

LINEE GUIDA SULLA GESTIONE DEL DIABETE MELLITO TIPO 2

Confronto analitico delle principali raccomandazioni

a cura di Francesco Nonino, Luca Vignatelli, Nicola Magrini

Ce.V.E.A.S. – Centro per la valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - Azienda USL di Modena

Pubblicazione ottobre 2008 - Ricerca bibliografica aggiornata al gennaio 2008

Spesso i professionisti sanitari si trovano di fronte all'esigenza di disporre rapidamente di una sintesi e di un confronto ragionato delle principali linee guida (LG) disponibili sulla scena internazionale. A questo proposito all'interno del Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità si è deciso di realizzare una banca dati di sintesi e confronto delle principali LG internazionali riguardanti argomenti rilevanti. Nel triennio 2007-2009 è previsto lo sviluppo dei seguenti argomenti: diabete, ipertensione, esami pre-operatori, osteoporosi, ictus, dislipidemie, screening del cancro alla prostata, screening del cancro al polmone, broncopneumopatia cronica ostruttiva. Il progetto si è avvalso di una metodologia esplicita che prevede:

- una strategia sistematica per la ricerca delle LG
- criteri espliciti e strumenti validi per la loro classificazione e valutazione qualitativa
- una presentazione in forma tabulata per un confronto delle principali raccomandazioni.



INTRODUZIONE

Il presente documento ha come oggetto il confronto delle più recenti LG riguardanti la gestione del paziente con diabete mellito di tipo 2 ed ha lo scopo, mediante una sintesi critica delle raccomandazioni, di integrare e completare le sinossi della banca dati, individuando alcuni aspetti potenzialmente rilevanti per gli utilizzatori. In particolare, i punti principali su cui è stato svolto un confronto analitico sono: i parametri e i criteri per la diagnosi di diabete, i parametri e i criteri ottimali per la gestione della glicemia, gli elementi essenziali della terapia medica nutrizionale e della terapia far-

macologica, con particolare riguardo ai criteri per la scelta del farmaco con cui iniziare.

METODI DI REPERIMENTO E SELEZIONE DELLE LINEE GUIDA

Le LG sono state reperite mediante una ricerca sistematica della letteratura attraverso consultazione delle principali banche dati biomediche e di LG, ed attraverso una disamina dei siti internet di agenzie sanitarie governative e società scientifiche. La selezione dei documenti è avvenuta sulla base dei seguenti criteri predefiniti:

- a) presenza di raccomandazioni esplicite e ben riconoscibili nel testo;
- b) presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche di redazione del documento: panel multidisciplinare, ricerca sistematica della letteratura, sistema di grading per la formulazione delle raccomandazioni;
- c) pubblicazione successiva all'anno 2005. La valutazione della qualità metodologica delle LG è stata effettuata applicando la versione italiana dello strumento AGREE (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*). Per i dettagli sui risultati della valutazione mediante lo strumento AGREE si rimanda alla specifica pagina del sito SNLG (www.snlgi-iss.it/cms/files/Tabella%20AGREE2%20diabete.pdf). Il confronto delle LG è stato realizzato mediante tabelle sinottiche riguardanti sia gli aspetti metodologici sia i contenuti delle raccomandazioni, con eventuale traduzione del testo in italiano.

Nel presente documento vengono analizzate criticamente le principali raccomandazioni riguardanti alcuni aspetti particolarmente

altre LG anziché studi originali come fonte di prova, mentre la LG ADA cita un documento di consenso prodotto dalla stessa società scientifica che ha elaborato la LG. (Nathan 2007) I criteri diagnostici per la definizione di IFG e IGT citati in questa ultima LG sono stati definiti in una precedente versione risalente al 2003. (Genuth 2003)

La definizione di prediabete viene sostanzialmente applicata a una “area grigia”, a cavallo tra condizione normale e patologica, definita dalla presenza di valori glicemici inferiori alla soglia diabetica, ma superiori a quelli definiti come normali. Il prediabete non può essere definito come una patologia, e anche il suo ruolo come fattore di rischio del diabete non è chiaro in quanto non esistono elementi per porre in relazione questa condizione con sicure implicazioni prognostiche, se non il fatto che nei pazienti che presentano contemporaneamente entrambe le alterazioni il rischio di sviluppare il diabete è circa doppio rispetto a chi ne presenta una sola. L'incertezza nella interpretazione dei dati epidemiologici disponibili è aumentata dal fatto che gran parte della letteratura di riferimento adotta limiti diagnostici per la definizione di IFG superiori (110-125 mg/dL) a quelli attualmente adottati. Il documento di consenso elaborato dall'ADA nel quale viene discussa la letteratura a supporto della condizione di prediabete riporta inoltre che la progressione verso il diabete è molto variabile: in un arco di tempo di 5 anni circa il 25% dei pazienti con IFG o IGT sviluppa diabete, circa la metà rimane nella medesima situazione di alterazione glicemica, e circa il 25% regredisce a uno stato di normale tolleranza glicemica. Inoltre non vi sono elementi certi per individuare le persone con prediabete che svilupperanno diabete. Nel documento ADA vengono infine ricordate le problematiche relative alla scarsa accuratezza diagnostica e riproducibilità dei test su cui si basa la diagnosi di prediabete (glicemia a digiuno e test da carico orale di glucosio). (Nathan 2007) Queste ed altre incertezze relative ai parametri diagnostici sopra descritti, la cui adozione aumenta enormemente la prevalenza di persone etichettate come affette da prediabete, hanno generato un acceso dibattito nella comunità scientifica riguardo all'opportunità di utilizzare criteri il cui impatto sulla salute dei malati resta ancora da dimostrare. (Borch-Johnsen 2004; Lefebvre 2005)

Diagnosi: in sintesi

La diagnosi di diabete è il frutto di una combinazione di indici laboratoristici e di elementi clinici. Le raccomandazioni relative agli aspetti diagnostici del diabete mellito tipo 2 convergono nel raccomandare come parametro principale la glicemia, indicando valori glicemici analoghi. Anche sul versante clinico vi è sostanziale convergenza nel definire quali sono i sintomi tipici della malattia. A una più attenta analisi si notano tuttavia alcuni aspetti discordanti sull'enfasi che viene data ad alcuni di questi elementi, oltre al fatto che il “prediabete” (concetto sul cui significato prognostico esistono importanti dubbi) viene definito e descritto come condizione patologica solo da alcune linee guida. La mancanza di condivisione su questi aspetti è difficilmente spiegabile, specie considerando che i criteri diagnostici del diabete mellito sono stati oggetto di un documento di indirizzo dell'OMS recentemente aggiornato. L'esame delle fonti di prova da cui sono ricavate le raccomandazioni mostra che le tipologie di studi da cui vengono ricavate le prove cambiano da un documento all'altro, suggerendo che tra le linee guida prodotte dalle principali società scientifiche internazionali in un arco di tempo relativamente ristretto (2006-2008) vi sia una eterogeneità metodologica. Ciò potrebbe indicare una variabilità del concetto di sistematicità nel reperimento e nella selezione delle prove scientifiche dichiarata dagli organismi produttori.

Gestione/Autogestione

Quale è il parametro ottimale per la gestione della glicemia, e quali sono i target glicemici ottimali nella gestione di persone con diabete mellito tipo 2?

In tutte le LG la HbA1c (“emoglobina glicata”, o “glicosilata”) viene indicata come il parametro ottimale per il monitoraggio glicemico nelle persone con diabete mellito. Nelle maggioranze di esse la scelta delle HbA1c non viene discussa, bensì data per scontata. Solo nelle LG italiane della AMD-SID la raccomandazione di valutare il controllo glicemico mediante HbA1c viene accompagnata da un commento nel quale si sottolinea come essa sia un buon indicatore dei valori medi di glicemia dei 2-3 mesi precedenti, come dimostrato dallo studio DCCT (DCCT 1993) e dalle relative sottanalisi (Rohlfing 2002). Coerentemente con

queste evidenze, alcune LG indicano una frequenza ottimale di controllo dei valori di HbA1c da un minimo di 2 volte all'anno fino a una frequenza trimestrale nei pazienti che non raggiungono i target glicemici o che siano in procinto di variare gli schemi terapeutici (ADA, AMD-SID, Joslin).

