

Riesgo glucémico y contribución de la glucemia posprandial a la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c})

F.J. García Soidán

Hiperglucemia: factor importante en el desarrollo de las complicaciones de la diabetes

La susceptibilidad a la diabetes es esencialmente genética, pero factores ambientales como estilo de vida sedentario, obesidad, tabaquismo, hiperlipemia e hipertensión aceleran el desarrollo de la diabetes tipo 2 en las personas susceptibles. Un elevado número de pruebas indica, no obstante, que la hiperglucemia es un factor primario que fomenta el desarrollo de complicaciones relacionadas con la diabetes. De hecho, muchos estudios han demostrado que el aumento crónico de la concentración de glucosa en sangre influye en gran medida en la intensidad y gravedad de las complicaciones relacionadas con la diabetes¹⁻⁴.

En particular, un importante estudio epidemiológico demostró que, en pacientes con diabetes tipo 2, tras 10 años de seguimiento, la intensidad y la duración de la hiperglucemia, determinada por la concentración de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), estaban fuertemente asociadas con el riesgo de presentar complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y complicaciones macrovasculares (enfermedad cardiovascular)³.

Hay diversos mecanismos por los que la hiperglucemia podría estimular el desarrollo de complicaciones relacionadas con la diabetes: acumulación de sorbitol, agotamiento de la concentración intracelular de mioinositol y activación de la proteíncinasa C. Sin embargo, el más importante puede ser la formación de productos finales de la glucosilación después de la unión irreversible de glucosa a las proteínas estructurales^{5,6}.

Puntos clave

- Muchos estudios han demostrado que el aumento crónico de la concentración de glucosa en sangre influye en gran medida en la intensidad y gravedad de las complicaciones relacionadas con la diabetes.
- Dada la relación fuertemente positiva entre la concentración de HbA_{1c} con la duración de la enfermedad y la extensión de las complicaciones, aquéllas se ha convertido en sinónimo de riesgo de complicaciones y avance de la enfermedad.
- A diferencia de la GPA, la GPP elevada es un factor fiable de predicción del riesgo de complicaciones macrovasculares y mortalidad cardiovascular.
- En los primeros años después del diagnóstico de la diabetes, la tendencia similar observada entre la GPA y la concentración de HbA_{1c} sugiere que la GPA determina su valor.
- La GPP contribuye en mayor medida al valor de la HbA_{1c} al aumentar la duración de la enfermedad y deteriorarse el control glucémico.
- Las concentraciones altas e intermitentes de glucosa se asocian con lesión y muerte celular, lo que sugiere que una gran variabilidad de las cifras de glucosa en sangre puede ser más nociva que una elevación «estable» de la glucemia *per se*.

Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud Porriño. Pontevedra. España.

Correspondencia:
Francisco Javier García Soidán.
Centro de Salud de Porriño.
C/ Fernández Areal, s/n.
36400 Porriño (Pontevedra). España.
Correo electrónico:
med017098@saludalia.com
francisco.garcia.soidan@sergas.es

Manuscrito recibido el 4 de septiembre de 2002.
Manuscrito aceptado para su publicación el 4 de septiembre de 2002.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2. Glucosa plasmática en ayunas.
Glucosa posprandial. Hemoglobina glucosilada.

¿Qué es la HbA_{1c} ?

La concentración de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en la sangre refleja el promedio de la glucemia durante los 2-3 meses anteriores, por lo que constituye el índice más fiable para el control glucémico a largo plazo: cuanto peor es el control glucémico, mayor es la concentración de HbA_{1c} .

Diversos estudios fundamentales (por ejemplo, Wisconsin y UKPDS)^{2,5} han demostrado que existe una relación fuertemente positiva entre la concentración de HbA_{1c} , la duración de la enfermedad y la extensión de las complicaciones. Por lo tanto, un incremento progresivo de la concentración de HbA_{1c} se ha convertido en sinónimo de aumento del riesgo de complicaciones y de avance de la enfermedad⁷⁻¹³.

