

# LINEE GUIDA PER LA GESTIONE DELLA GLICEMIA POSTPRANDIALE



## Sito Internet

Il presente documento è disponibile su [www.idf.org](http://www.idf.org).

## Referente e bibliografia correlata dell'IDF

Referente: Professor Stephen Colagiuri, Boden Institute of Obesity, Nutrition and Exercise, University of Sydney, Camperdown 2006, NSW, Australia. [scolagiuri@med.usyd.edu.au](mailto:scolagiuri@med.usyd.edu.au)

Altre pubblicazioni IDF, compresa la *Guide for Guidelines*, sono disponibili su [www.idf.org](http://www.idf.org), o presso la segreteria IDF: International Diabetes Federation, Avenue Emile De Mot 19, B-1000 Bruxelles, Belgio.

[communications@idf.org](mailto:communications@idf.org)

## Riconoscimenti e conflitto di interessi degli sponsor

La presente attività è stata sostenuta da contributi per la formazione non vincolanti di:

- Amylin Pharmaceuticals
- Eli Lilly and Company
- LifeScan, Inc.
- Merck & Co. Inc
- Novo Nordisk A/S
- Roche Diagnostics GmbH
- Roche Pharmaceuticals

Queste aziende non hanno partecipato allo sviluppo delle linee guida. Tuttavia, queste e altre organizzazioni commerciali presenti nell'elenco delle comunicazioni IDF sono state invitate a fornire commenti sulle versioni preliminari delle linee guida (*cf. Metodologia*).

Questo documento è stato tradotto dalla versione originale in lingua inglese intitolata «Guidelines for Management of Postmeal Glucose». Si ringrazia Eli Lilly & Company per il supporto alla traduzione del documento originale.

## Copyright

Tutti i diritti sono riservati. Questa pubblicazione non può essere riprodotta né trasmessa, neppure in parte, in alcuna forma e con alcun metodo, senza la preventiva autorizzazione scritta dell'International Diabetes Federation (IDF). Le richieste di autorizzazione a riprodurre o tradurre le pubblicazioni IDF vanno indirizzate a IDF Communications, Avenue Emile De Mot 19, B-1000 Bruxelles, via fax al numero +32-2-538-5114, o via e-mail all'indirizzo [communications@idf.org](mailto:communications@idf.org).

© International Diabetes Federation, 2007

ISBN 2-930229-54-3.

## METODOLOGIA

La metodologia utilizzata nello sviluppo di queste linee guida non è qui descritta nei dettagli, in quanto segue in linea di massima i principi indicati nella *IDF Guide for Guidelines* ([www.idf.org](http://www.idf.org)).

In breve:

- Il processo ha coinvolto un ampio gruppo di persone, fra cui pazienti affetti da diabete, operatori sanitari specializzati in diverse discipline e persone attive in organizzazioni non governative. Il progetto è stato supervisionato da un Comitato Direttivo (*cfr Comitato Direttivo*) e ha fornito il suo contributo l'intero Gruppo Sviluppo Linee Guida (*cfr Membri del Gruppo di Sviluppo Linee Guida*).
- Il Gruppo di Sviluppo Linee Guida comprendeva persone con notevole esperienza nell'elaborazione di linee guida e nello sviluppo e fornitura di assistenza sanitaria, nonché nella gestione del diabete.
- Sono stati rappresentati tutte le regioni e i paesi IDF con diverse condizioni di sviluppo economico (*cfr Membri del Gruppo di Sviluppo Linee Guida*).
- Le evidenze utilizzate per lo sviluppo di queste linee guida comprendevano risultati di importanti meta-analisi, studi retrospettivi documentati, studi clinici, studi di coorte, studi epidemiologici, studi su modelli animali e colture cellulari, position statements e linee guida (esclusivamente in lingua inglese). Un autore scientifico esperto in diabetologia ha selezionato gli articoli più significativi tramite una ricerca computerizzata di letteratura, utilizzando PubMed e altri motori di ricerca, analizzando le riviste in arrivo nella biblioteca medica e la bibliografia degli articoli correlati, dei principali libri di testo e dei compendi di conferenze nazionali e internazionali incentrati sul diabete, usando come criteri di ricerca parole chiave presenti in titoli e testi (ad es. *postprandial, postmeal, hyperglycaemia, mealtime, self-monitoring, oxidative stress, inflammation*). Sono state analizzate e citate come adeguate le evidenze di letteratura relative al glucosio plasmatico sia postprandiale che post-carico. È stata inoltre condotta un'analisi di linee guida, position statements e articoli recenti non identificati nella ricerca globale, allo scopo di ottenere ulteriori informazioni potenzialmente applicabili alle domande. È stato creato un database elettronico che