Le raccomandazioni sulla scelta della HbA1c come parametro ottimale di monitoraggio glicemico – anche se all'interno di sistemi di *grading* differenti – vengono sempre esplicitate con forza, a fronte di livelli di prova bassi. Ciò si spiega considerando alcune caratteristiche della letteratura disponibile su questo tema. Non esistono studi di confronto diretto tra la HbA1c e altri parametri glicemici (ad esempio la glicemia) per stabilire quale sia maggiormente correlabile a indicatori di esito rilevanti, e quindi affidabile nel prevedere l'andamento della malattia. Le LG che affrontano in modo più analitico questo aspetto fanno essenzialmente riferimento ai risultati degli studi sopra citati (DCCT 1993, Rohlfing 2002), ricavati da persone affette da diabete mellito tipo 1, oppure da LG laboratoristiche della *American Association of Clinical Chemistry* (Sacks 2002). La disponibilità di dati da pochi studi senza confronti diretti tra HbA1c e altri parametri, o con dati riferibili prevalentemente a persone con diabete mellito tipo 1 (e quindi, a rigore, non trasferibili direttamente alla maggioranza dei pazienti con diabete mellito che afferiscono comunemente alle strutture sanitarie), ha probabilmente indotto alcuni gruppi di produzione delle LG ad assegnare un livello di evidenza inferiore, pur mantenendo un alto grado di forza della raccomandazione.

Quando si considerano i target glicemici ottimali nella gestione delle persone affette da diabete mellito tipo 2, la concordanza tra diverse LG viene meno. I valori di HbA1c variano infatti da <6,5% (HAS) a <7% (ICSI). La LG AACE è l'unica che, oltre alla HbA1c (valore target <=6,5%), raccomanda con una discreta forza (B, in un sistema di *grading* che va da un massimo di A ad un minimo di D) la determinazione della glicemia a digiuno (<110mg/dL) e post-prandiale (<140mg/dL), riportando in bibliografia studi che hanno indagato il ruolo della glicemia post-prandiale, indipendentemente dai valori di HbA1c, come fattore di rischio di malattia cardiovascolare. Osservando la composizione del gruppo produttore della LG AACE si nota che è composto esclusivamente da endocrinologi;

questa peculiarità può in parte spiegare una attenzione per aspetti che in altre LG prodotte da gruppi maggiormente multidisciplinari non vengono menzionati. Sorprende inoltre che a supporto del target di HbA1c indicato (<= 6,5%) venga citato uno studio (UKPDS 1995) che rispetto alla data di pubblicazione della LG è relativamente obsoleto, al quale sono seguite altre fasi con successive analisi sulla stessa coorte di pazienti. (UKPDS 1998b, UKPDS 1998c, Stratton 2000)

Analogamente a quanto osservato precedentemente riguardo alla scelta della HbA1c come parametro di monitoraggio glicemico, il target da perseguire viene sempre raccomandato con forza, mentre i livelli di prova sono variabili, suggerendo una apparente eterogeneità della letteratura scientifica disponibile. Come già osservato sopra, anche in questo caso per comprendere queste apparenti discrepanze bisogna analizzare le caratteristiche della letteratura di riferimento. I principali studi clinici disponibili che consentono di indagare le ricadute di diversi valori di HbA1c sulla prognosi del diabete sono stati disegnati per confrontare l'efficacia di diverse strategie terapeutiche (intensive o convenzionali) nel prevenire eventi micro- e macrovascolari. Nel formulare le raccomandazioni delle LG, i valori ottimali di HbA1c da perseguire nel management del diabete possono essere esclusivamente estrapolati da questi studi, nell'ambito dei quali i target glicemici non sempre sono identici, ad esempio nello studio STENO-2 (Gaede 2003) era di 6,5%, nello studio Kumamoto (Ohkubo 1995) era di 7%, mentre nello studio DCCT (DCCT 1996) l'obiettivo era di raggiungere un valore di HbA1c più vicino possibile a quello di un non diabetico (5%). Analogamente a quanto detto nel paragrafo precedente, osservando la bibliografia di riferimento delle raccomandazioni si nota che le citazioni di LG prodotte in un arco di tempo relativamente ristretto è molto variabile, il che suggerisce criteri di selezione variabili tra un panel e l'altro. Ad esempio il documento della agenzia francese HAS raccomanda un valore target di HbA1c (<6,5%) citando selettivamente lo studio UKPDS 35 (Stratton 2000) i cui risultati tuttavia suggeriscono che nella correlazione tra valori glicemici e complicanze del diabete non esiste un valore soglia di HbA1c, ed è pertanto impossibile stabilire un obiettivo terapeutico ottimale. Gli autori dello studio concludono quin-

di che bisogna cercare di raggiungere il valore di HbA1c più vicino alla normalità, compatibilmente con le caratteristiche del paziente, e tenendo presente che qualsiasi riduzione di HbA1c rappresenta un beneficio, soprattutto per i malati che alla diagnosi hanno valori molto elevati di glicemia. E' quindi verosimile che nel processo di produzione della LG della HAS le conclusioni dello studio UKPDS 35 siano state tradotte in un valore target che incorpora le prove disponibili con le opinioni del panel della LG. Anche in altre LG (ADA; AMD-SID) che citano molto più estensivamente la letteratura è verosimile che la scelta di raccomandare valori di HbA1c meno stringenti (<7%) sia il frutto di una mediazione tra i risultati degli studi e i criteri di giudizio del panel. Purtroppo queste riflessioni sono solamente inferenze, dato che in nessuna delle LG considerate viene esplicitato il percorso che ha spinto il panel a definire il valore target di HbA1c sulla base delle prove disponibili.

Si potrebbe quindi concludere che anche selezionando accuratamente le migliori LG disponibili sulla gestione del diabete non è possibile individuare un target glicemico condiviso da tutte, e questa eterogeneità potrebbe far sorgere dubbi sulla effettiva utilità delle LG come documenti di riferimento per i clinici. Non va tuttavia dimenticato che il processo di produzione delle raccomandazioni per la pratica clinica implica necessariamente il giudizio da parte di un gruppo di lavoro, ed è noto che numerosi fattori concorrono ad avere conclusioni diverse in panel diversi, anche partendo dalle stesse fonti. (Raine 2004) Diventa quindi molto importante considerare due aspetti nel processo di produzione delle LG: la trasparenza nel tradurre i risultati degli studi in raccomandazioni, soprattutto quando queste ultime – incorporando criteri di giudizio del panel – si discostano dai primi, e l'adozione di metodologie comuni durante il reperimento e la selezione della letteratura. Sulla base delle osservazioni sopra descritte, nessuno di questi due aspetti sembra al momento abbastanza considerato da parte di alcuno dei gruppi produttori di LG internazionali sul diabete.

In ogni caso i risultati degli studi citati nelle LG qui analizzate suggeriscono una forte correlazione tra valori glicemici e frequenza di eventi cardiovascolari: anche minime riduzioni della HbA1c sono associate a rilevanti riduzioni della frequenza di eventi,

soprattutto microvascolari (retinopatia e nefropatia). E' probabilmente sulla base di questo dato comune che tutte le LG forniscono un preciso target glicemico da perseguire, compatibilmente con le caratteristiche del paziente, promuovendo implicitamente il ricorso a trattamenti intensivi finalizzati al raggiungimento del target stesso.

La pubblicazione di due studi durante la stesura di questo documento rende tuttavia più complesso lo scenario relativo alla scelta del target di HbA1c. Gli studi ACCORD (2008) e ADVANCE (2008) suggeriscono infatti che un trattamento intensivo mirato a perseguire un preciso target glicemico offre benefici poco rilevanti e potrebbe produrre addirittura un aumento della mortalità almeno in alcune categorie di pazienti con diabete mellito tipo 2. Nel riquadro che segue vengono sintetizzati i metodi e i risultati dei due studi. Sicuramente tali risultati avranno ripercussioni sulle raccomandazioni riguardanti i target glicemici di LG future.

Gli studi ACCORD e ADVICE

Sebbene non si tratti di LG, gli studi ACCORD e ADVANCE pubblicati sul *New England Journal of Medicine* il 12 giugno 2008 meritano una particolare attenzione, in quanto i loro risultati potranno avere rilevanti ricadute sulle raccomandazioni che in future LG affronteranno il problema dei target glicemici nel paziente con diabete tipo 2.

Studio ACCORD

Lo studio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) (ACCORD 2008) è un RCT in aperto finanziato dal *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI), che ha incluso 10.251 pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 affetti da malattia cardiovascolare o portatori di altri fattori di rischio cardiovascolare, oltre al diabete.

Obiettivo - Valutare se una terapia intensiva mirata a raggiungere valori normali (<6.0%) di emoglobina glicosilata (HbA1c) avrebbe ridotto la frequenza di eventi cardiovascolari rispetto a una terapia standard, mirata a ottenere valori meno stringenti di HbA1c.

