

## Il nuovo algoritmo terapeutico del diabete mellito tipo 2 step by step per una terapia sempre più semplice ed efficace

**Gerardo Medea**

Area metabolica SIMG Brescia

### Diabete e iperglicemia

È ampiamente dimostrato che l'iperglicemia determina gravi danni nei pazienti diabetici quando non si riesce a raggiungere un adeguato controllo metabolico.

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<sup>1</sup>.

Per ogni aumento dell'1% di  $HbA_{1c}$ , il rischio della progressione di complicazioni microvascolari è del 50%<sup>2</sup>.

L'iperglicemia cronica è anche associata a un rischio 5 volte maggiore di sviluppare malattie delle arterie periferiche.

È d'altra parte ampiamente dimostrato che anche nei pazienti con DMT2, un trattamento intensivo dell'iperglicemia è in grado di ridurre il rischio di comparsa delle complicanze sia macro-, sia – soprattutto – microvascolari.

I dati dello studio UKPDS 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 ( $p = 0,052$ )<sup>3</sup>.

### Target glicemici e linee guida/ raccomandazioni cliniche

Tutte le principali linee guida internazionali, oltre agli stessi *Standard italiani per la cura del diabete mellito* ([www.aemmedi.it](http://www.aemmedi.it)) forniscono precise raccomandazioni circa gli obiettivi glicemici che è necessario raggiungere per fornire sufficiente protezione al paziente rispetto al rischio di comparsa di complicanze micro-macrovascolari. In Tabella I sono elencati i target glicemici consigliati, per esempio, dagli *Standard italiani per la cura del diabete mellito*.

Nonostante i target terapeutici siano molto ben definiti, chiari e stringenti una buona parte dei pazienti diabetici non riesce a raggiungerli<sup>4,5</sup>.

### Tabella I.

Obiettivi glicemici in pazienti con DMT2.

- $HbA_{1c} < 7,0\%$ \* ( $< 6,5\%$  in singoli pazienti)
- Glicemia a digiuno e preprandiale 70-130 mg/dl
- Glicemia postprandiale<sup>§</sup>  $< 180$  mg/dl<sup>§#</sup>

\*Facendo riferimento ai valori di 4,0-6,0% della popolazione non diabetica, con il metodo utilizzato dal DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*); <sup>§</sup> La misurazione della glicemia postprandiale deve essere effettuata 2 ore dopo l'inizio del pasto; <sup>#</sup> Valori postprandiali  $< 140$  mg/dl sono auspicabili nel DMT2 (IDF 2007) (tratta dagli *Standard di cura italiani per la cura del diabete mellito*).

### Consigli per raggiungere i goal terapeutici

Un gruppo di lavoro composto da esperti a livello internazionale (*Global Partnership for Effective Diabetes Management*) ha proposto allora questi 10 consigli operativi per favorire il raggiungimento dei goal terapeutici nel paziente diabetico<sup>6</sup>:

1. definire l'obiettivo del controllo glicemico dell' $HbA_{1c}$ ;
2. monitorare l' $HbA_{1c}$  ogni 3 mesi oltre all'automonitoraggio della glicemia;
3. gestione aggressiva dell'iperglicemia, della dislipidemia e dell'ipertensione al fine di ottenere il miglior risultato possibile per ciascun paziente;
4. consulenza dello specialista diabetologo alla diagnosi, se possibile;
5. inquadramento fisiopatologico della malattia;
6. trattare i pazienti in modo intensivo in modo da raggiungere l'obiettivo terapeutico fissato (se possibile  $< 6,5\%$ ) entro 6 mesi dalla diagnosi;
7. se dopo 3 mesi il paziente non ha raggiunto il target, considerare una combinazione di farmaci;
8. iniziare subito con una combinazione di farmaci o con insulina se l' $HbA_{1c}$  è  $\geq 9\%$ ;
9. utilizzare una combinazione di farmaci antidiabetici in modo da sfruttare il loro sinergico e complementare meccanismo d'azione;
10. attivare un intervento multidisciplinare anche per incoraggiare l'autogestione da parte del paziente e la sua responsabilizzazione per raggiungere gli obiettivi terapeutici.

