi dati sono coerenti con quelli riportati nel diabete di tipo 2 in relazione al picco di glucosio durante i pasti⁽⁴³⁾.

La glicemia ad 1 ora risulta anche correlata all'aumento della massa ventricolare sinistra⁽⁴⁴⁾ e alla disfunzione diastolica ventricolare sinistra⁽⁴⁵⁾.

Queste evidenze certamente contribuiscono a spiegare perché la glicemia ad 1 ora durante OGTT risulta correlata ad una maggiore mortalità^(46,47) e, più in

particolare, ad un aumento della mortalità cardiovascolare^(48,49).

MECCANISMI

È sicuramente importante cercare di capire perché un aumento acuto della glicemia, appena 1 ora, potrebbe essere particolarmente pericoloso, specialmente per il sistema cardiovascolare.

La disfunzione endoteliale è un'anomalia precoce, che di solito può non solo predisporre ad eventuali eventi cardiovascolari futuri, ma anche li predice⁽⁵⁰⁾. Studi in cellule endoteliali^(51,52), in animali⁽⁵³⁾ e nell'uomo^(54,55) mostrano che 1 ora di aumento della glicemia è sufficiente a indurre una disfunzione endoteliale. Il meccanismo che genera la disfunzione endoteliale, è la generazione di stress ossidativo, prodotto dalla iperglicemia acuta, che a sua volta porta a alla malattia cardiovascolare^(56,57). Da notare che lo stress ossidativo è attualmente considerato il meccanismo patogenetico chiave che porta alle complicanze diabetiche⁽⁵⁸⁾. Uno studio recente, inoltre, supporta la possibilità che 1 ora di esposizione ad elevato glucosio possa essere uno stimolo sufficiente per indurre lo stress ossidativo nelle cellule endoteliali⁽⁵⁹⁾. L'esposizione a breve termine ad alto glucosio attiva a livello della catena respiratoria mitocondriale uno stabile cambiamento della produzione di radicale superossido dell'ossigeno⁽⁵⁹⁾. È interessante notare che questo fenomeno mostra una curva dose-risposta alla concentrazione di glucosio⁽⁵⁹⁾.

Il quesito fondamentale al quale rispondere, però, certamente è: perché l'iperglicemia a 1 ora deve essere considerata più pericolosa di quella a 2 ore?

La spiegazione possibile è che, di solito, sia durante un OGTT che durante un pasto, ad 1 ora si ha un maggiore incremento della glicemia rispetto a 2 ore. Quindi, il problema non è il tempo, ma il picco glicemico che si raggiunge a quel tempo.

Diverse evidenze supportano questa ipotesi.

Durante curva da carico, sia in soggetti normali, con IGT o diabete, il livello di glicemia raggiunto durante l'OGTT correla col grado di disfunzione endoteliale prodotto^(52,60). Il "picco di glucosio", più di qualsiasi altro valore della glicemia, è un predittore più forte del CIMT^(42,43), oltre che del grado di disfunzione endoteliale⁽⁶¹⁾. La funzione endoteliale è sempre peggiore a 1 ora rispetto a 2 ore, sia durante l'OGTT che durante i pasti, in accordo con il livello più elevato di glicemia osservato in quel momento^(55,60,62,63). Il di livello di glicemia raggiunto durante un test influenza la funzione miocardica^(64,65).

Altri fattori di rischio cardiovascolare, come l'infiammazione e l'attivazione della trombosi, mostrano lo stesso pattern della disfunzione endoteliale durante l'iperglicemia acuta⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾. Lo stress ossidativo è risultato essere più elevato a livelli più elevati di glicemia^(55,68,69).