Disegno - Sono stati inclusi pazienti (*vedi tabella 1*) affetti da diabete mellito tipo 2, con una HbA1c di almeno 7,5%, di età compresa tra 40 e 79 anni affetti da malattia cardiovascolare, oppure di età compresa tra 55 e 79 anni con altri fattori di rischio per malattia cardiovascolare (evidenza anatomica di aterosclerosi, albuminuria, ipertrofia ventricolare sinistra, o almeno altri due fattori di rischio). Mediante un doppio

schema fattoriale 2x2, 4.733 pazienti sono stati randomizzati a una terapia anti-ipertensiva intensiva (target pressorio sistolico <120 mmHg) o standard (target pressorio sistolico <140 mmHg), mentre altri 5.518 pazienti in terapia ipocolesterolemizzante con una statina sono stati randomizzati a ricevere una terapia ipolipemizzante con fenofibrato o placebo. La pubblicazione a cui si fa qui riferimento presenta i risultati principali relativi alla terapia ipoglicemizzante.

Outcomes - L'indicatore di esito primario composto era il verificarsi di un primo infarto miocardico o ictus non fatali, oppure il decesso per causa cardiovascolare. La morte da qualsiasi causa era uno degli indicatori di esito secondari.

Interventi - I pazienti inclusi venivano randomizzati a ricevere un regime terapeutico intensivo, mirato a ottenere valori normali di HbA1c (<6,0%), oppure a ricevere un regime terapeutico convenzionale, mirato a ottenere valori di HbA1c compresi tra 7,0% e 9,0%. Il protocollo non prevedeva restrizioni sulla scelta dei farmaci ipoglicemizzanti da utilizzare per raggiungere i target glicemici prestabiliti.

Risultati (vedi tabella 2) - L'8 gennaio 2008, dopo aver reclutato 10.251 pazienti (terapia intensiva N=5128, terapia convenzionale N=5123) seguiti per un follow up medio di 3,5 anni, il *Data and Safety Monitoring Committee* ha deciso di interrompere prematuramente lo studio in quanto l'eccesso di mortalità da qualsiasi causa registrato nel gruppo sottoposto a terapia intensiva rispetto al gruppo con terapia convenzionale superava ogni possibile beneficio: ogni 95 pazienti trattati per 3,5 anni con terapia intensiva si osservava un decesso in più rispetto ai pazienti trattati con terapia standard.

Le principali caratteristiche dei pazienti inclusi mostrano un buon bilanciamento tra i due gruppi (vedi tabella 1). Il 35% dei pazienti inclusi avevano una anamnesi positiva per eventi cardiovascolari. Il valore medio di HbA1c all'ingresso era di 8,1%.

L'incremento di mortalità da qualsiasi causa nel gruppo sottoposto a terapia intensiva (incremento assoluto di rischio: 1,0%; hazard ratio 1,22; IC 95% 1,01-1,46; P=0,04) si associava a un incremento di rischio di morte per causa cardiovascolare (incremento assoluto di rischio: 0,8%; hazard ratio 1,35; IC 95% 1,04-1,76; P=0,02), mentre non era associato a differenze statisticamente significative rispetto all'outcome primario (terapia convenzionale N=371 eventi, terapia intensiva N=352 eventi; hazard ratio 0,9; IC 95% 0,78-1,04).

I target glicemici medi raggiunti dopo soli 4 mesi di trattamento erano di 6,7% nel gruppo in trattamento intensivo e 7,5% in quello sottoposto a trattamento convenzionale, mentre a 1 anno dall'inizio dello studio essi erano rispettivamente

Tabella 1. Studio ACCORD: caratteristiche principali dei pazienti al baseline

	Terapia intensiva	Terapia standard
Pazienti (n.)	5128	5123
Età (anni)	62,2 (+/-6,8)	62,2 (+/-6,8)
Sesso femminile (%)	38,7	38,4
Durata media del diabete (anni)	10	10
Precedente evento cardiovascolare (%)	35,6	34,8
Precedente scompenso cardiaco (%)	4,9	4,8
HbA1c (%) media	8,3 (+/- 1,1)	8,3 (+/- 1,1)
BMI	32,2 (+/-5,5)	32,2 (+/-5,5)
Fumatore (%)	14,3	13,7

di 6,4% e 7,5%.

Gli ipoglicemizzanti orali maggiormente utilizzati tra i pazienti sottoposti a terapia intensiva erano rappresentati da metformina (94,7%) e tiazolidinedioni (91,7%), mentre tra quelli sottoposti a terapia standard erano metformina (86,9%) e secretagoghi (73,8%).

Le analisi per sottogruppi mostrano che la terapia intensiva si associa a una minore frequenza dell'outcome primario nei pazienti che alla baseline non avevano avuto precedenti eventi cardiovascolari e quelli con valori di HbA1c <=8,0%, mentre la mortalità per qualsiasi causa rimane più frequente nel gruppo sottoposto a terapia intensiva in tutti i sottogruppi considerati.

Studio ADVANCE

Lo studio ADVANCE (*Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation*) (ADVANCE 2008) è un RCT in aperto finanziato dalla casa farmaceutica *Servier* (fornitrice dei farmaci sperimentati gliclazide e della combinazione fissa di perindopril e indapamide) e dal *National Health and Medical Research Council of Australia*. Gli autori dichiarano la totale indipendenza da entrambi gli sponsor nella stesura del protocollo, la conduzione dello studio, l'analisi e l'interpretazione dei dati. Nello studio sono stati inclusi 11.140 pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 e da malattia macrovascolare o microvascolare o presenza di altro fattore di rischio vascolare.

Obiettivo - Valutare se una terapia intensiva mirata a raggiungere valori normali (<6.5%) di emoglobina glicosilata (HbA1c) avrebbe ridotto la

Tabella 2. Studio ACCORD: sintesi dei risultati

	Terapia intensiva N(%)	Terapia standard N(%)	Differenza assoluta del rischio (*)
Pazienti (n.)	5128	5123	
Outcomes			
Outcome primario	352 (6,9)	371 (7,2)	NS
Morte per qualsiasi causa	257 (5,0)	203 (4,0%)	+ 1,0% §
Morte per causa cardiovascolare	135 (2,6)	94 (1,8)	+ 0,8% §
IMA non fatale	186 (3,6)	235 (4,6)	-1,0% §
Ictus non fatale	67 (1,3)	61 (1,2)	NS
Scopenso cardiaco congestizio (fatale o non fatale)	152 (3,0)	124 (2,4)	NS
Effetti avversi			
Ipoglicemia con necessità di assistenza medica	538 (10,5)	179 (3,5)	+7,0% §
Ipoglicemia con necessità di assistenza	830 (16,2)	261 (5,1)	+11,1% §
Qualsiasi effetto avverso non- ipoglicemico	113 (2,2)	82 (1,6)	+0,6% §
Ritenzione idrica	3541/5053 (70,1)	3378/5054 (66,8)	+3,3 §
Farmaci utilizzati			
Metformina	4856 (94,7)	4452 (86,9)	
Secretagoghi	4443 (86,6)	3779 (73,8)	
Tiazolidinedioni	4702 (91,7)	2986 (58,3)	
Inibitori alfa-glucosidasi	1191 (23,2)	263 (5,1)	
Incretine	911 (17,8)	251 (4,9)	
Insulina	3965 (77,3)	2837 (55,4)	
(*) I numeri positivi indicano un maggior rischio associato a terapia intensiva, quelli negativi indicano un maggior rischio associato a terapia standard			
(§) Differenza statisticamente significativa (p<0.05)			
NS: differenza statisticamente non significativa			

frequenza di eventi vascolari maggiori rispetto a una terapia standard, mirata a ottenere valori meno stringenti di HbA1c.

Disegno – Sono stati inclusi pazienti (vedi tabella 3) affetti da diabete mellito tipo 2, di età uguale o superiore a 55 anni e affetti da malattia macrovascolare o microvascolare o presenza di altro fattore di rischio vascolare. Non è stato posto come criterio alcun limite del valore di HbA1c. Mediante uno schema fattoriale 2x2, 5.571 pazienti sono stati randomizzati a uno schema intensivo di controllo dell'HbA1c (<6.5%) mentre altri 5569 pazienti sono stati randomizzati ad uno schema standard meno intensivo. L'altro intervento testato era la combinazione fissa di perindopril e indapamide contro placebo. La

pubblicazione a cui si fa qui riferimento presenta i risultati relativi alla terapia ipoglicemizzante.

Outcomes - L'indicatore di esito primario composito era il verificarsi di un qualsiasi evento macro (infarto miocardico o ictus non fatali, oppure decesso per causa cardiovascolare) o microvascolare (nefropatia o retinopatia). La morte da qualsiasi causa era uno degli indicatori di esito secondari.

Interventi – I pazienti inclusi venivano randomizzati a ricevere un regime terapeutico intensivo, mirato a ottenere valori di HbA1c <6,5% attraverso la somministrazione della sulfonilurea gliclazide a rilascio modificato, ed eventualmen-

te attraverso aggiunta di metformina, tiazolidinedioni, acarbose o insulina, con la preclusione di altre sulfoniluree, oppure a ricevere un regime terapeutico convenzionale (“definito sulla base delle linee guida locali”) con qualsiasi farmaco ipoglicemizzante ad eccezione della sola gliclazide.

