

Il controllo glicemico globale nel paziente diabetico tipo 2: obiettivi, strategie, soluzioni

Gerardo Medea

SIMG Brescia

Perché è così importante il controllo glicemico “globale” nel paziente diabetico tipo 2

Il diabete mellito è una malattia gravata da un'alta morbilità e mortalità. I meccanismi fisiopatologici mediante i quali l'iperglicemia danneggia i vasi sono molto complessi, ma in generale si è dimostrato che essi dipendono soprattutto dal danno che essa provoca a livello della parete vasale a causa dello stress ossidativo e della disfunzione endoteliale.

I pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DMT2) con livelli di $HbA_{1c} > 7,5\%$ hanno un rischio relativo da 2,5 a 5 volte più alto di sviluppare complicanze microvascolari ^{1,2}.

Per ogni aumento dell'1% di HbA_{1c} , il rischio della progressione di complicazioni microvascolari è del 50% ³.

È noto, peraltro, che le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte nei pazienti con diabete mellito.

Il DMT2 è considerata una malattia coronarica rischio equivalente, e ciò è dovuto al fatto che il 75% dei pazienti con DMT2 muore per le malattie cardiovascolari. Il rischio di malattie cardiovascolari è di 3 volte più alto per gli uomini con DMT2 rispetto a quelli senza DMT2. L'iperglicemia cronica (livelli di $HbA_{1c} > 7,5\%$) nei pazienti con DMT2 è anche associata con un rischio 5 volte maggiore di sviluppare malattie delle arterie periferiche.

Bisogna, tuttavia, ricordare che la patogenesi delle malattie cardiovascolari è complessa e multifattoriale. Fumo, obesità, dislipidemia e ipertensione sono considerati i “tradizionali” fattori di rischio ai quali a buon diritto si può aggiungere anche il diabete mellito.

È noto, peraltro, che anche nei pazienti con DMT2, un trattamento intensivo dell'iperglicemia è in grado di ridurre il rischio di comparsa delle complicanze sia macro- ma soprattutto microvascolari. I dati dello studio UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) hanno dimostrato, nei pazienti in trattamento intensivo, una riduzione del rischio del 25% per complicanze microvascolari (retinopatia che necessita di intervento di fotocoagulazione, emorragia vitrea e/o insufficienza renale fatale o non fatale; $p = 0,0099$) e una riduzione del rischio del 16% di infarto miocardico, ai limiti della significatività ($p = 0,052$) ⁴.

Inoltre, durante i 10 anni di monitoraggio successivo (durante i quali tutti i pazienti partecipanti allo studio sono naturalmente passati a un regime di trattamento intensivo), i dati hanno dimo-

strato una riduzione del rischio di infarto miocardico del 15% ($p = 0,01$) e una riduzione del rischio del 13% per tutte le cause di mortalità ($p = 0,007$) ⁵.

Anche lo studio PROactive (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events*) ⁶ ha fornito dati di non facile interpretazione, non ottenendo una riduzione significativa dell'endpoint primario composito (mortalità generale, infarto miocardio non-fatale, ictus, sindrome coronarica acuta, intervento endovascolare o chirurgico a livello coronarico o delle arterie delle gambe, e amputazione sopra la caviglia), ma soltanto di quello secondario (mortalità generale, infarto miocardio non-fatale e ictus).

In questi ultimi anni, inoltre, si è sviluppato un intenso dibattito circa l'efficacia di una terapia intensiva nel ridurre le complicanze nel DMT2, raggiungendo valori più stringenti di HbA_{1c} .

Al tal proposito sono stati recentemente pubblicati tre importanti studi multicentrici: l'ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease – Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation*), l'ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) e il VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*).

Se nell'ADVANCE è stata confermata la riduzione del peggioramento delle complicanze microvascolari (soprattutto della nefropatia) per effetto di una terapia intensiva, nessuno dei tre studi ha dimostrato che l'ottimizzazione del controllo glicemico ($HbA_{1c} < 6,5\%$ o $< 7,0\%$) porta a una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari. Anzi, nell'ACCORD il gruppo trattato in modo intensivo (con l'obiettivo di una $HbA_{1c} < 6,5\%$) ha presentato un significativo aumento della mortalità per tutte le cause ⁷⁻⁹. Pur non avendo risolto il problema dell'efficacia di un controllo glicemico intensivo nei pazienti con DMT2, nel loro insieme gli studi ACCORD, ADVANCE e VADT hanno mostrato che esiste una significativa riduzione del rischio cardiovascolare nei pazienti con una HbA_{1c} più vicina alla normalità, senza nessuna precedente storia di cardiopatia ischemica e con una più breve storia di diabete.