Infine, va segnalato che l'iperglicemia acuta danneggia la funzione beta cellulare in vivo⁽⁷⁰⁾ e che la secrezione relativa di insulina è fortemente influenzata dal livello di glicemia⁽⁷¹⁾. Recenti evidenze sottolineano il ruolo della stessa iperglicemia nel produrre il danno funzionale beta cellulare, suggerendo che più elevata è la glicemia, più dannoso è il suo effetto sulle cellule beta^(72,73). Questi risultati possono contribuire a spiegare perché la glicemia a 1 ora durante l'OGTT è più predittiva dello sviluppo di diabete tipo 2 rispetto ai valori presi a 2 ore.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

Molti studi epidemiologici hanno in passato riportato un aumento del rischio di malattia cardiovascolare correlato al valore della glicemia a 2 ore durante l'OGTT^(8,9). Queste evidenze hanno generato l'ipotesi che la GP dovrebbe essere considerato un fattore di rischio indipendente per la malattia cardiovascolare^(8,9). Una delle critiche maggiori a questa ipotesi è stata che l'OGTT non poteva essere considerato equivalente ad un pasto. Questo punto è stato superato con la dimostrazione dell'esistenza di una correlazione diretta, in qualsiasi momento, tra i valori di glicemia durante l'OGTT e quelli durante i pasti standard e quelli rilevati durante il monitoraggio della stessa a casa, durante la vita quotidiana, in individui con o senza IGT o diabete⁽⁷⁴⁾. Inoltre, lo studio "San Luigi Gonzaga" ha confermato, dopo un follow-up di circa 10 anni, che in soggetti con diabete di tipo 2 la GP è un predittore indipendente di rischio cardiovascolare⁽⁷⁵⁾. Va però riconosciuto che, indipendentemente da queste prove, il ruolo della GP come fattore di rischio indipendente per malattia cardiovascolare è ancora discusso: molti studi epidemiologici, anche di recente, sostengono questa ipotesi, mentre i risultati di studi specifici di intervento sono inconcludenti^(10,76). A questo proposito, tuttavia, va notato che forse nessuno studio è stato ancora molto ben progettato per questo scopo^(77,78).

Alcune, se non quasi tutte, le linee guida attuali suggeriscono la necessità di controllare la GP per la gestione ottimale del diabete e delle sue complicanze^(7,13,79). Paradossalmente, anche se le attuali linee

guida dell'ADA e dell>IDF suggeriscono, rispettivamente, di controllare la GP a 1 ora e tra 1 ora e 1 ora e mezzo dopo l'inizio dei pasti^(7,13), la GP è ancora valutata principalmente a 2 ore nella pratica clinica quotidiana. Le evidenze qui illustrate supportano chiaramente le raccomandazioni dell'ADA e dell>IDF. Fino ad ora le principali barriere nella gestione della GP sono state la mancanza di farmaci più specifici, in grado di meglio controllare gli aumenti glicemici rapidi dopo il pasto, e la necessità di numerose e invasive misurazioni della glicemia.

Anche se gli analoghi dell'insulina rapida attualmente disponibili hanno superato in parte le carenze dell'insulina umana, ancora non mimano perfettamente la secrezione fisiologica dell'insulina. Di conseguenza, è nata la necessità di generare altri analoghi dell'insulina che avessero un'azione ultra veloce. In pratica, ci sono tre modi per sviluppare queste insuline⁽⁸⁰⁾:

A) Modificare la formulazione dell'insulina

L'analogo dell'insulina ad azione ultrarapida (Fiasp, Novo Nordisk - Bagsvaerd, Danimarca) è stato recentemente approvato in EU⁽⁸¹⁾. È un analogo dell'insulina ricombinante aspart, legato con arginina, come stabilizzatore e con la nicotinamide (vitamina B3), che assicura un inizio più veloce (5 minuti prima) dell'aspart (NovoRapid, Novo Nordisk - Bagsvaerd, Danimarca)⁽⁸²⁾. Inoltre, ha una durata di azione più breve (3-5 ore) rispetto ad aspart.

Biochaperone[®] lispro, sviluppato da Eli Lilly in collaborazione con Adocia, che ha mostrato risultati positivi in 6 studi clinici⁽⁸³⁾. Poiché la collaborazione tra queste due aziende è stata interrotta bruscamente nel gennaio 2017, il futuro di questa molecola rimane incerto.