Glucosa posprandial y en ayunas: un arma de doble filo

La hiperglucemia se puede producir como elevación crónica de la glucosa plasmática en ayunas (GPA), como elevaciones frecuentes y excesivas de la glucosa posprandial (GPP) o como elevación de ambas. Durante muchos años, el aumento de la GPA se consideró el principal determinante del control glucémico global, determinado por la HbA_{1c} , así como la causa de las complicaciones relacionadas con la diabetes^{11,14,15}. Sin embargo, cada vez hay más pruebas de que tanto la elevación de la GPP como de la GPA contribuyen al control glucémico global, determinado por la HbA_{1c} y que la extensión de las complicaciones depende de la duración de la enfermedad.

Estudios epidemiológicos han demostrado que, en cohortes grandes, la prevalencia de valores anormales de GPP y GPA es igualmente elevada. Por ejemplo, en un grupo de aproximadamente 30.000 europeos de 17-92 años, de 13 países, se observaron valores elevados de GPA y GPP en un 15% y 16% de los casos, respectivamente^{16,17}. De forma similar, en aproximadamente 6.600 estadounidenses de 40-74 años, la prevalencia de aumento de GPA y GPP también era relativamente elevada, 10% y 16% de los casos, respectivamente¹⁸. Además, en el subgrupo de pacientes con diabetes tipo 2, la prevalencia de aumento de la GPP fue del 39% cuando la HbA_{1c} era < 7% y aumentó al 99% si la HbA_{1c} era $\geq 7\%$ ¹⁹.

Esta elevada prevalencia de cifras de GPP alta es especialmente importante, ya que diversos estudios han demostrado que, al igual que la GPA, la GPP excesiva favorece la presentación de complicaciones microvasculares^{14,20,21}. De hecho, un control intensivo de la GPP reduce en un 50-60% este tipo de complicaciones^{15,22}. En cuanto al riesgo macrovascular, la GPP elevada también es un factor de riesgo independiente y progresivo de mortalidad cardiovascular (CV). Comparativamente con la tolerancia normal a la glucosa, el riesgo CV asociado en intolerantes a la glucosa aumenta desde el 142% al 177% en los pacientes con diabetes tipo 2 de nuevo diagnóstico y al 211% en la diabetes tipo 2 manifiesta²³.

Cada vez está más extendida la opinión de que el control glucémico global y el riesgo de complicaciones están determinados por los valores de la GPA y la GPP. Este hecho se basa en la evidencia de que la GPP presenta una correlación con el control glucémico global igual, o quizás mayor, que la GPA^{8,10,25,26}. De esta forma, en contraste con la GPA, la GPP elevada es un factor fiable de predicción del riesgo de complicaciones macrovasculares y de mortalidad por cualquier causa y CV^{17,24}. Este potencial de la GPP de tener un impacto importante sobre el control glucémico global, y en consecuencia sobre la concentración de HbA_{1c} , posiblemente se debe a que hasta un 70% del día se puede pasar en estado de no ayuno⁸. Por lo tanto, actualmente se considera, en general, que la GPA se

debería usar con precaución como única medida del control glucémico a largo plazo²⁷⁻²⁹.