Pertanto, presi nel loro insieme, questi studi mostrano che il controllo intensivo della glicemia nelle prime fasi della malattia è importante per ottenere vantaggi per la riduzione del rischio cardiovascolare e forniscono importanti linee guida in termini di stratificazione del target dei pazienti circa la definizione del controllo glicemico. Pertanto, la definizione di un profilo di rischio “personale” è importante per scegliere il target glicemico di ogni paziente e ottimizzare i benefici del controllo glicemico intensivo.

Le raccomandazioni circa il raggiungimento del compenso glicemico

Gli *Standard italiani per la cura del diabete mellito* (www.aemmedi.it) forniscono le seguenti raccomandazioni (Tab. I):

- il trattamento del diabete deve essere tempestivamente adattato in ogni paziente fino a ottenere valori di HbA_{1c} stabilmente inferiori a 7%, che consentono di prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze microvascolari (**Livello di Prova I, Forza della Raccomandazione A**)
- un obiettivo di HbA_{1c} ≤ 7% è generalmente consigliabile per i soggetti adulti con diabete anche per prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze macrovascolari (**Livello di Prova III, Forza della Raccomandazione A**)
- obiettivi glicemici più stringenti (HbA_{1c} ≤ 6,5%) dovrebbero essere perseguiti in pazienti di nuova diagnosi o con diabete di durata ≤ 10 anni, senza precedenti di malattie cardiovascolari, abitualmente in discreto compenso glicemico e senza comorbidità che li rendano particolarmente fragili (**Livello di Prova III, Forza della Raccomandazione A**)
- obiettivi di compenso glicemico meno stringenti (HbA_{1c} 7-8%) dovrebbero essere perseguiti in pazienti con diabete di lunga durata ≤ 10 anni soprattutto con precedenti di patologie cardiovascolari o una lunga storia di inadeguato compenso glicemico o fragili per età e/o comorbidità. L'approccio terapeutico deve essere tale da prevenire le ipoglicemie (**Livello di Prova VI, Forza della Raccomandazione B**).

Tabella I.

Obiettivi glicemici in diabetici adulti di tipo 2.

HbA _{1c} < 7,0%* (< 6,5% in singoli pazienti)
Glicemia a digiuno e pre-prandiale 70-130 mg/dl
Glicemia post-prandiale [§] < 180 mg/dl ^{§#}
* Facendo riferimento ai valori di 4,0-6,0% della popolazione non diabetica, con il metodo utilizzato dal DCCT. [§] La misurazione della glicemia post-prandiale deve essere effettuata 2 ore dopo l'inizio del pasto. [#] Valori post-prandiali < 140 mg/dl sono auspicabili nel DMT2 (IDF 2007).

Il management dell'iperglicemia nel DMT2

Nonostante i target terapeutici siano nelle varie linee guida molto ben definiti, chiari e stringenti una buona parte dei pazienti diabetici non riesce a raggiungerli^{10 11}.

Secondo il *Global Partnership for Effective Diabetes Management* esistono molte barriere, che impediscono di raggiungere questi goal (Tab. II)¹².

Certamente tra le motivazioni principali c'è la cosiddetta "inerzia terapeutica", vale a dire una certa riluttanza da parte del terapeuta di intervenire nel correggere un non ottimale compenso metabolico (Fig. 1)¹³. Uno studio ha dimostrato, per esempio, che dalla diagnosi all'inizio del trattamento insulinico i pazienti con DMT2 passano circa 5 anni con HbA_{1c} > 8% e almeno 10 anni > 7%.

Tabella II.

Barriere a un efficace management dell'iperglicemia¹².

Trattamento
<ul style="list-style-type: none"> • Dieta\esercizio fisico inefficaci • Inerzia terapeutica (interventi terapeutici lenti e/o ritardati) • Problemi organizzativi che impediscono il raggiungimento degli obiettivi glicemici (es. liste di attesa, mancato re-call, ecc.)
Mancata collaborazione\coinvolgimento del paziente
<ul style="list-style-type: none"> • Insufficiente comunicazione con il paziente • Scarsa aderenza alla terapia antidiabetica
Mancata conoscenza circa la fisiopatologia della malattia
<ul style="list-style-type: none"> • Prescrizione di farmaci inappropriati

Lo stesso gruppo di lavoro ha proposto anche 10 consigli operativi per favorire il raggiungimento di questi goal (Tab. III).