Altre opzioni per aumentare l'assorbimento dell'insulina sono l'aggiunta di EDTA, che facilita la dissociazione degli esametri nei monomeri. Inoltre, l'assorbimento di insulina è più veloce combinando l'insulina con la ialuronidasi ricombinante umana. Per entrambe queste opzioni sono stati riportati risultati incoraggianti in termini di inizio più rapido, durata più breve dell'azione e miglior controllo della GP^(80,84).

B) Modalità alternative di somministrazione di insulina. Afrezza (Sanofi-MannKind Corporation), è una polvere di insulina umana erogata da un inalatore portatile. In questo momento è l'unico insulina per via inalatoria approvata dalla FDA^(85,86). Ha un assorbimento ultra-rapido attraverso la mucosa respiratoria, una breve durata d'azione e offre un buon controllo metabolico. Ci sono comunque alcune limitazioni per l'insulina inalata: meno flessibilità della

dose e somministrazione di grandi dosi, controindicata in alcune malattie respiratorie (come l'asma o la malattia polmonare cronica ostruttiva), nei pazienti che fumano o che hanno recentemente smesso di fumare. Inoltre, non può essere usato per curare la ketoacidosi diabetica^(84, 86). Inoltre, la sicurezza dell'insulina inalata deve essere seguita nel tempo.

Una insulina orale è stata studiata in alcuni studi clinici, ma i dati sono ancora scarsi e non aggiornati negli ultimi due anni su Clinicaltrials.gov⁽⁸⁷⁾.

Altri modi per somministrare l'insulina, come insulina orale sono ancora in studio⁽⁸⁸⁾.

C) Nanotecnologia

I risultati di alcune sperimentazioni, quali le insuline sensibili al glucosio (le cosiddette insuline "intelligenti") ed il cosiddetto "ciclo chiuso" che utilizza cellule che imitano le cellule β, sono attesi con un elevato interesse⁽⁸⁰⁾.

Un'altra barriera effettiva nella gestione del diabete è l'automonitoraggio della glucemia (SMBG), principalmente utilizzato in caso di terapia insulinica, che richiede molteplici misure invasive, che sono dolorose e scomode⁽⁸⁹⁾. Il nuovo monitoraggio del glucosio tipo "flash" (FreeStyle Libre, Abbot) è un monitoraggio che utilizza un sensore discreto applicato sul retro del braccio, in grado di misurare e memorizzare i valori di glucosio per 14 giorni. Le letture di glucosio vengono eseguite con una scansione di un secondo, anche attraverso i vestiti. A ogni scansione, oltre alla lettura del glucosio, viene mostrata con una freccia la tendenza delle ultime 8 ore dei valori di glucosio⁽⁹⁰⁾. Uno studio clinico in soggetti con diabete tipo 2 in trattamento intensivo con insulina ha mostrato che, rispetto al classico SMBG, questa nuova tecnologia riduce gli episodi di ipoglicemia senza alcuna differenza nella HbA1c⁽⁹¹⁾.

Alla luce di queste evidenze, possiamo concludere che la disponibilità di nuovi farmaci in grado di controllare molto più precocemente l'innalzamento della GP e di nuove tecnologie in grado di favorire un uso più diffuso e frequente del monitoraggio della glicemia, sembrano essere di auspicio per un cambiamento importante nella terapia del diabete: controllare la GP ad 1 ora e non solo a 2 ore, come del resto già indicato dalle linee guida internazionali⁽⁹²⁾.

PUNTI CHIAVE

Evidenze e linee guida suggeriscono il vantaggio di controllare la glicemia postprandiale dopo 1 ora e non dopo 2 ore, per prevenire le complicanze cardiovascolari nel diabete. Nuovi farmaci quali le in-

sulin ultrarapide e nuove tecnologie non invasive per il monitoraggio glicemico dovrebbero favorire questo nuovo approccio terapeutico.