Relación entre GPP, GPA y HbA_{1c} : un cuadro conflictivo

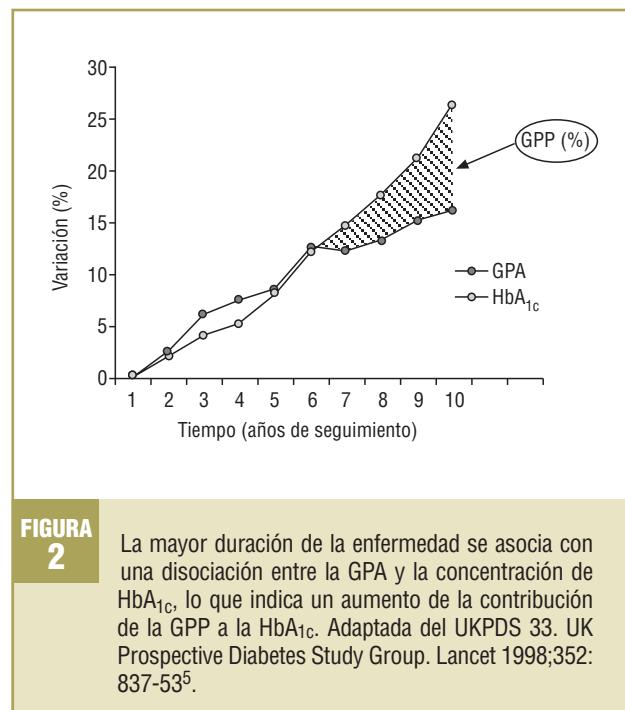
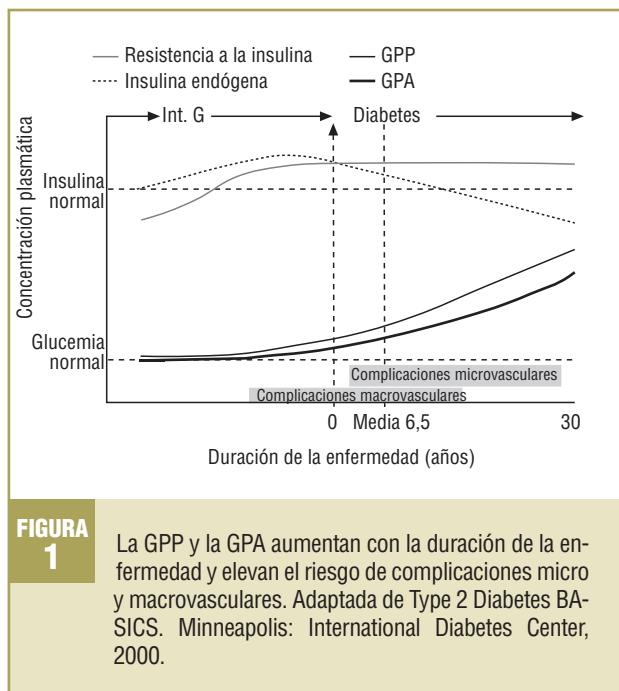
Un reciente informe de consenso de la American Diabetes Association concluye que: «No hay suficientes datos para determinar con precisión la contribución relativa de la GPA y la GPP en la HbA_{1c} . Parece que la GPA es algo mejor que la GPP para predecir la HbA_{1c} , especialmente en la diabetes tipo 2»³⁰. Esta afirmación es, quizás, de interés debido a los puntos de vista contrapuestos en las publicaciones médicas sobre la importancia relativa de la GPP y la GPA en el control glucémico global³¹. En un estudio reciente con diabéticos tipo 2, la concentración de HbA_{1c} mostró una correlación más estrecha con la GPA que con la GPP, aunque la mayoría de los pacientes presentaba variaciones extremadamente elevadas y prolongadas de la GPP³². Por el contrario, otros estudios han observado que la GPP tiene una correlación más estrecha que la GPA con la concentración de HbA_{1c} ^{21,25,26}. Además, en pacientes con diabetes tipo 1, se observó que la GPP y la GPA contribuyen de forma similar a la concentración de HbA_{1c} mientras que, en los diabéticos tipo 2, la contribución de la GPP fue mayor que la de la GPA^{33,34}.

La contribución de la GPP a la HbA_{1c} aumenta a lo largo de todo el espectro de la enfermedad

Aunque estudios epidemiológicos y de intervención indican claramente que tanto la GPP como la GPA contribuyen al control glucémico global y, lógicamente, a la concentración de HbA_{1c} , la contribución relativa de cada uno de estos parámetros a medida que evoluciona la enfermedad sigue estando poco claro. El avance de la enfermedad se ha asociado desde hace mucho tiempo con un lento incremento de la GPA y con variaciones gradualmente elevadas y prolongadas de la GPP³⁵, cambios asociados con un aumento del riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares (fig. 1).