Uno dei punti ritenuti essenziali per il raggiungimento del target terapeutico come si è visto è l'inquadramento fisiopatologico della malattia. In effetti per un'ottimale gestione della terapia ipoglicemizzante del DMT2 è necessario comprendere le relazioni esistenti tra l'HbA_{1c}, la glicemia a digiuno e la glicemia post-prandiale (la cosiddetta triade del glucosio) e i loro cambiamenti durante lo sviluppo e la progressione della malattia stessa^{14 15}.

Innanzitutto il contributo relativo che la glicemia a digiuno e post-prandiale forniscono nel determinare i livelli di HbA_{1c} è diverso. All'inizio della malattia, quando i livelli della glicemia a digiuno sono quasi normali, la glicemia post-prandiale è più importante nel determinare i valori dell'HbA_{1c}, mentre nelle fasi più avanzate e in presenza di un importante scompenso metabolico, l'influenza della glicemia a digiuno è più rilevante (Fig. 2)¹⁶.

Quindi, paradossalmente, il controllo della glicemia a digiuno nello stadio iniziale della malattia è meno importante rispetto a quello della glicemia post-prandiale¹⁷.

Inoltre, i valori della glicemia a digiuno non si correlano bene con quelli dell'HbA_{1c}^{18 19} suggerendo che ci possono essere altri fattori che influenzano in modo significativo il controllo glicemico complessivo.

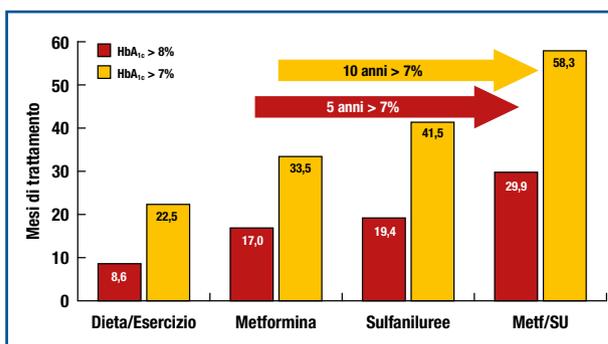


Figura 1

Inerzia del trattamento. È stato osservato che dalla diagnosi all'inizio del trattamento insulinico i DMT2 passano circa 5 anni con HbA_{1c} > 8% e almeno 10 anni con HbA_{1c} > 7% (da Brown, 2004, mod.)¹³.

Tabella III.10 consigli per raggiungere i goal terapeutici nel paziente diabetico tipo 2¹².

- Definire l'obiettivo del controllo glicemico dell'HbA_{1c}
- Monitorare l'HbA_{1c} ogni 3 mesi oltre all'automonitoraggio della glicemia
- Gestione aggressiva dell'iperglicemia, della dislipidemia e dell'ipertensione al fine di ottenere il miglior risultato possibile per ciascun paziente
- Consulenza dello specialista diabetologo alla diagnosi, se possibile
- Inquadramento fisiopatologico della malattia
- Trattare i pazienti in modo intensivo in modo da raggiungere l'obiettivo terapeutico fissato (se possibile < 6,5%) entro 6 mesi dalla diagnosi
- Se dopo 3 mesi il paziente non ha raggiunto il target, considerare una combinazione di farmaci
- Iniziare subito con una combinazione di farmaci o con insulina se l'HbA_{1c} ≥ 9%
- Utilizzare una combinazione di farmaci antidiabetici in modo da sfruttare il loro sinergico e complementare meccanismo d'azione
- Attivare un intervento multidisciplinare anche per incoraggiare l'autogestione da parte del paziente e la sua responsabilizzazione, per raggiungere gli obiettivi terapeutici

In particolare, recenti evidenze²⁰ hanno da questo punto di vista enfatizzato il ruolo della glicemia postprandiale e della variabilità glicemica giornaliera nel raggiungimento e mantenimento del completo controllo glicemico in pazienti con DMT2.

La glicemia postprandiale

Nei soggetti con normale tolleranza al glucosio, la glicemia generalmente mostra aumenti non superiori a 140 mg/dl dopo un pasto e tende a tornare a livelli normali entro 2-3 ore.

Al contrario, in soggetti con DMT2, glicemie postprandiali > 140 mg/dl sono comuni, anche in coloro che dimostrano di avere un buon controllo glicemico complessivo in base alla misurazione dell'HbA_{1c}.