KEY POINTS

Evidenze scientifiche e linee guida suggeriscono il vantaggio di controllare la glicemia postprandiale dopo 1 ora e non dopo 2 ore, per prevenire le complicanze cardiovascolari nel diabete. Nuovi farmaci quali le insuline ultrarapide e nuove tecnologie non invasive per il monitoraggio glicemico dovrebbero favorire questo nuovo approccio terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

1. Tibaldi JM. Evolution of insulin: from human to analog. *Am J Med* 127(10 Suppl): S25-38, 2014.
2. Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, Bressler P, et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). *Diabetes Obes Metab* 8:58-66, 2006.
3. www.standarditaliani.it/skin/www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD_2016_June20.pdf
4. www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2012/Annali%202012.pdf
5. Luijck YM, van Bon AC, Hoekstra JB, Devries JH. Premeal injection of rapid-acting insulin reduces postprandial glycaemic excursions in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 33:2152-5, 2010.
6. Gillani SM, Aziz U, Blundell D, Singh BM. Non elective re-admissions to an acute hospital in people with diabetes: Causes and the potential for avoidance. The WICKED project. *Prim Care Diabetes* 9:392-6, 2015.
7. International Diabetes Federation guideline for management of post-meal glucose 2011. Available at: <https://www.idf.org/sites/default/files/postmeal%20glucose%20guidelines.pdf> Accessed July 15th, 2017.
8. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 54:1-7, 2005.
9. Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med* 164:2090-95, 2004.
10. Standl E, Schnell O, Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and glycaemic variability: should we care? *Diabetes Care* 34 (Suppl 2):S120-S127, 2011.
11. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 20:1183-97, 1997.
12. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Org., 1999.
13. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes—2017. *Diabetes Care* 40 (Suppl. 1):S4-S5, 2017.

14. Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E. Twenty-four hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 81: 442-48, 1988.
15. Mazze RS, Strock E, Wesley D, Borgman S et al. Characterizing glucose exposure for individuals with normal glucose tolerance using continuous glucose monitoring and ambulatory glucose profile analysis. *Diabetes Technol Ther* 10:149-59, 2008.
16. Tsujino D, Nishimura R, Taki K, Miyashita Y, et al. Daily glucose profiles in Japanese people with normal glucose tolerance as assessed by continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 11:457-60, 2009.
17. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 19:708-23, 2002.
18. Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo RA, Stern M. *Diabetes Care* 30:1544-48, 2007.
19. 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* 31:1650-55, 2008.
20. Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, Tuomi T, DeFronzo RA, et al. Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for future type 2 diabetes: results from the Botnia Study. *Diabetes Care* 32:281-86, 2009.
21. Priya M, Anjana RM, Chiwanga FS, Gokulakrishnan K, et al. 1-hour venous plasma glucose and incident prediabetes and diabetes in Asian Indians. *Diabetes Technol Ther* 15:497-502, 2013.
22. Strandberg AY, Pienimäki T, Pitkälä KH, Tilvis RS, Salomaa VV et al. Comparison of normal fasting and one-hour glucose levels as predictors of future diabetes during a 34-year follow-up. *Ann Med* 45:336-40, 2013.
23. Fiorentino TV, Marini MA, Andreozzi F, Arturi F, et al. One-Hour Postload Hyperglycemia Is a Stronger Predictor of Type 2 Diabetes Than Impaired Fasting Glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 100:3744-51, 2015.
24. Oka R, Aizawa T, Miyamoto S, Yoneda T, et al. One-hour plasma glucose as a predictor of the development of Type 2 diabetes in Japanese adults. *Diabet Med* 33:1399-1405, 2016.
25. Bergman M, Chetrit A, Roth J, Jagannathan R, et al. One-hour post-load plasma glucose level during the OGTT predicts dysglycemia: Observations from the 24-year follow-up of the Israel Study of Glucose Intolerance, Obesity and Hypertension. *Diabetes Res Clin Pract* 120: 221-28, 2016.
26. Oh TJ, Lim S, Kim KM, Moon JH, et al. One-hour postload plasma glucose concentration in people with normal glucose homeostasis predicts future diabetes mellitus: a 12-year community-based cohort study. *Clin Endocrinol* 86:513-19, 2017.
27. Marini MA, Succurro E, Frontoni S, Mastroianni S, et al. Insulin sensitivity, β -cell function, and incretin effect in individuals with elevated 1-hour postload plasma glucose levels. *Diabetes Care* 35:868-72, 2012.
28. Bianchi C, Miccoli R, Trombetta M, Giorgino F, 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* 98:2100-05, 2013.