El riesgo de complicaciones relacionadas con la diabetes se extiende a todo el espectro glucémico. Esto hace que la concentración de glucosa sea un potente factor de predicción del estado de la enfermedad en un amplio intervalo de concentraciones; incluso las que caracterizan el estado pre-diabético de la intolerancia a la glucosa³⁶ (tabla 1).

La característica que define la intolerancia a la glucosa es variaciones excesivas de la GPP junto con una nula a moderada elevación de la GPA, por lo que la elevación de la HbA_{1c} en la intolerancia a la glucosa ha de proceder básicamente de una GPP excesiva. En este grupo con intolerancia a la glucosa, y también en los pacientes con diabetes tipo 2 con GPA prácticamente normal (< 140 mg/dl), la GPP a las 2 horas presenta mayor correlación con la HbA_{1c} que la GPA²⁶.



En los primeros años después del diagnóstico de diabetes tipo 2, aparece un bien conocido aumento progresivo y paralelo de la GPA y de la concentración de HbA_{1c} , a pesar de la intervención intensiva para reducir la GPP⁵. Aunque resulta difícil determinar la contribución relativa de la GPP y la GPA a la concentración de HbA_{1c} durante este período, la tendencia similar observada entre la GPA y la concentración de HbA_{1c} sugiere que la GPA es el factor principal. En este caso, la GPA contribuirá notablemente a la HbA_{1c} antes de que el efecto de la GPP se haga predominante. Aproximadamente 6 años después del diagnóstico, cuando cesa la relación previamente estrecha de la GPA y la HbA_{1c} , el control adicional de la GPP evita completamente este aumento progresivo de la concentración de HbA_{1c} , lo que sugiere que ya se ha iniciado una notable contribución de la GPP en la concentración de HbA_{1c} como demuestra el estudio Kumamoto¹¹. El proceso se hace más evidente al aumentar la duración de la en-

fermedad, lo que indica una contribución progresivamente mayor de la GPP a la concentración de HbA_{1c} a medida que avanza el proceso (fig. 2)⁵.

Aunque la contribución de la GPP al estado glucémico global, y por ello a la concentración de HbA_{1c} , tiende a ser proporcionalmente mayor que la de la GPA en la enfermedad avanzada, un mal control de la glucemia *per se* también parece estar asociado con un aumento de la contribución de la GPP. Por ejemplo, en los diabéticos tipo 2 con control glucémico «regular» ($\text{HbA}_{1c} > 7,0\%$ y $\leq 8,5\%$), se observa que las variaciones de la GPP a las 2 horas han aumentado proporcionalmente más que la GPA, como lo indica una relación $\text{GPP}/\text{GPA} > 1$. Aún más, cuando la concentración de HbA_{1c} es $\geq 8,5\%$, lo que representa un mal control glucémico, la contribución de la GPP es superior, debido a una contribución proporcionalmente mayor de la GPP a las 5 horas (fig. 3)¹⁰.