Risultati (vedi tabella 4) – Dopo tre anni di follow up, essendosi osservato un tasso complessivo di eventi inferiore a quello atteso, è stato programmato un allungamento dello studio di 18 mesi; pertanto, il follow up mediano per paziente è risultato di 5 anni.

Le principali caratteristiche dei pazienti inclusi mostrano un buon bilanciamento tra i due gruppi all’arruolamento. Il 32% dei pazienti aveva una anamnesi positiva per eventi macrovascolari ed il 10% per eventi microvascolari. Il valore medio di HbA1c all’ingresso era di 7,5%.

I target medi di HbA1c raggiunti al termine del follow up erano di 6,5% nel gruppo in trattamento intensivo e 7,3% in quello sottoposto a trattamento convenzionale. A 5 anni, il trattamento intensivo era associato a una riduzione dell’incidenza dell’outcome primario (hazard ratio (HR) 0,90, IC95% 0,82-0,98, pari ad un NNT di 52, IC95% 30-213). L’analisi riguardante gli outcome secondari ha mostrato che la riduzione del rischio era dovuta principalmente alla riduzione degli eventi microvascolari (HR 0,86, IC95% 0,77-0,97), ed in particolare degli eventi legati alla comparsa o peggioramento della nefropatia (HR 0,79, IC95% 0,66-0,93). La riduzione di eventi macrovascolari non è risultata statisticamente significativa (HR 0,94, IC95% 0,84-1,06) così come la morte per qualsiasi causa (HR 0,93, IC95% 0,83-1,06).

L’ipoglicemia grave, unico evento avverso riportato nel testo, è risultata maggiore nel gruppo in terapia intensiva (HR 1,86, IC95% 1,42-2,40). Le analisi per sottogruppi non mostra risultati eterogenei rispetto all’outcome primario.

Che cosa si sapeva già sull’argomento

- Nelle persone affette da diabete mellito tipo 2 i livelli di HbA1c sono direttamente associati a indicatori di esito clinici.
- Nella correlazione tra valori glicemici e complicanze del diabete non esiste un valore soglia di HbA1c, ma bisogna cercare di raggiungere il valore più vicino alla normalità, compatibilmente con le caratteristiche del paziente, tenendo presente che qualsiasi riduzione di HbA1c rappresenta un beneficio, soprattutto per i malati che alla diagnosi hanno valori glicemici molto elevati.
- Una strategia terapeutica intensiva riduce la frequenza di eventi microvascolari nelle persone affette da diabete mellito tipo 2, rispetto a una strategia terapeutica standard.

Che cosa aggiunge lo studio ACCORD

In una popolazione di pazienti affetti da diabete

Tabella 3. Studio ADVANCE: caratteristiche principali dei pazienti al baseline

	Terapia intensiva	Terapia standard
Pazienti (n.)	5571	5569
Età (anni)	66 (+/-6)	66 (+/-6)
Sesso femminile (%)	42,6	42,3
Durata media del diabete (anni)	8	8
Precedente malattia macrovascolare (%)	32,2	32,3
Precedente malattia microvascolare (%)	10,3	10,5
HbA1c (%) media	7,5 (+/- 1,6)	7,5 (+/- 1,5)
BMI	28 (+/-5)	28 (+/-5,5)
Fumatore (%)	14,2	13,6
Terapia con ASA (%)	44,2	43,7
Terapia con statine (%)	27,9	28,6
Terapia per ipertensione arteriosa (%)	75,1	75,1

mellito tipo 2 con fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi, un regime terapeutico intensivo mirato a raggiungere rapidamente valori normali di HbA1c mediante strategie terapeutiche con ampio utilizzo di tiazolidinedioni può portare a un aumento della mortalità globale e da cause cardiovascolari.

Che cosa aggiunge lo studio ADVANCE

In una popolazione di pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 con fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi, un regime terapeutico intensivo mirato a raggiungere un valore di 6,5% di HbA1c mediante una strategia terapeutica basata sull’utilizzo di gliclazide può ridurre l’incidenza cumulativa di eventi micro- e macrovascolari.

COMMENTO

Gli studi ACCORD e ADVANCE hanno entrambi testato l’ipotesi che specifiche strategie terapeutiche poli-farmacologiche mirate a raggiungere uno stretto controllo dei valori glicemici possono produrre un miglioramento degli esiti nelle persone affette da diabete mellito tipo 2. I risultati dei due studi, che hanno utilizzato approcci terapeutici diversi, suggeriscono invece che a un controllo rigoroso della glicemia non si associa una riduzione degli esiti macrovascolari.

Lo studio ADVANCE, co-sponsorizzato da

Tabella 4. Studio ADVANCE: sintesi dei risultati

	Terapia intensiva N(%)	Terapia standard N(%)	Differenza assoluta del rischio (*)
Pazienti (n.)	5571	5569	
Outcomes			
Outcome primario	1009 (18,1)	1116 (20,0)	- 1,9% §
Eventi macrovascolari	557 (10,0)	590 (10,6)	NS
Morte per causa cardiovascolare	253 (4,5)	289 (5,2)	NS
IMA non fatale	153 (2,7)	156 (2,8)	NS
Ictus non fatale	214 (3,8)	209 (3,8)	NS
Eventi microvascolari	526 (9,4)	605 (10,9)	-1,5% §
Nefropatia	230 (4,1)	292 (5,2)	-1,1% §
Retinopatia	332 (6,0)	349 (6,3)	NS
Morte per qualsiasi causa	498 (8,9)	533 (9,6)	NS
Effetti avversi			
Grave ipoglicemia	150 (2,7)	81 (1,5)	+ 1,2 % §
Farmaci utilizzati			
Gliclazide	4209 (90,5)	80 (1,6)	
Altra sulfonilurea	89 (1,9)	2606 (57,1)	
Glinide	58 (1,2)	127 (2,8)	
Metformina	3455 (73,8)	3057 (67,0)	
Tiazolidinedioni	788 (16,8)	495 (10,9)	
Inibitori alfa-glucosidasi	891 (19,1)	576 (12,6)	
Insulina	1953 (40,5)	1142 (21,1)	

(*) I numeri positivi indicano un maggior rischio associato a terapia intensiva, quelli negativi indicano un maggior rischio associato a terapia standard

(§) Differenza statisticamente significativa ($p < 0.05$)

una azienda produttrice di ipoglicemizzanti orali e da un ente governativo australiano, ha mostrato che una strategia terapeutica basata sull'uso della sulfonilurea gliclazide può ridurre la compromissione della funzionalità renale, ma espone a un maggior rischio di episodi ipoglicemici. Lo studio ACCORD, sponsorizzato con fondi governativi USA, non prevedeva limitazioni nella scelta del farmaco da usare, ed è stato prematuramente interrotto da parte del *Data and Safety Monitoring Committee* a causa di un aumento della mortalità globale osservato nel gruppo sottoposto a trattamento intensivo. Gli studi presentano marcate differenze nella tipologia di pazienti reclutati, e soprattutto nel tipo di approccio terapeutico adottato: lo studio ADVANCE ha reclu-

tato pazienti globalmente più anziani rispetto all'ACCORD (66 vs. 62 anni), ma con una durata di malattia inferiore (8 vs. 10 anni), con un BMI medio inferiore (28 vs. 32,2) e con valori medi di HbA1c alla *baseline* inferiori (7,5% vs. 8,3%). La strategia terapeutica adottata nel braccio intensivo dell'ADVANCE prevedeva necessariamente l'uso di gliclazide, alla quale sono stati associati prevalentemente metformina (73,8% dei pazienti) e insulina (40,5% dei pazienti). Nello studio ACCORD, che non prevedeva limitazioni nei farmaci per il controllo della glicemia, si nota un utilizzo globalmente più massiccio di farmaci (probabilmente in relazione ai valori mediamente peggiori di alcuni parametri alla *baseline*, in primo luogo HbA1c e BMI), e un maggior utilizzo

in entrambi i bracci di metformina (94,7% terapia intensiva e 86,9% terapia standard) mentre i tiazolidinedioni sono stati usati nella quasi totalità dei pazienti del braccio terapia intensiva (91,7%) e nel 58,3% dei pazienti del braccio terapia standard. Questi aspetti vanno soppesati con attenzione quando si consideri la trasferibilità e la generalizzabilità dei risultati dei due studi alla pratica clinica reale. Non ostante le differenze sopra descritte, entrambi gli studi sembrano suggerire un dato comune: l'effetto di una strategia terapeutica su un fattore di rischio (in questo caso il livello di HbA1c), può non essere predittivo dell'effetto sugli esiti clinici del paziente. Queste conclusioni sembrano indicare che le raccomandazioni delle LG non si dovrebbero concentrare solamente su un livello target di HbA1c a cui mirare, ma dovrebbero includere anche la strategia terapeutica utilizzata per raggiungerlo. In altre parole, durante la produzione di LG la valutazione delle prove da cui ricavare le raccomandazioni dovrà privilegiare studi che stabiliscano – al di là del target glicemico raggiunto – l'associazione tra una specifica strategia terapeutica e la frequenza degli esiti clinici nei pazienti, incorporando anche la valutazione ponderata di benefici e rischi di diverse opzioni terapeutiche. Ciò implica una accurata considerazione di vantaggi e rischi della strategia terapeutica in relazione alle caratteristiche del singolo paziente, in quanto il messaggio comune che questi due studi forniscono è l'inefficacia di un atteggiamento terapeutico aggressivo nel ridurre la frequenza di eventi cardiovascolari nell'arco di 3,5-5 anni, quanto meno per pazienti ad alto rischio cardiovascolare, come quelli inclusi negli studi ACCORD e ADVANCE.