29. Jagannathan R, Sevick MA, Li H, Fink D, et al. Elevated 1-hour plasma glucose levels are associated with dysglycemia, impaired beta-cell function, and insulin sensitivity: a pilot study from a real world health care setting. *Endocrine* 52:172–75, 2016.

30. Qin CM, Wang R, Yin FZ, Liu B, et al. The change in one-hour postload plasma glucose levels, and an analysis of its related factors in abdominally obese Han Chinese men with normal glucose tolerance. *J Diabetes Complications* 26:536–39, 2012.

31. Shimodaira M, Niwa T, Nakajima K, Kobayashi M, et al. Correlation between serum lipids and 1-hour postload plasma glucose levels in normoglycemic individuals. *J Clin Lipidol* 8:217–22, 2014.

32. Wu X, Chen H, Wang Y, Li H. The relationship between coronary risk factors and elevated 1-h postload plasma glucose levels in patients with established coronary heart disease. *Clin Endocrinol* 78: 67–72, 2013.

33. Bardini G, Dicembrini I, Cresci B, Rotella CM. Inflammation markers and metabolic characteristics of subjects with 1-h plasma glucose levels. *Diabetes Care* 33:411–13, 2010.

34. Perticone F, Sciacqua A, Perticone M, Arturi F, et al. Serum uric acid and 1-h postload glucose in essential hypertension. *Diabetes Care* 35:153–57, 2012.

35. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 340: 14–22, 1999.

36. Sciacqua A, Maio R, Miceli S, Pascale A, et al. Association between one-hour post-load plasma glucose levels and vascular stiffness in essential hypertension. *PLoS One* 7:e44470, 2012.

37. Niiijima K, Muranaka Y, Ando T, Okada S, et al. Elevated 1-h plasma glucose following 75-g oral glucose load is a predictor of arterial stiffness in subjects with normal glucose tolerance. *Diabet Med* 29: e457–e60, 2012.

38. Fiorentino TV, Sesti F, Andreozzi F, Pedace E, et al. One-hour post-load hyperglycemia combined with HbA1c identifies pre-diabetic individuals with a higher cardio-metabolic risk burden. *Atherosclerosis* 253:61–69, 2016.

39. Succurro E, Marini MA, Arturi F, Grembiale E, et al. Elevated one-hour post-load plasma glucose levels identifies subjects with normal glucose tolerance but early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 207: 245–49, 2009.

40. Tanaka K, Kanazawa I, Yamaguchi T, Sugimoto T. One-hour post-load hyperglycemia by 75g oral glucose tolerance test as a novel risk factor of atherosclerosis. *Endocr J* 61: 329–34, 2014.

41. Tsuboi A, Ito C, Fujikawa R, Yamamoto H, Kihara Y. Association between the postprandial glucose levels and arterial stiffness measured according to the cardio-ankle vascular index in non-diabetic subjects. *Intern Med* 54: 1961–69, 2015.

42. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, et al. Postchallenge plasma glucose and glycemc spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care* 23: 1830–34, 2000.

43. Esposito K, Ciotola M, Carleo D, Schisano S, et al. Post-meal glucose peaks at home associate with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1345–50, 2008.

44. Sciacqua A, Miceli S, Carullo G, Greco L, et al. One-hour postload plasma glucose levels and left ventricular mass in hypertensive patients. *Diabetes Care* 34: 1406–11, 2011.

45. Sciacqua A, Miceli S, Greco L, Arturi F, et al. One-hour postload plasma glucose levels and diastolic function in hypertensive patients. *Diabetes Care* 34: 2291–96, 2011.