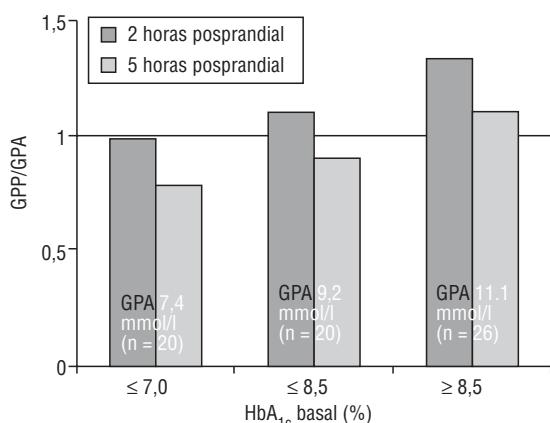
Dada la contribución de la GPA y de la GPP al control glucémico global, la concentración de HbA_{1c} establecida como objetivo sólo se alcanzará si estos 2 parámetros están adecuadamente regulados^{25,29}. De hecho, un amplio estudio reciente ha indicado que la adición del regulador de la glucosa posprandial, nateglinida, a la monoterapia con metformina (un insulinosensibilizante) originó reducciones aditivas significativas de la GPA, la GPP y la HbA_{1c} ³⁷ (fig. 4).

Estos resultados, y otros utilizando el inhibidor de la alfa-glucosidasa acarbosa, demuestran que el tratamiento que se plantea reducir la GPP además de la GPA puede ser mejor método a largo plazo para disminuir la HbA_{1c} , retrasar el avance de la enfermedad y minimizar el riesgo de

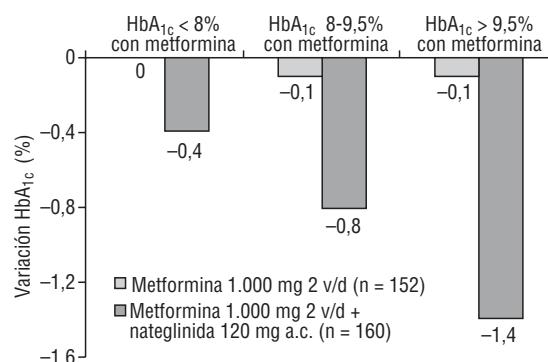
TABLA 1 Criterios de diagnóstico de diabetes e intolerancia a la glucosa según los valores de GPA (glucosa plasmática en ayunas) y GPP (glucosa posprandial)

	Normoglucemia	Diabetes tipo 2
↑ glucemia en ayunas		
GPA (mg/dl)	< 110	≥ 110 y < 126
Intolerancia a la glucosa		
GPP (2 h) (mg/dl)	< 140	≥ 140 y < 200
≥ 200		

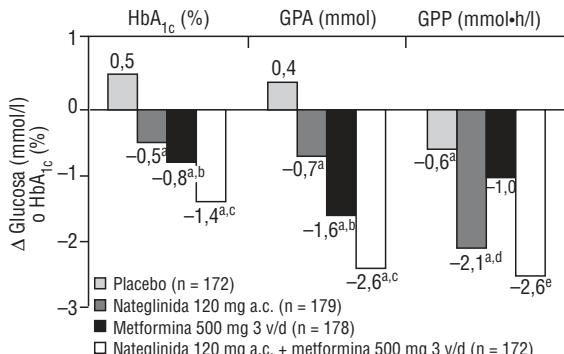
La $\text{HbA}_{1c} > 6,5\%$ indica diabetes, pero la $\text{HbA}_{1c} < 6,5\%$ sola no se puede considerar como prueba en contra del diagnóstico de diabetes²⁸.

**FIGURA 3**

La GPP contribuye progresivamente más que la GPA a la concentración de HbA_{1c} a medida que se deteriora el control glucémico. Adaptada de Avignon A, et al. Diabetes Care 1997;20:1822-6¹⁰.

**FIGURA 5**

En pacientes con respuesta insuficiente a los insulino-sensibilizadores, como la metformina, el control de la GPP es más eficaz para disminuir la HbA_{1c} cuando el control glucémico es peor. Adaptada de Marre M, et al. Diabetes Obes Metab 2002;4: 177-86³⁹.