Come evidenziato nei punti 5-7 e 9 di questo elenco, è fondamentale per il terapeuta tenere ben presente i meccanismi fisiopatologici che provocano l'iperglicemia e "fenotipizzare" la terapia: in pratica i farmaci devono essere scelti in base al profilo glicemico e alle condizioni cliniche di ogni paziente, e alle caratteristiche dei diversi farmaci antidiabetici, onde sfruttare al meglio il loro sinergico e complementare meccanismo d'azione. Per quanto riguarda la prima questione è fondamentale comprendere le relazioni esistenti tra l'HbA<sub>1c</sub>, la glicemia a digiuno e la postprandiale (la cosiddetta triade del glucosio) e i loro cambiamenti durante lo sviluppo e la progressione della malattia<sup>7</sup>.

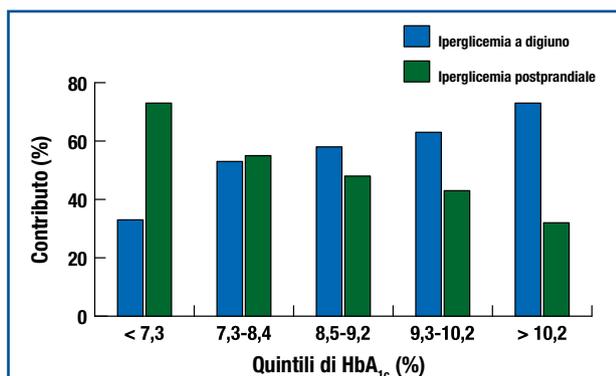
## Significato della glicemia a digiuno e postprandiale

Innanzitutto, il contributo relativo che la glicemia a digiuno e postprandiale forniscono nel determinare i livelli di HbA<sub>1c</sub> è diverso. All'inizio della malattia, quando i livelli della glicemia a digiuno sono quasi normali, la glicemia postprandiale è più importante nel determinare i valori dell'HbA<sub>1c</sub>, mentre nelle fasi più avanzate, e in presenza di un importante scompenso metabolico, l'influenza della glicemia a digiuno è più rilevante (Fig. 1).

Pertanto, quando lo scompenso metabolico è meno grave (tra 7 e 8-8,5% di HbA<sub>1c</sub>), situazione che presumibilmente potrebbe verificarsi più frequentemente nelle fasi iniziali della malattia, è più importante il controllo della glicemia postprandiale e viceversa<sup>9</sup>. L'iperglicemia a digiuno e postprandiale, inoltre, sono sostenute da meccanismi fisiopatologici abbastanza diversi anche in relazione all'evoluzione della malattia diabetica (di tipo 2).

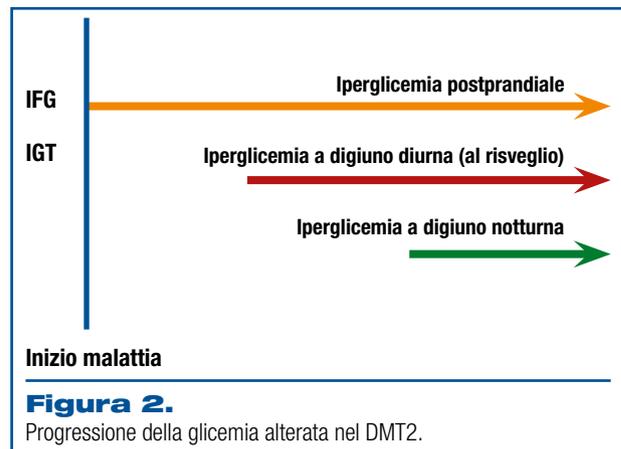
Innanzitutto bisogna sapere che:

- 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;
- i pazienti con ridotta tolleranza al glucosio (senza DMT2), tendono ad avere una normale glicemia a digiuno, ma mostrano escursioni molto variabili della glicemia postprandiale;



**Figura 1.**

Contributo dell'iperglicemia a digiuno e postprandiale all'esposizione complessiva giornaliera all'iperglicemia nel DMT2 (da Monnier et al., 2003, mod.)<sup>8</sup>.



- nei 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<sub>1c</sub>;
- il DMT2 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 (Fig. 2)<sup>10</sup>.

## Iperglicemia a digiuno

Le cause dell'iperglicemia a digiuno al risveglio sono riconducibili ai seguenti meccanismi:

- allorché il diabete si manifesta, s'instaura anche una progressiva insulino-resistenza periferica insieme con il progressivo deterioramento della funzione beta-cellulare (con 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 notturno;
- con la progressione della malattia, questi effetti persistono fino alla mattina e quindi il risultato è un'iperglicemia particolarmente marcata prima della colazione<sup>11</sup>.