46. Bergman M, Chetrit A, Roth J, Dankner R. 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* 33: 1060–66, 2016.

47. Strandberg TE, Pienimäki T, Strandberg AY, Salomaa VV, et al. One-hour glucose, mortality, and risk of diabetes: a 44-year prospective study in men. *Arch Intern Med* 171: 941–43, 2011.

48. Vaccaro O, Ruth KJ, Stamler J. Relationship of postload plasma glucose to mortality with 19-yr follow-up. Comparison of one versus two plasma glucose measurements in the Chicago Peoples Gas Company Study. *Diabetes Care* 15: 1328–34, 1992.

49. Orenca AJ, Daviglius ML, Dyer AR, Walsh M, 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* 50: 1369–76, 1997.

50. Cersosimo E, DeFronzo RA. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diabetes Metab Res Rev* 22: 423–36, 2006.

51. Bagi Z, Toth E, Koller A, Kaley G. Microvascular dysfunction after transient high glucose is caused by superoxide-dependent reduction in the bioavailability of NO and BH(4). *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287: H626–H33, 2004.

52. Lash JM, Nase GP, Bohlen HG. Acute hyperglycemia depresses arteriolar NO formation in skeletal muscle. *Am J Physiol* 277 (4 Pt 2):H1513–H20, 1999.

53. Bohlen HG, Lash JM. Topical hyperglycemia rapidly suppresses EDRF-mediated vasodilation of normal rat arterioles. *Am J Physiol* 265(1 Pt 2):H219–H25, 1993.

54. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Hirai N, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 34:146–54, 1999.

55. Ceriello A, Esposito K, Testa R, Bonfigli AR, et al. The possible protective role of glucagon-like peptide 1 on endothelium during the meal and evidence for an “endothelial resistance” to glucagon-like peptide 1 in diabetes. *Diabetes Care* 34: 697–702, 2011.

56. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 87: 840–44, 2000.

57. Ceriello A. Hyperglycaemia and the vessel wall: the pathophysiological aspects on the atherosclerotic burden in patients with diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 17 (Suppl 1): S15–S19, 2010.

58. Ceriello A, Testa R, Genovese S. Clinical implications of oxidative stress and potential role of natural antioxidants in diabetic vascular complications. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 26: 285–92, 2016.

59. Giacco F, Du X, Carratú A, Gerfen GJ, et al. GLP-1 cleavage product reverses persistent ROS generation after transient hyperglycemia by disrupting an ROS-generating feedback loop. *Diabetes* 64: 3273–84, 2015.

60. Loader J, Montero D, Lorenzen C, Watts R, et al. acute hyperglycemia impairs Vascular Function in healthy and cardiometabolic diseased subjects: systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 35: 2060–72, 2015.

61. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat M, et al. Glucose “peak” and glucose “spike”: Impact on endothelial function and oxidative stress. *Diabetes Res Clin Pract* 82: 262–67, 2008.

62. Chittari MV, McTernan P, Bawazeer N, Costandines N, et al. Impact of acute hyperglycaemia on endothelial function and retinal vascular reactivity in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 28: 450–54, 2011.

63. Ceriello A, Cavarape A, Martinelli L, Da Ros R, et al. The post-prandial state in Type 2 diabetes and endothelial dysfunction: effects of insulin aspart. *Diabet Med* 21:171–75, 2004.

64. Scognamiglio R, Negut C, de Kreutzenberg SV, Tiengo A, et al. Effects of different insulin regimes on postprandial myocardial perfusion defects in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 29: 95–100, 2006.

65. Bibra HV, Siegmund T, Ceriello A, Volozhyna M, et al. Optimized postprandial glucose control is associated with improved cardiac/vascular function – comparison of three insulin regimens in well-controlled type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 41:109–15, 2009.

66. Beisswenger PJ, Brown WV, Ceriello A, Le NA, et al. Meal-induced increases in C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor α are attenuated by prandial + basal insulin in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 28: 1088–95, 2011.

67. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Giacomello Ret al. Post-meal coagulation activation in diabetes mellitus: the effect of acarbose. *Diabetologia* 39: 469–73, 1996.