Il DMT2, infatti, è una malattia progressiva. L'andamento abituale è una graduale alterazione della glicemia postprandiale, seguita da un'iperglicemia a digiuno e successivamente da un'iperglicemia notturna.

Infatti, i pazienti che hanno una ridotta tolleranza al glucosio, ma non hanno ancora sviluppato un DMT2, tendono ad avere una normale glicemia a digiuno, ma mostrano escursioni molto variabili della glicemia dopo i tre pasti della giornata²¹.

Ciò è la conseguenza di un deficit di secrezione di insulina in

fase postprandiale precoce. Quest'ultima corrisponde al picco di insulina che si verifica entro 5 minuti dal pasto ed è fondamentale per la soppressione della produzione epatica di glucosio e la captazione del glucosio ematico da parte del fegato e dei tessuti periferici, in particolare muscoli e grasso.

Allorquando il diabete si manifesta, si instaura anche una progressiva insulino-resistenza periferica insieme con il progressivo deterioramento della funzione beta-cellulare (che dunque coincide con una generale riduzione della secrezione insulinica). In questa fase i livelli di glicemia a digiuno aumentano a causa di una ridotta sensibilità epatica all'insulina, che porta alla sovrapproduzione di glucosio da parte del fegato durante il digiuno notturno²².

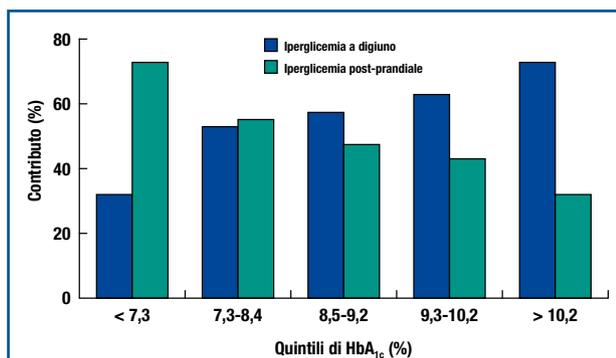
Con la progressione della malattia, questi effetti persistono fino alla mattina e quindi il risultato è un'iperglicemia particolarmente marcata prima della colazione.

In contrasto con l'iperglicemia a digiuno, le cause dell'iperglicemia postprandiale sono molto più complesse.

I livelli di glucosio post-prandiale sono influenzati dalla glicemia prima del pasto e dal carico di carboidrati contenuti nel pasto, oltre che dalla secrezione di insulina e dalla sensibilità all'insulina nei tessuti periferici.

Infatti, l'iperglicemia postprandiale stimola la secrezione di alcuni ormoni da parte di alcune cellule presenti nella parete dello stomaco/duodeno e intestino che a loro volta inducono la produzione di insulina da parte delle beta-cellule pancreatiche. Si tratta delle cosiddette "incretine": il *glucagone-like peptide-1* (GLP-1) e il *gastric inhibitory polypeptide* (GIP). Questi ormoni aumentano la secrezione di insulina, sopprimono la produzione epatica di glucosio, diminuiscono lo svuotamento gastrico e dunque riducono la glicemia post-prandiale. Non a caso si è dimostrato che i pazienti con DMT2 hanno un deficit secretorio delle incretine dopo un pasto. I potenziali effetti negativi dell'iperglicemia post-prandiale non sono ancora chiari anche se essa sembra essere correlata con l'aumentato rischio di complicanze microvascolari²³.

Ci sono anche alcuni dati che suggeriscono come la glicemia post-prandiale possa essere un fattore di rischio indipendente per complicazioni macrovascolari, in particolare per le malattie cardiovascolari, ma questa evidenza è ancora oggetto di studio e di dibattito scientifico²⁴⁻²⁹.

**Figura 2**

Contributo dell'iperglicemia a digiuno e postprandiale all'esposizione complessiva giornaliera all'iperglicemia del diabete mellito tipo 2 (da Monnier et al., 2003, adattata)¹⁶.

In particolare è da chiarire se l'abbassamento dell'iperglicemia post-prandiale contribuisce a prevenire le malattie cardiovascolari. I risultati dallo studio (STOP-NIDDM) suggeriscono che trattare l'iperglicemia postprandiale (nel caso specifico con acarbose) può ridurre l'incidenza di nuovi eventi cardiovascolari nelle persone con alterata tolleranza al glucosio³⁰.