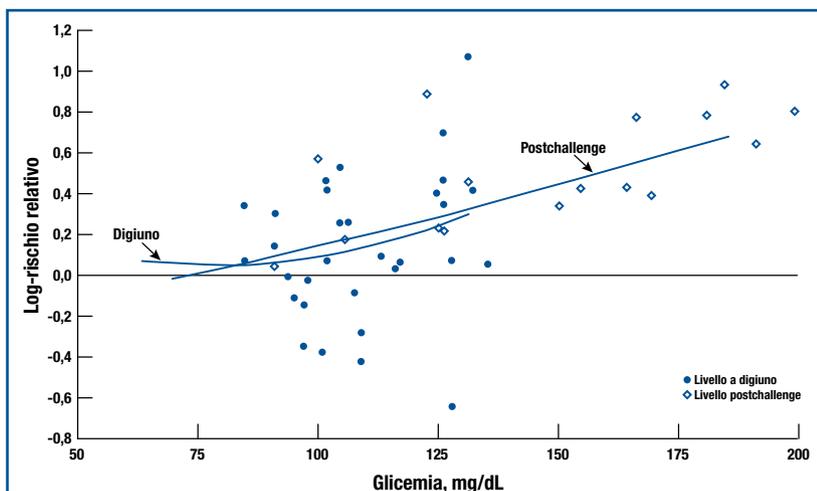
## Iperglicemia postprandiale

Le cause, invece, dell'iperglicemia postprandiale sono riconducibili a 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.

I livelli di glucosio postprandiale sono, inoltre, influenzati da:

- glicemia prima del pasto;
- carico di carboidrati contenuti nel pasto;
- secrezione di insulina;
- sensibilità all'insulina nei tessuti periferici.



**Figura 3.** Metanalisi di studi prospettici sul ruolo dell'iperglicemia a digiuno e postprandiale nel determinismo di eventi CV (da Levitan et al., 2004, mod.)<sup>15</sup>.

Levitan et al. hanno eseguito una metanalisi di 38 studi prospettici confermando che l'iperglicemia in soggetti non diabetici si associa a un aumento del rischio di malattia CV fatale e non fatale, con un rapporto simile tra eventi e glicemia a digiuno e dopo 2 ore dall'inizio del pasto<sup>15</sup>. Gli eventi CV sono aumentati in maniera lineare senza soglia per la glicemia a 2 ore dopo il pasto, mentre per la glicemia a digiuno è emerso un possibile effetto soglia a 99 mg/dl (Fig. 3).

### Evidenze cliniche per la terapia: iperglicemia postprandiale e rischio CV

A questo punto è lecito anche chiedersi se esistono evidenze che la riduzione della glicemia postprandiale abbia effetti positivi sull'incidenza di eventi CV.

Un punto oggi molto dibattuto a livello scientifico è il possibile ruolo e peso dell'iperglicemia postprandiale nel determinismo dei danni e delle complicanze del DMT2 (soprattutto per le complicanze cardiovascolari – CV)<sup>12</sup>.

Ci sono alcuni dati che suggeriscono come la glicemia postprandiale possa essere un fattore di rischio indipendente per complicazioni macrovascolari<sup>13</sup>.

Un vecchio studio osservazionale del 1987<sup>14</sup> aveva già dimostrato che esiste un'associazione tra glicemia post-carico orale e malattia coronarica. Lo studio condotto su individui non-diabetici ha indicato che all'aumentare della glicemia dopo 1 h da carico di glucosio (50 mg) per os, aumenta il rischio di eventi CV.

Se viene paragonato il tasso di eventi coronarici nel quintile 115-133 mg/dl a quello del gruppo di 157-189 mg/dl, il tasso quasi raddoppia.

Una metanalisi di Hanefeld et al. ha dimostrato una significativa riduzione del rischio per tutte le categorie di eventi CV (infarto e altri eventi CV) nei pazienti trattati con acarbiosio che notoriamente riduce in modo specifico la glicemia postprandiale (Tab. II)<sup>16</sup>.

I risultati dallo studio STOP-NIDDM, suggeriscono infine che trattare l'iperglicemia postprandiale (nel caso specifico con acarbiosio) può ridurre l'incidenza non solo del DMT2, ma anche di nuovi eventi CV nelle persone con alterata tolleranza al glucosio<sup>17</sup>.