68. Ceriello A, Giacomello R, Stel G, Motz E, et al. Hyperglycemia-induced thrombin formation in diabetes. The possible role of oxidative stress. *Diabetes* 44: 924–28, 1995.

69. Ceriello A, Quagliaro L, Catone B, Pascon R, et al. Role of hyperglycemia in nitrotyrosine postprandial generation. *Diabetes Care* 25:1439–43, 2002.

70. Yan D, Zhao Y, Gao X, Zhou Y. Acute intravenous glucose load impairs early insulin secretion and insulin content in islet β cells in mice. *Life Sci* 144: 148–55, 2016.

71. Ferner RE, Ashworth L, Tronier B, Alberti KG. Effects of short-term hyperglycemia on insulin secretion in normal humans. *Am J Physiol* 250(6 Pt 1):E655–E61, 1986.

72. Brereton MF, Iberl M, Shimomura K, Zhang Q, et al. Reversible changes in pancreatic islet structure and function produced by elevated blood glucose. *Nat Commun* 5: 4639, 2014.

73. Brereton MF, Rohm M, Shimomura K, Holland C, et al. Hyperglycaemia induces metabolic dysfunction and glycogen accumulation in pancreatic β -cells. *Nat Commun* 7: 13496, 2016.

74. Meier JJ, Baller B, Menge BA, Gallwitz B, 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* 11: 213–22, 2009.

75. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, Di Martino L, 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* 34: 2237–43, 2011.

76. Takao T, Suka M, Yanagisawa H, Iwamoto Y. The impact of postprandial hyperglycemia at clinic visits on the incidence of cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 8: 600–08, 2017.

77. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and cardiovascular disease: is the HEART2D study the answer? *Diabetes Care* 32: 521–22, 2009.

78. Ceriello A. Point: postprandial glucose levels are a clinically important treatment target. *Diabetes Care* 33:1905–07, 2010.

79. AACE/ACE comprehensive type 2 diabetes management algorithm 2017. Available at: <https://www.aace.com/publications/algorithm> Accessed July 19, 2017.

80. Cahn A, Miccoli R, Dardano A, Del Prato S. New forms of insulin and insulin therapies for the treatment of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3: 638–52, 2015.

81. European Medicines Agency: Summary of Product Characteristics Fiasp available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004046/WC500220890.pdf. Accessed July 21, 2017.

82. Heise T, Hövelmann U, Brøndsted L, Adrian CL, et al. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart. *Diabetes Obes Metab* 7: 682–88, 2015.

83. Adocia Press Release of 27th of January 2017 available at: <http://www.adocia.fr/WP/wp-content/uploads/2017/01/170127-Adocia-BC-Lispro-EN-VF.pdf>. Accessed on February 21, 2017.

84. Home PD. Plasma insulin profiles after subcutaneous injection: how close can we get to physiology in people with diabetes? *Diabetes Obes Metab* 17: 1011–20, 2015.

85. FDA Prescribing information Afrezza® available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022472lbl.pdf accessed February 21, 2017.

86. Sanofi-Mannkind Corporation Press release of February 3, 2015 available at: http://en.sanofi.com/Images/38264_20150203_Afrezza_en.pdf accessed February 21, 2017.

87. Clinicaltrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Bucal+insulin+spray&Search=Search>, accessed February 21, 2017.

88. Clinicaltrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=oral+insulin+&Search=Search> accessed February 21, 2017.

89. Hortensius J, Kars MC, Wierenga WS, Kleefstra N, et al. Perspectives of patients with type 1 or insulin treated type 2 diabetes on self-monitoring of blood glucose: a qualitative study. *BMC Public Health* 12: 167–77, 2012.

90. FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System available at: <https://freestylediabetes.co.uk/our-products/freestyle-libre> accessed February 22, 2017.

91. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, et al. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther* 8: 573–86, 2017.

92. Ceriello A. Targeting One-Hour Postmeal Glucose: Is It Time for a Paradigm Switch in Diabetes Management? *Diabetes Technol Ther* 2017 Jun 30. doi: 10.1089/dia.2017.0135. [Epub ahead of print]