Il profilo della glicemia nelle 24 ore

È stato dimostrato che in tre differenti gruppi di diabetici, stratificati in base ai livelli di emoglobina glicata (< 6,5%, da ≥ 6,5% a < 7% e da ≥ 7% a < 8%), i valori della glicemia a digiuno erano molto simili, mentre una sostanziale differenza è stata osservata per la glicemia post-prandiale³¹.

Questi dati suggeriscono che la riduzione dell'HbA_{1c} in pazienti che sono vicini all'obiettivo terapeutico (< 8%) può essere ottenuta intervenendo soprattutto sulla glicemia post-prandiale. Quando invece il controllo metabolico si deteriora il trattamento della glicemia a digiuno diventa obiettivo più rilevante.

Una recente revisione di tutte le evidenze disponibili ha suggerito che la variabilità dei livelli di glucosio plasmatico può essere un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo delle complicanze microvascolari e macrovascolari e della mortalità³².

L'uso razionale dei farmaci per il controllo globale della iperglicemia

In conclusione, tenendo conto di quanto analizzato sinora, si possono dedurre importanti considerazioni per una appropriata gestione dell'iperglicemia nei pazienti con DMT2:

1. tutte le persone con il DMT2 devono ricevere informazioni circa la malattia e essere motivate all'autogestione della stessa;
2. le modifiche dello stile di vita sono una parte importante del piano di trattamento e possono anche contribuire a ridurre l'iperglicemia postprandiale;
3. è importante ricorrere alla automisurazione della glicemia a digiuno e postprandiale con una intensità variabile in funzione del tipo di terapia attuata dal paziente. Tali misurazioni potrebbero essere utili non solo per valutare il compenso metabolico, ma anche per decidere quali farmaci scegliere se fossero necessari cambi di terapia;
4. è necessario un controllo precoce e costante della glicemia;
5. è opportuno definire e concordare obiettivi per la glicemia "personalizzati", tenendo in considerazione l'età del paziente, gli anni di malattia, la storia d'ipoglicemia grave o la presenza di gravi complicanze micro-macrovascolari;
6. indipendentemente dall'obiettivo prescelto, bisogna considerare che esso si può raggiungere solo se si riesce a combinare e sinergizzare lo stile di vita con i farmaci antidiabetici;
7. la scelta dei farmaci si dovrebbe basare su tutte e tre le misure di controllo glicemico, cioè l'HbA_{1c}, la glicemia a digiuno e quella postprandiale;

8. nella scelta dei farmaci bisogna sfruttare al meglio e al massimo il meccanismo d'azione degli stessi (Tab. IV). Bisogna allora considerare che esistono:

- a. farmaci che agiscono preferenzialmente sulla glicemia a digiuno (la metformina, il pioglitazone e insuline basali glargine e detemir);
- b. farmaci come le sulfoniluree, generalmente assunte al mattino, che agiscono e riducono la glicemia postprandiale durante il giorno e successivamente hanno un effetto sul digiuno notturno;
- c. farmaci che agiscono invece sulla glicemia postprandiale, tra cui l'acarbose, le glinidi, i mimetici dell'incrina, gli inibitori della *dipeptidil peptidasi-4* (DPP-4) e le insuline rapide.

9. un approccio ideale per un paziente con DMT2 già in trattamento con metformina che abbia perso il controllo glicemico potrebbe essere quello di associare tempestivamente un inibitore del DPP-4. Questa combinazione potrebbe ottenere due benefici: contrastare la riduzione/perdita della fase precoce di secrezione insulinica dopo il pasto e favorire l'azione dello stesso ormone in periferia contrastando l'insulino-resistenza. Questa combinazione avrebbe anche il vantaggio di non far aumentare il peso con un rischio molto basso di ipoglicemia³³.

Bibliografia

- 1 Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, et al. *UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis*. Diabetologia 2001;44:156-63.
- 2 Selvin E, Watanakit K, Steffes MW, et al. *HbA_{1c} and peripheral arterial disease in diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study*. Diabetes Care 2006;29:877-82.
- 3 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The relationship of glycemic exposure (HbA_{1c}) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial*. Diabetes 1995;44:968-83.
- 4 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 1998;352:837-53
- 5 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
- 6 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al.; on behalf of the PROactive investigators. *Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial*. Lancet 2005;366:1279-89.
- 7 The Advance Collaborative Group. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N Eng J Med 2008;358:2560-72.
- 8 The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N Eng J Med 2008;358:2545-59.
- 9 Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2009;360:129-39.
- 10 Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. *Poor control of risk factors for*

Tabella IV.