comprendesse informazioni complete di riferimento per ogni articolo; nel database sono stati inclusi gli abstract della maggior parte dei lavori scientifici. Ai membri del Comitato Direttivo è stato chiesto di identificare eventuali altri studi o pubblicazioni attinenti alle domande. In totale sono stati identificati 1.659 articoli.

- I lavori scientifici fondamentali, che fossero o meno a sostegno, sono stati inclusi e riassunti, sulla base della loro attinenza alle domande da affrontare nel presente documento. Le prove sono state classificate sulla base dei criteri presentati nella Tabella 1. Le prove citate a sostegno delle raccomandazioni sono state analizzate da due revisori esterni indipendenti, che non facevano parte del Gruppo di Sviluppo Linee Guida. I commenti dei revisori esterni sono poi stati analizzati dal Comitato Direttivo.
- Sulla base dell'analisi degli studi selezionati sono state formulate delle dichiarazioni basate sull'evidenza (Evidence statements). Tali conclusioni, insieme alle prove a loro sostegno, sono state inviate ai membri del Comitato Direttivo, per analisi e commenti.
- Il Gruppo di Sviluppo Linee Guida si è riunito per discutere gli evidence statement e i dati a loro sostegno, e per sviluppare le raccomandazioni. Quando possibile, le raccomandazioni sono state formulate in base al livello di convalida scientifica fondata su valutazioni dell'evidenza scientifica. Tuttavia, in caso di mancanza di studi a sostegno, il Comitato Direttivo ha formulato una raccomandazione consensuale.
- La bozza delle linee guida è stata inviata per un'analisi esterna alle associazioni membri dell'IDF, ai rappresentanti eletti mondiali e regionali dell'IDF, ai professionisti interessanti, all'industria e ad altri presenti sulle liste di contatti dell'IDF, per un totale di 322 inviti. Sono stati ricevuti 38 commenti da 20 revisori esterni, da cinque delle sette regioni IDF (Africa, Sudest Asiatico, Pacifico Occidentale, America Settentrionale, Europa). Tali commenti sono stati analizzati dal Comitato Direttivo e tenuti in considerazione nello sviluppo del documento finale.
- Le linee guida definitive sono disponibili in forma cartacea e sul sito Internet IDF. Verranno rese disponibili anche le risorse documentali utilizzate (o i link a tali risorse).
- IDF valuterà la necessità di rivedere e aggiornare queste linee guida entro tre anni.

## **Membri del Gruppo di Sviluppo Linee Guida**

### **Comitato Direttivo**

- Antonio Ceriello, Presidente, Coventry, Regno Unito
- Stephen Colagiuri, Sydney, Australia
- John Gerich, Rochester, Stati Uniti
- Jaakko Tuomilehto, Helsinki, Finlandia

### **Gruppo di Sviluppo**

- Monira Al Arouj, Kuwait
- Clive Cockram, Hong Kong, Repubblica Popolare Cinese
- Jaime Davidson, Dallas, Stati Uniti
- Colin Dexter, Oxford, Regno Unito
- Juan Jose Gagliardino, Buenos Aires, Argentina
- Stewart Harris, London, Canada
- Markolf Hanefeld, Dresden, Germania
- Lawrence Leiter, Toronto, Canada
- Jean-Claude Mbanya, Yaoundé, Camerun
- Louis Monnier, Montpellier, Francia
- David Owens, Cardiff, Regno Unito
- A Ramachandran, Chennai, India
- Linda Siminerio, Pittsburgh, Stati Uniti
- Naoko Tajima, Tokyo, Giappone

### **Medical Writer**

Christopher Parkin, MS, Indianapolis, Stati Uniti

## **Conflitto di interessi**

I membri del Comitato di Sviluppo Linee Guida hanno dichiarato eventuali conflitti di interessi nell'argomento e nei rapporti con imprese commerciali, governi e organizzazioni non governative. Ai membri del Comitato di Sviluppo Linee Guida non sono stati versati compensi in relazione alla presente attività.