Nello studio STOP-NIDDM 1.429 partecipanti con IGT sono stati randomizzati in doppio cieco a ricevere acarbiosio o placebo. I soggetti in studio avevano un'età media di 55 anni e un BMI di 31 kg/mq. Dopo un follow-up medio di 3,3 anni è stata rilevata una riduzione del rischio relativo della progressione a DMT2 del 25% nel gruppo trattato con acarbiosio rispetto a quello con placebo. Tale stima è stata fatta basandosi su un solo OGTT diagnostico.

**Tabella II.**

Metanalisi di Hanefeld circa la riduzione del rischio CV con acarbiosio.

	Numero pazienti (%)		Hazard ratio (95% IC)	p value	Effetti acarbiosio		Effetti placebo	
	Acarbiosio n = 1.248	Placebo n = 932			0	0,5	1	1,5
Morte CV	5 (0,40)	6 (0,64)	0,62 (0,1-2,05)	0,4368	●			
Infarto miocardico	9 (0,72)	19 (2,04)	0,36 (0,16-0,80)	0,0120	●			
Angina	26 (2,08)	25 (2,68)	0,79 (0,45-1,36)	0,3883	●			
Insufficienza cardiaca	7 (0,56)	10 (1,07)	0,55 (0,21-1,45)	0,2251	●			
Rivascolarizzazione	6 (0,48)	5 (0,54)	0,78 (0,24-2,56)	0,6784	●			
Malattia vascolare periferica	14 (1,12)	14 (1,50)	0,75 (0,36-1,58)	0,4558	●			
Ictus/malattie cerebrovascolari	10 (0,80)	10 (1,07)	0,75 (0,31-1,81)	0,5269	●			
Qualsiasi evento CV	76 (6,09)	88 (9,44)	0,65 (0,48-0,88)	0,0061	●			

In realtà se la diagnosi veniva posta con la conferma di un secondo OGTT, la riduzione del rischio saliva al 36%. La riduzione assoluta del rischio nel gruppo trattato con acarbiosio è stata del 9%. L'effetto è stato indipendente sia in ogni fascia di età che in ogni valore di BMI, e identica nei due sessi. Importanti appaiono poi i risultati dello studio STOP-NIDDM relativamente agli end-point secondari, rappresentati dagli eventi CV maggiori e dall'ipertensione. Nel gruppo trattato con acarbiosio rispetto al gruppo placebo si è osservata una riduzione del rischio di infarto acuto del miocardio del 91%, una minore incidenza della comparsa di ipertensione, e in generale una riduzione di tutti gli eventi CV.

## Scelta razionale dei farmaci antidiabetici

Per quanto riguarda, invece, la scelta razionale dei farmaci antidiabetici bisogna tenere conto sia del loro meccanismo d'azione (Tab. III), sia dei loro effetti sulla glicemia a digiuno e/o postprandiale. In particolare, bisogna sapere che i farmaci antidiabetici:

- abbassano tutti l'HbA<sub>1c</sub> (tra 0,5 e 1,5%);
- alcuni di essi agiscono preferenzialmente sulla glicemia a digiuno:
  - metformina, pioglitazone e insuline basali glargine e detemir;
- le sulfaniluree, generalmente assunte al mattino, agiscono e riducono la glicemia postprandiale durante il giorno e successivamente hanno un effetto sul digiuno notturno;
- alcuni farmaci agiscono preferenzialmente sulla glicemia postprandiale;
  - acarbiosio, repaglinide, gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin) e gli analoghi del GLP-1 (exenatide, liraglutide) e le insuline rapide.

Sulla base di tutti questi ragionamenti l'AMD (Associazione Medici Diabetologi) ha recentemente elaborato e pubblicato un *Documento di consenso sulla Terapia Personalizzata del DMT2*<sup>18</sup> con una serie di algoritmi terapeutici che si basano sui seguenti profili clinico-metabolici dei pazienti con DMT2:

- paziente non in terapia antidiabetica e iperglicemia severa > HbA<sub>1c</sub> 9%;
- paziente normopeso o sovrappeso (BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>) e iperglicemia lieve/moderata (HbA<sub>1c</sub> 6,5- < 9%);
- paziente con obesità (BMI = 30 kg/m<sup>2</sup>) e iperglicemia lieve/moderata (HbA<sub>1c</sub> 6,5- < 9%);
- paziente con rischio professionale correlato a possibili ipoglicemie e iperglicemia lieve/moderata (HbA<sub>1c</sub> 6,5- < 9%);
- paziente con DMT2, insufficienza renale cronica (IRC) e iperglicemia lieve/moderata (HbA<sub>1c</sub> 6,5- < 9%).