Gestione/Autogestione: in sintesi

Tutte le linee guida analizzate indicano la HbA1c come il parametro ottimale per il monitoraggio glicemico delle persone con diabete mellito, riportando valori glicemici target tra 6,5% e 7%. Tali divergenze potrebbero essere determinate da disomogeneità nel metodo seguito per reperire, selezionare e includere gli studi durante il processo di produzione, e da una eterogeneità nelle modalità interpretative delle prove da parte di panel diversi. Basandosi sui risultati di studi di alta qualità metodologica tutte le linee guida qui considerate suggeriscono che pic-

cole variazioni dei target glicemici possono determinare ricadute rilevanti sulla salute delle persone con diabete mellito, indicando implicitamente l'opportunità di adottare le strategie terapeutiche che consentono la maggiore riduzione dei valori glicemici, compatibilmente con la situazione specifica di ciascun paziente. Gli studi ACCORD e ADVANCE recentemente pubblicati gettano qualche dubbio sul bilancio benefici-rischi di un management aggressivo del diabete, specie in pazienti con un alto rischio cardiovascolare. E' possibile che questi risultati abbiano importanti ricadute sulle indicazioni di future linee guida riguardo agli obiettivi glicemici da perseguire durante il management del diabete mellito tipo 2.



Terapia

Quali sono gli elementi essenziali della terapia medica nutrizionale nel paziente diabetico?

Tre delle LG considerate (AACE, ADA, AMD-SID) riportano raccomandazioni specifiche riguardo alla terapia medica nutrizionale nelle persone con diabete mellito tipo 2. Il grado di concordanza su questo argomento è elevato, soprattutto per quanto concerne l'importanza di una terapia nutrizionale e alcuni suoi aspetti generali (non vi è la necessità di una "dieta" in senso generale né di utilizzare alimenti "dietetici" per i pazienti con diabete mellito, quanto piuttosto di indicazioni personalizzate sul regime alimentare, preferibilmente da personale abilitato ed esperto).

La LG della AMD-SID è quella che riporta le raccomandazioni più particolareggiate su aspetti specifici della terapia nutrizionale, che comunque ricalcano sostanzialmente le indicazioni della LG ADA, raccomandando una adeguata attività fisica, un calo ponderale nelle persone in sovrappeso o obese e una attenzione alle proporzioni dei componenti nutrizionali della alimentazione rispetto all'apporto calorico complessivo. A questo proposito esiste sostanziale concordanza tra le 3 LG riguardo alla proporzioni di carboidrati (tra il 45% e il 60-65% dell'apporto calorico complessivo), di grassi totali (<30%), di grassi saturi (<10%, e <7% se il colesterolo LDL è >100 mg/dL), di colesterolo (<300 mg/die), con indicazioni a minimizzare o se possibile eliminare l'apporto di trans-grassi. Anche sul consumo di alcool vi è concordanza (1 bicchiere al dì per le donne, 2 bicchieri al dì per gli

uomini). Le LG ADA e italiane citano i dolcificanti non nutritivi, suggerendone con forza (grado A) un consumo limitato. Le LG AACE forniscono raccomandazioni dettagliate di grado A riguardo alle restrizioni di sodio, potassio, fosfati e proteine nei pazienti con insufficienza renale cronica. L'unico aspetto di questo capitolo su cui si riscontra una discordanza riguarda l'utilizzo di antiossidanti (vitamina E, C e carotene), che viene fortemente sconsigliato (grado A) dalle LG ADA e non raccomandato da AMD-SID (grado D), per assenza di prove di efficacia e sicurezza a lungo termine. Le LG AACE invece ne raccomandano l'utilizzo, sebbene con forza ridotta (D) nei pazienti portatori di ulcere non cicatrizzabili. Non vengono riportate referenze a supporto di questa raccomandazione, e – poiché il grado D è il più basso nella scala adottata dalla AACE per esprimere la forza delle raccomandazioni – vi è da supporre che questa affermazione sia stata formulata esclusivamente sulla base delle opinioni dei membri del panel.

Con quale farmaco è appropriato iniziare la terapia farmacologica ipoglicemizzante?

L'attenzione dedicata alla terapia farmacologica del diabete mellito da parte dei panel delle LG qui considerate è variabile: da raccomandazioni molto generali (ADA) a raccomandazioni circostanziate su specifiche classi di farmaci (Joslin). La LG ADA - maggiormente orientata ad aspetti organizzativi e gestionali delle persone affette da diabete – non dedica che una raccomandazione di grado C, e quindi debole, agli aspetti legati alla terapia farmacologica del diabete, dichiarando che metformina e tiazolidinedioni sono controindicati nello scompenso cardiaco congestizio, senza citare fonti bibliografiche a supporto. Tre delle restanti LG citano la metformina come farmaco di prima scelta con cui iniziare un trattamento farmacologico (AMD-SID, HAS, ICSI), mentre le altre due (AACE, Joslin) raccomandano più genericamente di monitorare il paziente in terapia farmacologica, aggiustando ed eventualmente intensificando la terapia farmacologica se i target glicemici non vengono raggiunti. La LG AACE non indica un farmaco di prima scelta e nemmeno fornisce indicazioni sull'opportunità di iniziare con una mono- o una politerapia, riportando tabelle sinottiche con le principali caratteristiche dei farmaci disponibili, e con elenchi di possibili opzioni terapeutiche, riguardo alle quali viene sottolineato il fatto

che non esiste un ordine di preferenza. A fronte di questa genericità nelle raccomandazioni terapeutiche si riscontra la presenza di una abbondante bibliografia sulle diverse sostanze disponibili per il trattamento del diabete. Raccomandazioni più circostanziate vengono formulate su quando è indicato considerare ($HbA1c >8\%$ e iperglicemia sintomatica, glicemia a digiuno elevata o variazioni abnormi della glicemia post-prandiale) o addirittura iniziare ($HbA1c >10\%$) una terapia insulinica. In questa importante scelta terapeutica le LG AACE sono le uniche a dare risalto all'andamento della glicemia post-prandiale, probabilmente per i motivi già discussi nella sezione diagnostica, riguardanti la composizione mono-specialistica del panel, che ha portato a valorizzare particolarmente questo parametro.

Le LG AMD-SID, HAS e ICSI raccomandano esplicitamente la metformina come farmaco di prima scelta, facendo riferimento per lo più ai risultati degli unici studi sinora disponibili sull'efficacia di un ipoglicemizzante orale su end point clinici rilevanti a lungo termine. Gli studi UKPDS hanno infatti mostrato che la metformina è efficace nel ridurre a lungo termine la mortalità globale (riduzione assoluta del rischio 7% vs trattamento non intensivo) e la frequenza di eventi vascolari (riduzione assoluta del rischio 6% per infarto miocardico vs trattamento non intensivo) (Turner 1999, UKPDS 1998c). Anche le LG AMD-SID raccomandano la metformina come prima scelta, suggerendone l'utilizzo preferenziale nei pazienti sovrappeso ($BMI >25\text{kg/mq}$). Un aspetto non chiaro relativo al *grading* utilizzato nella LG AMD-SID per questa raccomandazione, sta nel fatto che, pur essendo supportata da un livello di prova I (giustificato dalla abbondante letteratura precedentemente citata), è di grado B in un sistema di *grading* che va da A (raccomandazione forte) ad E (intervento sconsigliato). Purtroppo sulle ragioni di questo atteggiamento "prudente" del panel possono essere fatte solo delle ipotesi, in quanto la metodologia adottata per questa LG non prevedeva una esplicitazione del percorso seguito nella formulazione delle raccomandazioni. Altre due LG (HAS, ICSI) raccomandano la metformina come farmaco di prima scelta, indipendentemente dal peso del paziente, citando come fonte varie pubblicazioni relative agli studi UKPDS.