Meccanismo d'azione degli antidiabetici.

Farmaco	Classe	Principale meccanismo d'azione
Inibitori dell'alfa glucosidasi	Acarbose	Riduce l'assorbimento intestinale dei polisaccaridi
Inibitori del DPP-4	Saxagliptin Sitagliptin Vildagliptin	migliora gli effetti del GLP-1 e del GIP; aumenta la secrezione di insuline; sopprime la secrezione del glucagone
Glinidi	Repaglinide	Stimola la secrezione insulinica
Agonisti del GLP-1	Exenatide Liraglutide	Potenzia la secrezione insulinica glucosio-mediata; possibile calo di peso
Insulina	Rapide, basali, intermedie	Effetti dell'insulina
Biguanide	Metformina	Riduce il rilascio di glucosio dal fegato; aumenta la sensibilità periferica all'insulina; possibile calo di peso
Sulfaniluree	Glipizide	Migliora la secrezione insulinica
Tiazolidinedioni	Pioglitazone	Migliora la sensibilità dei muscoli, grasso e fegato all'insulina esogena ed endogena, aumento di peso
Agonisti dell'amyliina	Pramlintide*	Rallentamento dello svuotamento gastrico e inibizione della secrezione di glucagone

DPP-4: dipeptidyl peptidase-4; GLP-1: glucagon-like peptide-1; GIP: glucose-dependent insulinotropic peptide; * Non in commercio in Italia.

vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. JAMA 2004;291:335-42.

- 11 Liebl A, Mata M, Eschwège E; ODE-2 Advisory Board. *Evaluation of risk factors for development of complications in type 2 diabetes in Europe*. Diabetologia 2002;45:S23-8.
- 12 Del Prato S, Felton AM, Munro N, et al.; Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal*. Int J Clin Pract 2005;59:1345-55.
- 13 Brown JB, Nichols GA, Perry A. *The burden of treatment failure in type 2 diabetes*. Diabetes Care 2004;27:1535-40.
- 14 Ceriello A. *The glucose triad and its role in comprehensive glycaemic control: current status, future management*. Int J Clin Pract 2010; 64:1705-1.
- 15 Monnier L, Colette C, Boniface H. *Contribution of postprandial glucose to chronic hyperglycaemia: from the "glucose triad" to the trilogy of "sevens"*. Diabetes Metab 2006;32:2S11-6.
- 16 Monnier L, Lapinski H, Colette C. *Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c)*. Diabetes Care 2003;26:881-5.
- 17 Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, et al. *The loss of postprandial glycaemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes*. Diabetes Care 2007;30:263-9.
- 18 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.
- 19 Trovati M, Burzacca S, Mularoni E, et al. *A comparison of the predictive power for overall blood glucose control of a 'good' fasting level in type 2 diabetic patients on diet alone or with oral agents*. Diabet Med 1992;9:134-7.
- 20 Ceriello A, Colagiuri S. *International Diabetes Federation guideline for management of postmeal glucose: a review of recommendations*. Diabet Med 2008;25:1151-6.
- 21 Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, et al. *Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance*. N Engl J Med 1992;326:22-9.
- 22 DeFronzo RA. *Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus*. Med Clin North Am 2004;88:787-835.
- 23 Ceriello A, Colagiuri S. *International Diabetes Federation guideline for management of postmeal glucose: a review of recommendations*. Diabet Med 2008;25:1151-6.
- 24 Balkau B, Hu G, Qiao Q, et al. *Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study*. Diabetologia 2004;47:2118-28.
- 25 de Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, et al. *Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study*. Diabetologia 1999;42:926-31.
- 26 Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, et al. *Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA_{1c} level*. Diabetes Care 2000;23:1830-4.
- 27 Ceriello A. *Postprandial hyperglycemia and cardiovascular disease: is the HEART2D study the answer?* Diabetes Care 2009;32:521-2.
- 28 Peter R, Rees A. *Postprandial glycaemia and cardiovascular risk*. Br J Diabetes Vasc Dis 2008;8:8-14.
- 29 Raz I, Wilson PW, Strojek K, et al. *Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial*. Diabetes Care 2009;32:381-6.
- 30 Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. *Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial*. JAMA 2003;290:486-94.
- 31 Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, et al. *The loss of postprandial glycaemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes*. Diabetes Care 2007;30:263-9.
- 32 Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G. *Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature*. Diabetes Obes Metab 2010;12:288-98.
- 33 Scheen AJ. *Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors*. Diabetes Obes Metab 2010;12:648-58.