## I percorsi decisionali per il trattamento

Di seguito sono brevemente descritti e spiegati alcuni algoritmi (che interessano le situazioni di più frequente riscontro in Medicina Generale), rimandando alla lettura del testo originale e completo per ogni altro eventuale approfondimento ([www.aemmedi.it](http://www.aemmedi.it)).

Per tutti gli algoritmi è valida la premessa generale che alla base di qualsiasi schema di trattamento vi è sempre lo stile di vita e l'autocontrollo più meno intensivo della glicemia a digiuno e postprandiale (da decidere caso per caso).

Se siamo di fronte a un paziente (algoritmo B1, primo gradino terapeutico, Fig. 4) normopeso o sovrappeso (BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>), con un'iperglicemia lieve/moderata (HbA<sub>1c</sub> 6,5-9%) e con valori a target della glicemia a digiuno e/o postprandiale (Tab. I), si può provare a rinforzare lo stile di vita e ricontrollare il profilo metabo-

**Tabella III.**

Meccanismo d'azione dei farmaci antidiabetici.

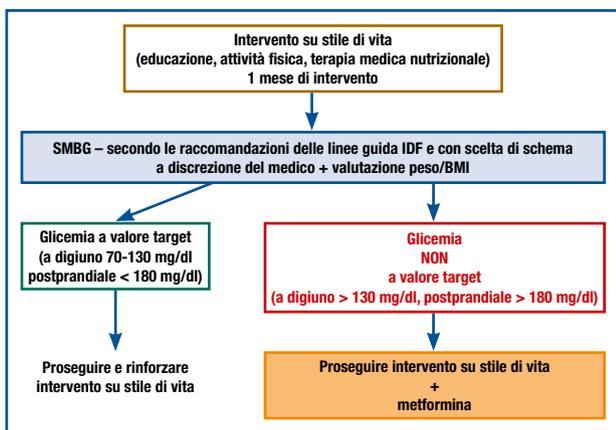
Farmaco	Classe	Principale meccanismo d'azione
Inibitori dell'alfa glucosidasi	Acarbiosio	Rallenta l'assorbimento intestinale dei polisaccaridi
Inibitori del DPP-4	Saxagliptin Sitagliptin Vildagliptin	Migliora gli effetti del GLP-1 e del GIP; aumenta la secrezione di insuline sopprime la secrezione del 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'amilina	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.

lico dopo un mese; ma se a uno dei successivi controlli risultasse che una delle due glicemie non è a target, è necessario ovviamente introdurre la metformina.

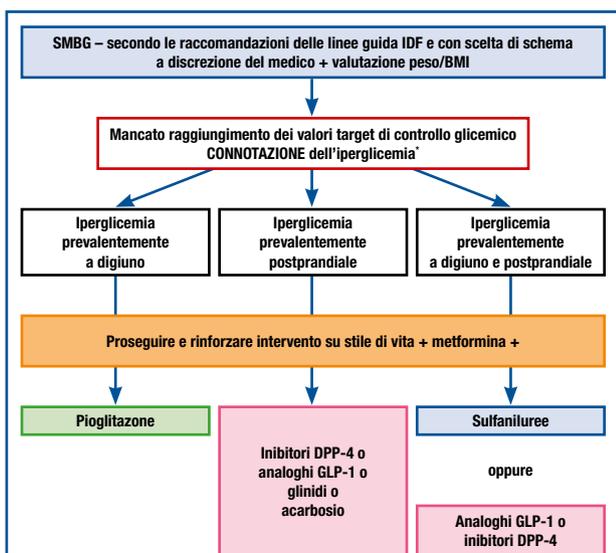
Se dopo questo primo step terapeutico, a uno dei successivi controlli, nonostante tutto, i valori glicemici risultassero lontani dall'obiettivo si dovrebbe aggiungere (Fig. 5):

- a. il pioglitazone in caso di aumento prevalente della glicemia a digiuno;
- b. gli inibitori del DPP-4 o gli analoghi del GLP-1 o la repaglinide o l'acarbosio se l'aumento interessa prevalentemente la glicemia postprandiale;



**Figura 4.**

Algoritmo B: flowchart B1, 1° gradino terapeutico: paziente normopeso o sovrappeso (BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>), con un'iperglicemia lieve/moderata (HbA<sub>1c</sub> 6,5-9%).