**FIGURA 4**

La asociación de metformina y nateglinida produce una reducción aditiva de la GPA, la GPP y la HbA_{1c} en pacientes con diabetes tipo 2. Adaptada de Horton E, et al. Diabetes Care 2000;23:1660-5³⁷. ^ap < 0,05 comparado con placebo; ^bp < 0,05 comparado con nateglinida; ^cp < 0,05 comparado con monoterapia; ^dp < 0,05 comparado con metformina; ^ep < 0,05 comparado con placebo y metformina.

cunstancias, una mayor reducción de la GPA, y por tanto de la HbA_{1c} , no es posible con este tratamiento, pero la adición complementaria de un regulador de la glucosa posprandial, como la nateglinida, o de un inhibidor de la alfa-glucosidasa permite regular, además, la GPP y de esta manera se reducirá aún más la HbA_{1c} . Además, cuando se usó nateglinida, se observó que la reducción adicional de HbA_{1c} era más pronunciada cuando el control glucémico era malo, es decir cuando la concentración de HbA_{1c} era relativamente alta. Esto sugiere nuevamente que la GPP contribuye más a la concentración de HbA_{1c} cuando existe un mal control (fig. 5)³⁹.

Pico de GPP, variabilidad de la glucosa o exposición global: ¿de qué depende el riesgo?

Estudios *in vitro* con células humanas demuestran que las concentraciones altas e intermitentes de glucosa se asocian con lesión celular y muerte, lo que sugiere que una gran variabilidad del control glucémico puede ser más nociva que una elevación «estable» de la glucemia *per se*⁴⁰⁻⁴². Estudios recientes avalan este hecho, al demostrar que el aumento de la variabilidad de la glucosa es un factor predictivo independiente de morbimortalidad relacionada con la diabetes y se asocia con incrementos significativos de la P-selectina (un potente estimulador de la adhesión celular y un marcador de disfunción endotelial y de riesgo cardiovascular)^{43,44}. Sin embargo, hasta que no se disponga de resultados de estudios prospectivos que comparen un método de tratamiento con otro, el mecanismo responsable del aumento del riesgo de complicaciones asociadas con la hiperglucemia seguirá sin estar claro.

complicaciones^{33,38}. Sin embargo, la mayor contribución de la GPP al valor de la HbA_{1c} al aumentar la duración de la enfermedad y deteriorarse el control glucémico se puede producir en pacientes que no consiguen el objetivo terapéutico con dosis máximas de insulinosensibilizadores como la metformina, o que no los toleran. En estas cir-