Tutte le LG sono concordi nel raccomanda-

re il ricorso a un secondo o a un terzo farmaco in caso di scarso controllo glicemico dopo terapia medica nutrizionale e monoterapia farmacologica, senza però fornire indicazioni specifiche su quali farmaci usare, e ponendo sullo stesso piano tutti gli ipoglicemizzanti orali. Su questo aspetto anche il *grading* dei vari documenti sembra concorde, con raccomandazioni ovunque forti (grado A). Due LG (AACE, AMD-SID) citano referenze molto diverse a supporto di questa raccomandazione, tra le quali, nella LG AACE, figurano materiali informativi delle industrie produttrici dei farmaci, peraltro non valutate in relazione al livello di prova. Nella LG Joslin non viene suggerito un farmaco di prima scelta, ma si raccomanda di iniziare subito una terapia combinata con 2 farmaci in casi particolari (iperglicemia marcata, o inefficacia delle terapie non farmacologiche a mantenere la HbA1c <8%), senza però indicare molecole specifiche, e senza graduare la raccomandazione. Successivamente vengono elencate alcune possibili associazioni tra ipoglicemizzanti orali “basate su risultati di studi clinici”, senza tuttavia fornire referenze a tali studi. Questa eterogeneità nelle referenze citate, particolarmente evidente sui temi più controversi e ricchi di incertezza, come la scelta della molecola di associazione in un paziente già in terapia con ipoglicemizzanti orali, sta a indicare la mancanza di una uniformità metodologica tra i panel produttori di LG.

Terapia: in sintesi

Le linee guida qui considerate concordano nel raccomandare una adeguata terapia medica nutrizionale fondata su alcuni elementi cardine (evitare l'utilizzo di alimenti “dietetici”, adottare una dieta variata, con proporzioni definite dei diversi componenti alimentari, necessità di adattare il regime alimentare alle esigenze del singolo paziente e di associare alla terapia medica nutrizionale un corretto stile di vita).

Le indicazioni sull'utilizzo di farmaci non sono invece univoche, nemmeno nel caso di molecole come la metformina per le quali sono disponibili evidenze consolidate da studi a lungo termine su grandi casistiche. La raccomandazione su quale farmaco utilizzare in prima scelta viene formulata solo da alcuni documenti, mentre altri considerano come equivalenti tutti gli ipoglicemizzanti orali. I sistemi di grading utilizzati nel-

le linee guida sono molto eterogenei e il percorso seguito dal panel per formulare le raccomandazioni a partire dalle evidenze della letteratura non viene mai descritto. Ciò non consente di discriminare quale sia stato, nelle singole raccomandazioni, il peso relativo delle prove e del giudizio del panel stesso. Questa carenza rende impossibile la interpretazione di differenze rilevanti tra quanto raccomandato da diverse linee guida riguardo a scelte clinicamente importanti, come la scelta preferenziale di un ipoglicemizzante orale. La disomogeneità metodologica nella selezione degli studi e nelle incorporazione delle prove nelle raccomandazioni rischia di compromettere l'utilità delle linee guida come strumento per la pratica clinica.



RINGRAZIAMENTI

Un particolare ringraziamento va al dott. Alberto De Micheli, della Associazione Medici Diabetologi per il prezioso aiuto nella revisione del presente documento.

BIBLIOGRAFIA

- AACE 2003 - American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical use of dietary supplements and nutraceuticals. *Endocr Pract.* 2003;9:417-470.
- ACCORD 2008 - The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59
- ACTOplus 2005 - ACTOplus met (pioglitazone hydrochloride and metformin hydrochloride) (package insert). Takeda Pharmaceuticals North America, Inc; 2005.
- ADA 1997 - American Diabetes Association. 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* 1997;20:1183-97.
- ADA 2001 - American Diabetes Association: Postprandial blood glucose (Consensus Statement). *Diabetes Care* 2001;24:775-778.
- ADA 2003a - Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, The. Report of the expert committee on diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1):S5- S20
- ADA 2003b - American Diabetes Association. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26: 3160-67.
- ADA 2003c - American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1):S33-S50.
- ADA 2003d - American Heart Association and American Diabetes Association, Thiazolidinedione use, fluid reten-

- tion, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003;108:2941-8.
- ADA 2006a - American Diabetes Association. Standards of Medical care. *Diabetes Care* 2006;29(suppl 1):S4-S42.
 - ADA 2006b - American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29(suppl 1):S43-S48.
 - ADA 2006c - American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes—2006. A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29:2140-57.
 - ADA 2008 - American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes—2008. *Diabetes Care*. 2008;31 (Suppl. 1):S61–S78
 - ADVANCE 2008 - The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
 - ANAES 2003 - Principes du dépistage du diabète de type 2 ANAES Février 2003
 - Anderson 1997 - Anderson JH Jr, Brunelle RL, Keohane P, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Arch Intern Med* 1997;157:1249-55.
 - Anderson 2004 - Anderson JW, Randles KM, Kendall CW, Jenkins DJ. Carbohydrate and fiber recommendations for individuals with diabetes: a quantitative assessment and meta-analysis of the evidence. *J Am Coll Nutr* 2004;23:5-17.
 - Appel 1997 - Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N: A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117–1124,
 - Aronoff 2000 - Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. The Pioglitazone 001 Study Group. *Diabetes Care* 2000;23:1605-1611.
 - Aschner 2006 - Aschner P, Kipnes MS, Luncelford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE (the Sitagliptin Study O21 Group). Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2632-2637.
 - Avandamet 2005 - Avandamet (rosiglitazone maleate and metformin hydrochloride) (package insert). GlaxoSmithKline;2005.
 - Avandaryl 2005 - Avandaryl (rosiglitazone maleate and glimepiride) (package insert). GlaxoSmithKline; 2005.
 - Bantle 2006 - Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes--2006: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29:2140-2157
 - Becker 2005 - Becker RH, Frick AD, Burger F, Potgieter JH, Scholtz H. Insulin glulisine, a new rapid-acting insulin analogue, displays a rapid time-action profile in obese non-diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113:435-43
 - Bell 2002 - Bell DS, Ovalle F. Long-term efficacy of triple oral therapy for type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2002;8:271-275
 - Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, Glümer C, Carstensen B, Ramachandran A, Dong Y, Gao W. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia*. 2004 Aug;47(8):1396-402
 - Campbell 1995 - Campbell IW and Howlett HCS. Worldwide experience of metformin as an effective glucose lowering agent: a meta-analysis. *Diabetes Metab Rev* 1995;11(suppl 1):S57-S62
 - Campbell 1996 - Campbell RK, Campbell LK, White JR. Insulin lispro: its role in the treatment of diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 1996;30:1263-71
 - Campbell 1998 - Campbell RK, Glimepiride: role of a new sulfonylurea in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 1998;32:1044-52
 - Cavalot 2006 - Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:813-819
 - Chan 1999 - Chan NN, Brain HP, Feher MD, Metformin-associated lactic acidosis: a rare or very rare clinical entity? *Diabet Med* 1999;16: 273-81
 - Chiquette 2004 - Chiquette E, Ramirez G, Defronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2004;164:2097-104
 - Czoski-Murray 2004 - Czoski-Murray C, Warren E, Chilcott J, Beverley C, Psyllaki MA, Cowan J. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pioglitazone and rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004; 8:1-91
 - Davey Smith 2005 - Davey Smith G, Bracha Y, Svendsen KH, Neaton JD, Haffner SM, Kuller LH (Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group). Incidence of type 2 diabetes in the randomized multiple risk factor intervention trial. *Ann Intern Med* 2005;142:313-322
 - DCCT 1993 - DCCT: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-86
 - DCCT 1996 - Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1996;45:1289-98
 - DCCT-EDIC 2000 - DCCT-EDIC: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:381-9
 - DECODE 2001 - DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardio-vascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-405
 - DECODE 2003 - DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for

diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003;26:688-96

- DeFronzo 1995 - DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:541-549
- Derosa 2003 - Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Crescenzi G, Fogari R. Comparison between repaglinide and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus: a one-year, randomized, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors. *Clin Ther* 2003;25:472-84
- Doucet 2003 - Doucet J Use of antidiabetic drugs in elderly patients. *Diabetes Metab* 2005;31:5S98-5S104
- Einhorn 2000 - Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther* 2000;22:1395-1409
- Englyst 2005 - Englyst KN, Englyst HN. Carbohydrate bioavailability. *Br J Nutr* 2005;94:1-11
- EUGMS 2001-2004 - European Union Geriatric Medicine Society, International Academy Nutrition and Aging. European working party for older people 2001-2004. Clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. <http://www.eugms.org/doc>
- Forouhi 2006 - Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, Dekker J, Glumer C, Qiao Q, Spijkerman A, Stolk R, Tabac A and Wareham NJ. On Behalf of EDEG. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose. A position statement by the European Diabetes Epidemiology Group (EDEG). *Diabetologia* 2006;49:822-27
- Fischer 1998 - Fischer S, Hanefeld M, Spengler M, Boehme K, Temelkova-Kurktschiev T. European study on dose-response relationship of acarbose as a first-line drug in non-insulin-dependent diabetes mellitus: efficacy and safety of low and high doses. *Acta Diabetol* 1998;35:34-40
- Fonseca 2000 - Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial (erratum in *JAMA*. 2000;284:1384). *JAMA* 2000;283:1695-1702
- Foster 2003 - Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, Szapary PO, Rader DJ, Edman JS, Klein S: A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003;348:2082-90
- Franz 2002 - Franz MJ, Banale JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M. Evidence-based nutrition principles and Recommendations for the treatment and Prevention of diabetes and related Complications. *Diabetes Care* 2002;25:148-98
- Frayn 2001 - Frayn KN. Effects of fat on carbohydrate absorption: more is not necessarily better. *Br J Nutr* 2001;86:1-2.
- Gaede 1999 - Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-22
- Gaede 2003 - Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93
- Garber 1997 - Garber AJ, Theodore D, Goodman A, Mills DJ, and Rohlf JL. Efficacy of metformin in Type II diabetes: results of a doubleblind, placebo-controlled, dose response trial. *Am J Med* 1997;103:491-497
- Gardner 2007 - Gardner C, Kiazand A, Alhassan S, Soowon K, Stafford R, Balise R, Kraemer H, and King A: Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women. *JAMA* 2007 ;297:969-77
- Garg 2005 - Garg A, Bantle JP, Henry RR, et al. Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA*. 1994;271:1421-1428. (LOE 2) 6. Gillen LJ, Tapsell LC, Patch CS, Owen A, Batterham M. Structured dietary advice incorporating walnuts achieves optimal fat and energy balance in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc* 2005;105:1087-96
- Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lermmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-3167
- Gillen 2005 - Gillen LJ, Tapsell LC, Patch CS, Owen A, Batterham M. Structured dietary advice incorporating walnuts achieves optimal fat and energy balance in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc* 2005;105:1087-1096
- Glucovance 2004 - Glucovance (glyburide and metformin HCl) (package insert). Bristol-Myers Squibb Company; 2004
- Gruppo di Studio Diabete e Nutrizione 2007 - Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica, Associazione Medici Diabetologi, Gruppo di Studio Diabete e Nutrizione. Raccomandazioni per la Terapia Medica Nutrizionale del Diabete Mellito. http://www.thesaurus-amd.it/pdf/Roche-ADIAMD_libretto.pdf (visitato il 14/03/2007)
- Haak 2005 - Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:56-64
- Hanefeld 1991 - Hanefeld M, Fischer S, Schulze J, et al. Therapeutic potentials of acarbose as first-line drug in NIDDM insufficiently treated with diet alone. *Diabetes Care* 1991;14:732-737
- Hanefeld 1999 - Hanefeld M, Koehler C, Schaper F, Fuecker K, Henkel E, Temelkova-Kurktschiev T. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis* 1999;144:229-235
- Hanefeld 2000 - Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C. Rapid and shortacting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care* 2000;23:202-7
- Hermann 1994 - Hermann LS, Schersten B, and Melander A. Antihyperglycaemic efficacy, response prediction and dose-response relations of treatment with metformin and sulphonylurea, alone and in primary combination. *Diabetic Medicine* 1994;11:953-960
- Hollingdal 2005 - Hollingdal M, Sturis J, Gall MA, Damsbo P, Pincus S, Veldhuis JD, Porksen N, Schmitz O, Juhl CB. Repaglinide treatment amplifies first-phase insulin secretion and high-frequency pulsatile insulin

- release in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;22:1408-13
- Holstein 2003 - Holstein A, Egberts EH. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:405-14
 - Home 2007 - Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ. Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes – An Interim Analysis. *N Engl J Med* 2007;357(1):28-38
 - Inzucchi 1998 - Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998;338:867-872
 - IoM 2002 - Institute of Medicine: Dietary Reference Intakes: Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. National Academies Press, Washington, DC, 2002
 - Januvia 2006 - Januvia (sitagliptin phosphate) (package insert). Merck & Co, Inc; 2006.
 - Johansen 1999 - Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care* 1999;22:33-7
 - Jovanovic 2000 - Jovanovic L, Dailey G, III, Huang WC, Strange P, Goldstein BJ. Repaglinide in type 2 diabetes: a 24-week, fixed-dose efficacy and safety study. *J Clin Pharmacol* 2000;40:49-57
 - Jovanovic 2004 - Jovanovic L, Hassman DR, Gooch B, Jain R, Greco S, Khutoryansky N, Hale PM, Treatment of type 2 diabetes with a combination regimen of repaglinide plus pioglitazone. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;63:127-34
 - Kahn 2006 - Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355: 2427-43
 - Kazda 2006 - Kazda C, Hulstrunk H, Helsing K, Langer F, Forst T, Hanefeld M. Prandial insulin substitution with insulin lispro or insulin lispro mid mixture vs. basal therapy with insulin glargine: a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *J Diabetes Complications* 2006;20:145-152
 - Kipnes 2001 - Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2001;111:10-7
 - Klein 2004 - Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, Clark NG: Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care* 2004;27:2067-73
 - Klein 2007 - Klein O, Lyngø J, Endahl L, Damholt B, Nosek L and Heise T. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:290-9
 - Knowler 2002 - Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al (Diabetes Prevention Program Research Group). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403
 - Kolendorf 2006 - Kolendorf K, Ross GP, Pavlic-Renar I, Perriello G, Philotheou A, Jendle J, Gall MA, Heller SR. Insulin detemir lowers the risk of hypoglycaemia and provides more consistent plasma glucose levels compared with NPH insulin in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006;23:729-35
 - Kuusisto 1994 - Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M: NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994;43:960-7
 - Lawson 1999 - Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B: Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 1999;22(suppl 2):B35-B39
 - Lebovitz 2001 - Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI (Rosiglitazone Clinical Trials Study Group). Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:280-8
 - Lefèbvre P. Prediabetes or what's in a name? *Diabetes Metab* 2005;31:519
 - Leiter 2005 - Leiter LA, Ceriello A, Davidson JA, Hanefeld M, Monnier L, Owens DR, Tajima N, Tuomilehto J; International Prandial Glucose Regulation Study Group. Postprandial glucose regulation: new data and new implications. *Clin Ther* 2005;27(suppl B):S42-S56
 - Levitan 2004 - Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004;164:2147-55
 - Lindstrom 2003 - Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, et al (Finnish Diabetes Prevention Study Group). The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003;26:3230-6
 - - Lord 2000 - Lord J, Paisley S, and Taylor R. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. National Institute for Clinical Excellence: London (2000)
 - Mann 2004a - Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlström B, Katsilambros N, Riccardi G, Rivellese AA, Rizkalla S, Slama G, Toeller M, Uusitupa M, Vessby B. On behalf of the Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:373-94
 - Mann 2004b - Mann JI, Riccardi G. Evidence-based European guidelines on diet and diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:332-33
 - Manning 1998 - Manning RM, Jung RT, Leese GP, Newton RW: The comparison of four weight reduction strategies aimed at overweight patients with diabetes mellitus: four year follow-up. *Diabet Med* 1998;15:497-502
 - Marfella 2001 - Marfella R, Quagliaro L, Nappo F, Ceriello A, Giugliano D. Acute hyperglycemia induces an oxidative stress in healthy subjects. *J Clin Invest* 2001;108:635-636
 - Martin 2006 - Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, Stevens MJ, Feldman EL: Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006;29:340-4