\* In presenza di tendenza all'ipoglicemia, non considerare opzione sulfaniluree.

**Figura 5.**

Algoritmo B: flowchart B2, 2° gradino terapeutico: paziente normopeso o sovrappeso (BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>), con un'iperglicemia lieve/moderata (HbA<sub>1c</sub> 6,5-9%).

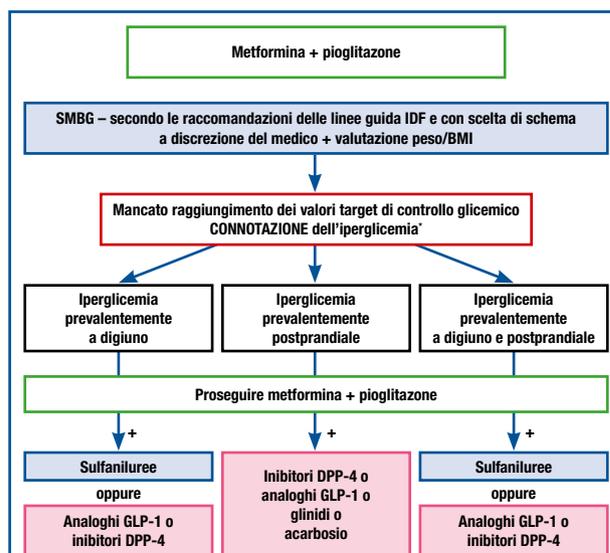
- c. una sulfanilurea o gli inibitori del DPP-4 o gli analoghi del GLP-1 se invece entrambe le glicemie sono fuori target (occorre tuttavia cautela con le sulfaniluree, in caso di rischio o storia di ipoglicemie).

In tutti questi algoritmi è interessante sottolineare come, a differenza dei precedenti schemi/raccomandazioni, è stato recuperato il ruolo dell'acarbosio non come terapia ancillare ma come farmaco fondamentale nella cascata terapeutica del DMT2.

Il passo successivo (algoritmo B, 3° gradino terapeutico) applica una logica presente anche in tutte le altre flowchart: vale a dire in presenza già di due farmaci antidiabetici l'eventuale 3<sup>a</sup> molecola si sceglie sempre in base al prevalere dell'iperglicemia a digiuno e/o postprandiale e in base al meccanismo d'azione del farmaco.

Per esempio, se il paziente è già in terapia con metformina e pioglitazone (algoritmo B3a, 3° gradino terapeutico, Fig. 6) sono da preferire le sulfaniluree o gli analoghi del GLP-1 o gli inibitori del DPP-4 se prevale l'iperglicemia a digiuno; gli inibitori del DPP-4 o gli analoghi del GLP-1 o la repaglinide o l'acarbosio se l'aumento interessa prevalentemente la glicemia postprandiale. Se invece entrambe le glicemie sono alterate ci si dovrebbe orientare verso le sulfaniluree (o gli inibitori del DPP-4 o gli analoghi del GLP-1). Le sulfaniluree non sono da preferire se vi è rischio o storia di ipoglicemie.

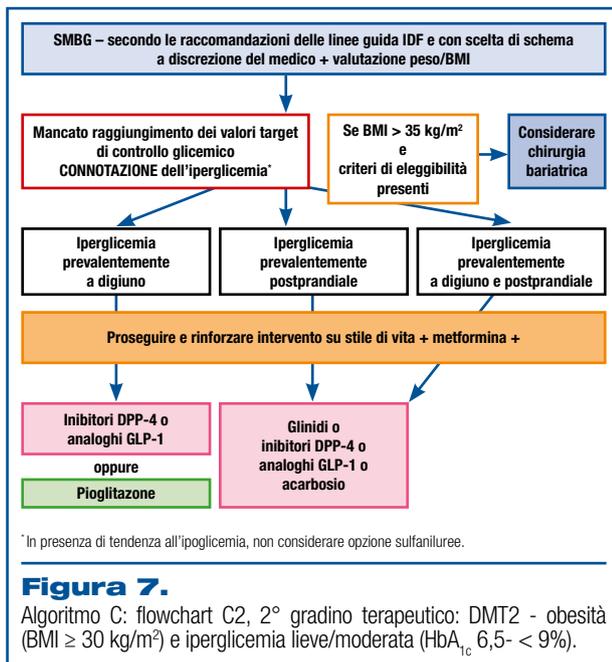
L'associazione di un terzo farmaco alla terapia antidiabetica può essere sostituita dall'avvio della terapia insulinica (Algoritmo B3d, 3° gradino terapeutico). La scelta di quale schema di terapia insulinica utilizzare, va fatta in considerazione del profilo glicemico del singolo paziente, ossia se prevale l'iperglicemia a digiuno o quella