Bibliografía

1. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Metab* 1977;3:245-56.
2. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:258-71.
3. Klein R, Klein BEK, Moss SE, David MD, DeMets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *J Am Med Assoc* 1988;260:2864-71.
4. Liu QZ, Knowler WC, Nelson RG, Saad MF, Charles MA, Liebow IM, et al. Insulin treatment, endogenous insulin concentration, and ECG abnormalities in diabetic Pima Indians. Cross sectional and prospective analyses. *Diabetes* 1992;41: 1141-50.
5. UKPDS 33. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
6. Tan C, Chow WS, Ai V, Metz C, Bucala R, Lam KS. Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1055-9.
7. Rohlfing C, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA_{1c} : analysis of glucose profiles and HbA_{1c} in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002;25:275-8.
8. Monnier L. Is postprandial glucose a neglected cardiovascular risk factor in type 2 diabetes? *Eur J Clin Invest* 2000;30(Suppl 2):3-11.
9. UKPDS 34. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1998;352: 854-65.
10. Avignon A, Radauceanu A, Monnier L. Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1822-6.
11. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17.
12. Nathan D, Singer D, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med* 1984;310:341-6.
13. Svendson P, Lauritzen T, Soegaard U, Nerup J. Glycosylated hemoglobin and steady-state mean blood glucose concentration in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1982;23: 403-5.
14. Stratton IM, Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). *BMJ* 2000;321:405-12.
15. The DCCT Research Group. The relationship of glycemic exposure to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995; 44:968-83.
16. The DECODE study group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 1998; 317:371-5.
17. The DECODE study group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-21.
18. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in US adults: The third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998;21:518-24.
19. Erlinger TP, Brancati FL. Postchallenge hyperglycemia in a national sample of US adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1734-8.
20. Ceriello A. The emerging role of post-prandial hyperglycemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabet Med* 1998;15:188-93.
21. Verges B. The impact of regulation of postprandial glucose in practice. *Diabetes Metab* 1999;25(Suppl 7):22-5.
22. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 2):B21-B29.
23. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL. Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care* 2001;24:447-53.
24. The DECODE study group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-404.
25. Bouma M, Dekker JH, De Sonnaville JJ, Van der Does FE, De Vries H, Kriegsman DM, et al. How valid is fasting plasma glucose as a parameter of glycemic control in non-insulin-using patients with type 2 diabetes? *Diabetes Care* 1999;22:904-7.
26. Soonthornpun S, Rattarasam C, Leelawattana R, Setasuban W. Postprandial plasma glucose: a good index of glycemic control in type 2 diabetic patients having near-normal fasting glucose levels. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;46:23-7.
27. American College of Endocrinology/American Association of Clinical Endocrinologists. The AACE medical guidelines for the management of diabetes mellitus. *Endocrine Pract* 2002;8 (Suppl 1):5-11.
28. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2002. *Diabetes Care* 2002;25(Suppl 1):1-139.
29. Caputo S, Pitocco D, Ruotolo V, Ghirlanda G. What is the real contribution of fasting plasma glucose and postprandial glucose in predicting HbA_{1c} and overall blood glucose control? *Diabetes Care* 2001;24:2011.
30. American Diabetes Association: Postprandial blood glucose. *Diabetes Care* 2002;24:775-9.
31. Parkin CG, Brooks N. Is postprandial glucose control important? Is it practical in primary care settings? *Clinical Diabetes* 2002;20:71-6.
32. Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S, Bonfante N, Formentini G, Bonadonna RC, et al. Plasma glucose levels throughout the day and HbA_{1c} interrelationships in type 2 diabetes: implications for treatment and monitoring of metabolic control. *Diabetes Care* 2001;24:2023-9.
33. Bastyr E, Stuart CA, Brodows RG, Schwartz S, Graf CJ, Zagar Z, et al. Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA_{1c} . IOEZ Study Group. *Diabetes Care* 2000;23:1236-41.
34. Ciofetta M, Lalli S, Del Sindaco P, Torlone E, Panpanelli S, Mauro L, et al. Contribution of postprandial versus interprandial blood glucose to HbA_{1c} in type 1 diabetes on physiologic intensive therapy with lispro insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999;22:795-800.
35. Reaven G, Hollenbeck C, Jeng CY, Wu MS, Chen YD. Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM. *Diabetes* 1988;37:1020-4.
36. Gerstein H, Yusuf S. Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1996;347:949-50.
37. Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Mallows S, Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1660-5.

38. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Diabetes Care* 2002;359: 2072-7.
39. Marre M, Van Gaal L, Usadel K, Ball M, Whatmough I, Guitard C. Nateglinide improves glycaemic control when added to metformin monotherapy: results of a randomized trial with type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab* 2002;4: 177-86.
40. Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:E924-30.
41. Jones S, Saunders HJ, Qi W, Pollock CA. Intermittent high glucose enhances cell growth and collagen synthesis in cultured human tubulointerstitial cells. *Diabetologia* 1999;42:1113-9.
42. Li W, Liu X, Yanoff M, Cohen S, Ye X. Cultured retinal capillary pericytes die by apoptosis after an abrupt fluctuation from high to low glucose levels: a comparative study with retinal capillary endothelial cells. *Diabetologia* 1996;39:537-47.
43. Muggeo M, Zoppini G, Bonora E, Bonadonna RC, Moghetti P, Verlato G. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 2000;23:45-50.
44. Brun E, Zoppini G, Zamboni C, Bonora E, Muggeo M. Glucose instability is associated with a high level of circulating p-selectin. *Diabetes Care* 2001;24:1685.