### **Segreteria IDF**

Anne Pierson

## TABELLA 1

### Criteria di classificazione basati sulle evidenze scientifiche\*

LIVELLO	TIPO DI EVIDENZA
1++	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metanalisi di elevata qualità e analisi sistematiche di trials clinici randomizzati (RCT), o RCT con minimo rischio di errori</li> </ul>
1+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metanalisi ben condotte e analisi sistematiche di trial clinici randomizzati (RCT), o RCT con basso rischio di errori</li> </ul>
1-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metanalisi, analisi sistematiche di RCT, o RCT con elevato rischio di errori</li> </ul>
2++	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analisi sistematiche di elevata qualità di studi caso-controllo o di coorte</li> <li>• Studi caso-controllo o di coorte di elevata qualità con rischio minimo di errori confondenti ed elevata probabilità che il rapporto sia causale</li> </ul>
2+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studi caso-controllo o di coorte ben condotti con basso rischio di bias confondente o di casualità, e moderata probabilità che il rapporto sia causale</li> <li>• Studi di laboratorio ben condotti con basso rischio di errori</li> </ul>
2-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studi caso-controllo o di coorte con elevato rischio di errori confondenti o di casualità, e rischio significativo che il rapporto non sia causale</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studi non analitici (per esempio case report, case series)</li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pareri di esperti</li> </ul>

\* Dalla Scottish Intercollegiate Guidelines Network.  
*Management of Diabetes: A national clinical guideline.* Novembre, 2001.

The image features a dark red background with several overlapping circles in lighter shades of red and pink. The circles are arranged in a way that creates a sense of depth and movement. In the center-right area, the number ".01" is displayed in a dark red, serif font.

.01

# INTRODUZIONE

Nel mondo, si calcola che soffrano di diabete circa 246 milioni di persone.<sup>(1)</sup> Il diabete è un'importante causa di morte nella maggior parte dei paesi sviluppati e vi sono prove significative che stia raggiungendo proporzioni epidemiche in molte nazioni sviluppate e di nuova industrializzazione.<sup>(1)</sup> Il diabete mal controllato si associa allo sviluppo di complicanze quali neuropatia, insufficienza renale, perdita della vista, malattie macrovascolari e amputazioni.<sup>(2-6)</sup> Le complicanze macrovascolari sono la principale causa di morte fra pazienti diabetici.<sup>(7)</sup> Inoltre, è stata documentata una forte associazione fra il diabete mal controllato e la depressione,<sup>(8;9)</sup> che a sua volta può creare ostacoli significativi ad una gestione efficace del diabete. Grandi studi clinici controllati hanno dimostrato che il trattamento intensivo del diabete può ridurre in modo significativo lo sviluppo e/o la progressione delle complicanze microvascolari.<sup>(2-4;10)</sup> Inoltre, il controllo glicemico intensivo in pazienti con diabete di tipo 1 o ridotta tolleranza al glucosio (IGT) ha dimostrato di ridurre il rischio di malattie cardiovascolari.<sup>(11;12)</sup> Non risulta che vi sia una soglia glicemica per la riduzione delle complicanze microvascolari o macrovascolari; minore è il livello di emoglobina glicata ( $HbA_{1c}$ ), minore è il rischio.<sup>(13)</sup> Il rapporto progressivo fra livelli plasmatici di glicemia e rischio cardiovascolare si estende ben al di sotto della soglia per il diabete.<sup>(14-18)</sup> Inoltre, una recente metanalisi di Stettler e colleghi<sup>(13)</sup> ha dimostrato che il miglioramento del controllo glicemico riduce in modo significativo l'incidenza di eventi macrovascolari nei pazienti con diabete di tipo 1 o di tipo 2. Fino a pochi anni fa, la terapia si è concentrata soprattutto sulla riduzione dei livelli di  $HbA_{1c}$ , con una forte enfasi sul glucosio plasmatico a digiuno.<sup>(19)</sup> Pur essendo necessario, tuttavia, il controllo dell'iperglicemia a digiuno è risultato generalmente insufficiente a raggiungere un controllo glicemico ottimale. Una crescente mole di dati suggerisce che la riduzione delle escursioni glicemiche postprandiali sia altrettanto importante,<sup>(20)</sup> o addirittura più importante per raggiungere gli obiettivi terapeutici di  $HbA_{1c}$ .<sup>(3;21-25)</sup>