- Melchior -1996 Melchior WR and Jaber LA. Metformin: an antihyperglycemic agent for treatment of type II diabetes. *Ann Pharmacother* 1996;30:158-64
- Meshram 2005 - Meshram DM, Langade DG, Kinagi SB, Naikwadi AA, Morye V, Chopra D. Evaluation of efficacy and safety of fixed dose combination of glimepiride 2 mg plus pioglitazone 15 mg plus metformin SR 500 mg in the management of patients with type-2 diabetes mellitus. *J Indian Med Assoc* 2005;103:447-450
- Moses 1999 - Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:119-124
- Muggeo 1995 - Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Ciani F, Moghetti P, Eastman R, Crepaldi G, de Marco R. Long-term instability of fasting plasma glucose predicts mortality in elderly NIDDM patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetologia* 1995;38:672-9
- Muggeo 1997 - Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Zoppini G, Corbellini M, de Marco R. Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus: the Verona Diabetes Study. *Circulation* 1997;96:1750-4
- Nathan 2005 - Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53
- Nathan 2006a - Nathan DM. Thiazolidinediones for initial treatment of type 2 diabetes? *N Engl J Med* 2006;355:2477-80
- Nathan 2006b - Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1963-72
- Nathan 2007 - Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B: Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007;30:753-9
- Nattrass 2000 - Nattrass M, Lauritzen T. Review of prandial glucose regulation with repaglinide: a solution to the problem of hypoglycaemia in the treatment of Type 2 diabetes? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(suppl 3):S21-S31
- NCEP 2002 - National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-342
- NIH 1998 - Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health (erratum in *Obes Res*. 1998;6:464). *Obes Res* 1998;6(suppl 2):51S-209S
- Nissen 2007 - Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71
- Nolan 2000 - Nolan JJ, Jones NP, Patwardhan R, Deacon LF. Rosiglitazone taken once daily provides effective glycaemic control in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;17:287-94
- Normand 2001 - Normand S, Khalfallah Y, Louche-Pelissier C, et al. Influence of dietary fat on postprandial glucose metabolism (exogenous and endogenous) using intrinsically (13)C-enriched durum wheat. *Br J Nutr* 2001;86:3-11
- Nordmann 2006 - Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Jr, Brehm BJ, Bucher HC: Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285-93
- Norris 2004 - Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Kim C, Lau J: Efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004;164:1395-404
- Norris 2005 - Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Bowman B, Schmid CH, Lau J: Longterm effectiveness of weight-loss interventions in adults with pre-diabetes: a review. *Am J Prev Med* 2005;28:126 -39
- Ohkubo 1995 - Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulindependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17
- Ovalle 1998 - Ovalle F, Bell DS. Triple oral antidiabetic therapy in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 1998;4:146-7
- Parillo 1992 - Parillo M, Rivellese AA, Ciardullo AV, et al. A high-monounsaturated-fat/low-carbohydrate diet improves peripheral insulin sensitivity in non-insulin-dependent diabetic patients. *Metabolism* 1992;41:1373-8
- Pastors 2002 - Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K: The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care* 2002;25:608-13
- Pastors 2003 - Pastors JG, Franz MJ, Warshaw H, Daly A, Arnold MS: How effective is medical nutrition therapy in diabetes care? *J Am Diet Assoc* 2003;103:827-31
- Patel 2005 - Patel C, Wyne KL, McGuire DK. Thiazolidinediones, peripheral oedema and congestive heart failure: what is the evidence? *Diab Vasc Dis Res* 2005;2:61-6
- Pflutzner 1996 - Pflutzner A, Kustner E, Forst T, et al. Intensive insulin therapy with insulin lispro in patients with type 1 diabetes reduces the frequency of hypoglycemic episodes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104:25-30
- Pi-Sunyer 2007 - Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, Clark JM, Curtis JM, Espeland MA, Foreyt JP, Graves K, Haffner SM, Harrison B, Hill JO, Horton ES, Jakicic J, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn S, Kelley DE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montgomery B, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Redmon JB, Reeves RS, Ryan DH, Safford M, Van Dorsten B, Wadden TA, Wagenknecht L, Wesche-Thobaben J, Wing RR, Yanovski SZ: Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007;30:1374-83
- PROactive 2005 - 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366: 1279-89
- Psaty 2007 - Psaty BM, Furberg CD. Rosiglitazone and

Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2007;356:2522-4

- Raine 2004 - Raine R, Sanderson C, Hutchings A, Carter S, Larkin K, Black N. An experimental study of determinants of group judgments in clinical guideline development. *Lancet* 2004;364:429-37
- Raskin 2000 - Raskin P, Rappaport EB, Cole ST, Yan Y, Patwardhan R, Freed MI. Rosiglitazone short-term monotherapy lowers fasting and postprandial glucose in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000;43:278-284
- Raskin 2005 - Raskin P, Allen E, Hollander P, et al (the INITIATE Study Group). Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005;28:260-5
- Ratner 2005 - Ratner R, Goldberg R, Haffner S, et al. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2005;28:888-94
- Riccardi 1985 - Riccardi G, Vaccaro O, Rivellese AA, Pignatola S, Tutino L, Mancini M. Reproducibility of the new diagnostic criteria for impaired glucose tolerance. *Am J Epidemiol* 1985;121:422-9
- Rodriguez-Villar 2004 - Rodriguez-Villar C, Perez-Heras A, Mercade I, Casals E, Ros E. Comparison of a high-carbohydrate and a high-monounsaturated fat, olive oil-rich diet on the susceptibility of LDL to oxidative modification in subjects with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2004;21:142-149
- Rohlfing 2002 - Rohlfing CL, Wiedmeyer H-M, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002;25:275-78
- Rosenstock 2005 - Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. A meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:950-55
- Rossetti 2003 - Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care* 2003;26:1490-6
- Sacks 2001 - Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al (DASH-Sodium Collaborative Research Group). Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344:3-10
- Sacks 2002 - Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 48:436-472, 2002
- Salpeter 2003 - Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE, Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:2594-602
- Schade 1998 - Schade DS, Jovanovic L, Schneider J. A placebo-controlled, randomized study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful. *J Clin Pharmacol* 1998;38:636-641
- Schneider 1999 - Schneider R, Egan J, Houser V, the Pioglitazone 010 Study Group. Combination therapy with pioglitazone and sulfonylurea in patients with type 2 diabetes (abstract). *Diabetes* 1999;48:A106
- Selvin 2004 - Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH: Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-31
- Sheard 2004 - Sheard NF, Clark NG, Brand-Miller JC, et al. Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004;27:2266-71
- Short 2007 - Short R. Fracture risk, a class effect of glitazones. *BMJ* 2007; 334:551
- Sigal 2006 - Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29:1433-1438
- Simonson 1997 - Simonson DC, Kourides IA, Feinglos M, Shamoon H, Fischette CT. Efficacy, safety, and dose-response characteristics of glipizide gastrointestinal therapeutic system on glycemic control and insulin secretion in NIDDM. Results of two multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials. The Glipizide Gastrointestinal Therapeutic System Study Group. *Diabetes Care* 1997;20:597-606
- Sorkin 2005 - Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, Andres R. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care*. 2005;28:2626-32
- Stern 2004 - Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, Williams M, Gracely EJ, Samaha FF: The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140:778-85
- Stratton 2000 - Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12
- Torsdottir 1991 - Torsdottir I, Alpsten M, Holm G, Sandberg AS, Tolli J. A small dose of soluble alginate-fiber affects postprandial glycemia and gastric emptying in humans with diabetes. *J Nutr* 1991;121:795-799
- Turner 1999 - Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-12
- UKPDS 1995 - UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease (erratum in *Diabetes*. 1996;45:1655). *Diabetes* 1995;44:1249-58
- UKPDS 1998a - UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UKPDS 28: A randomised trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21: 87-92
- UKPDS 1998b - UKPDS: 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

- UKPDS 1998c - UKPDS: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854–65
- Vaccaro 1999 - Vaccaro O, Ruffa G, Imperatore G, Iovino V, Rivellese AA, Riccardi G. Risk of diabetes in the new diagnostic category of impaired fasting glucose: a prospective analysis. *Diabetes Care* 1999;22:1490-3
- Vaccaro 2005 - Vaccaro O, Riccardi G. Changing the definition of impaired fasting glucose: impact on the classification of individuals and risk definition. *Diabetes Care* 2005;28:1786-88
- WHO 1999 - World Health Organization. WHO technical Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus WHO. Geneva 1999
- WHO 2006 - World Health Organization/International Diabetes Foundation. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: report of a World Health Organization/International Diabetes Foundation Consultation. Geneva, Switzerland: WHO Document Production Services; 2006:1-46
- Williams 1998 - Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation*. 1998;97:1695-701
- Willms 2000 - Willms B, Ruge D. Comparison of acarbose and metformin in patients with Type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with diet and sulphonylureas: a randomized, placebo-controlled study (erratum in *Diabet Med*. 2000;17:332). *Diabet Med* 1999;16:755-61
- Wolf 2004 - Wolf AM, Conaway MR, Crowther JQ, Hazen KY, Nadler L, Oneida B, Bovbjerg VE: Translating lifestyle intervention to practice in obese patients with type 2 diabetes: Improving Control with Activity and Nutrition (ICAN) study. *Diabetes Care* 2004;27:1570–6
- Wolffenbuttel 2000 - Wolffenbuttel BH, Gomis R, Squatrito S, Jones NP, Patwardhan RN. Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2000;17:40-47
- Yale 2001 - Yale JF, Valiquett TR, Ghazzi MN, Owens-Grillo JK, Whitcomb RW, Foyt HL. The effect of a thiazolidinedione drug, troglitazone, on glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus poorly controlled with sulphonylurea and metformin. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;134:737-45
- Yu-Poth 1999 - Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM: Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a metaanalysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:632– 46