\* In presenza di tendenza all'ipoglicemia, non considerare opzione sulfaniluree.

**Figura 6.**

Algoritmo B: flowchart B3a, 3° gradino terapeutico: paziente normopeso o sovrappeso (BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>), con un'iperglicemia lieve/moderata (HbA<sub>1c</sub> 6,5-9%).



postprandiale. La terapia con metformina va comunque mantenuta, salvo controindicazioni.

Negli algoritmi successivi la logica si ripete, con le opportune varianti legate agli specifici fenotipi dei pazienti precedentemente elencati. Per esempio, negli algoritmi "C" che interessano i pazienti obesi (BMI > 29,9), lo schema è identico solo che l'intervento sullo stile di vita viene proposto in modo "strutturato" (Fig. 7); per i pazienti con BMI > 35 (e criteri di eleggibilità) si marca la possibilità di un'eventuale chirurgia bariatrica e per i farmaci (quando sono alterate l'iperglicemia sia a digiuno sia postprandiale) si escludono le sulfaniluree per i loro effetti negativi sul peso corporeo. La terapia insulinica è proposta come valida alternativa a un'eventuale aggiunta di un 3° farmaco (meglio in modalità "intensiva" se l'HbA<sub>1c</sub> non è a target) mantenendo sempre la metformina.

## Conclusioni

Per una terapia ottimale ed efficace dei pazienti con DMT2 bisogna dunque considerare sempre i seguenti elementi:

1. è opportuno definire e concordare obiettivi per la glicemia "personalizzati", tenendo in considerazione l'età del paziente, gli anni di malattia, la storia di ipoglicemia grave o la presenza di gravi complicanze micro- e macrovascolari;
2. 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;
3. la scelta dei farmaci si dovrebbe basare su tutte e tre le misure di controllo glicemico, cioè l'HbA<sub>1c</sub>, la glicemia a digiuno e quella postprandiale;
4. nella scelta dei farmaci bisogna sfruttare al meglio e al massimo il meccanismo d'azione degli stessi e i loro effetti sulla glicemia a digiuno e postprandiale.

## 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 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The relationship of glycemic exposure (HbA<sub>1c</sub>) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial*. Diabetes 1995;44:968-83.
- 3 *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837-53.
- 4 Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. *Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes*. JAMA 2004;291:335-42.
- 5 Lieb A, Mara M, Eschwege E. *Evaluation of risk factors for development of complications in type 2 diabetes in Europe*. Diabetologia 2002;45:S23-8.
- 6 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.
- 7 Ceriello A. *The glucose triad and its role in comprehensive glycaemic control: current status, future management*. Int J Clin Pract 2010;64:1705-1.
- 8 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.
- 9 Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, et al. *The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes*. Diabetes Care 2007;30:263-9.
- 10 Mitrakou A, Kelley D, Mookan 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.
- 11 DeFronzo RA. *Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus*. Med Clin North Am 2004;88:787-835.
- 12 Ceriello A, Colagiuri S. *International Diabetes Federation guideline for management of postmeal glucose: a review of recommendations*. Diabet Med 2008;25:1151-6.
- 13 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.
- 14 Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, et al. *Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. Honolulu Heart Program*. Diabetes 1987;36:689-92.
- 15 Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. *Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? Arch Intern Med 2004;164:2147-55*.
- 16 Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch, et al. *Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetes patients: meta-analysis of seven long-term studies*. Eur Heart J 2004;25:10-6.
- 17 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.
- 18 Ceriello A, Armentano V, De Micheli A, et al. *La personalizzazione della terapia: innovazione nella gestione del paziente con diabete di tipo 2*. Il Giornale di AMD 2011;14:35-45.