## OBIETTIVO

Scopo di queste linee guida è presentare dati di letteratura che descrivono il rapporto fra la glicemia postprandiale e lo sviluppo di complicanze diabetiche. Sulla base di tali dati sono state sviluppate raccomandazioni per l'adeguata gestione della glicemia postprandiale nel diabete di tipo 1 e di tipo 2. Queste linee guida non affrontano la gestione della glicemia postprandiale in gravidanza. Le raccomandazioni hanno lo scopo di assistere medici e organizzazioni nello sviluppo di strategie per gestire in modo efficace la glicemia postprandiale nei soggetti con diabete di tipo 1 e di tipo 2, tenendo in considerazione le terapie e le risorse disponibili in loco. Sebbene la letteratura fornisca preziose informazioni e prove relative a questo settore della gestione del diabete, date le incertezze riguardanti l'associazione causale fra il glucosio plasmatico postprandiale e le complicanze macrovascolari, nonché l'utilità dell'auto-monitoraggio della glicemia (SMBG) nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 non trattati con insulina, sono necessarie ulteriori ricerche per chiarire la nostra comprensione di questi elementi. Il giudizio clinico razionale resta una componente fondamentale nella cura del diabete e nell'applicazione delle raccomandazioni delle linee guida.

## RACCOMANDAZIONI

Come base per sviluppare le raccomandazioni, il Gruppo Sviluppo Linee Guida ha affrontato quattro domande relative al ruolo e all'importanza dell'iperglicemia postprandiale nella gestione del diabete. I dati a sostegno delle raccomandazioni sono presentati come evidence statement (con il livello di evidenza indicato alla fine della dichiarazione).

## DOMANDA 1

### L'iperglicemia postprandiale è dannosa?

#### PRINCIPALE EVIDENCE STATEMENT

- L'iperglicemia postprandiale e dopo carico orale con glucosio è fattore di rischio indipendente per la malattia macrovascolare. [Livello 1+]

#### ALTRI EVIDENCE STATEMENTS

- L'iperglicemia postprandiale è correlata a un aumento del rischio di retinopatia. [Livello 2+]
- L'iperglicemia postprandiale è correlata a un aumento dello spessore intima-media della carotide (IMT). [Livello 2+]
- L'iperglicemia postprandiale causa stress ossidativo, infiammazione e disfunzione endoteliale. [Livello 2+]
- L'iperglicemia postprandiale è correlata a diminuzione del volume e del flusso ematico miocardico. [Livello 2+]
- L'iperglicemia postprandiale è correlata a un aumento del rischio di cancro. [Livello 2+]
- L'iperglicemia postprandiale è correlata a riduzione delle funzioni cognitive negli anziani con diabete di tipo 2. [Livello 2+]

#### RACCOMANDAZIONE

**L'iperglicemia postprandiale è dannosa e va corretta.**

## DOMANDA 2

### Il trattamento dell'iperglicemia postprandiale porta benefici?

#### EVIDENCE STATEMENTS

- Il trattamento con farmaci che agiscono sul glucosio plasmatico postprandiale riduce gli eventi vascolari. [Livello 1-]
- Agire sul glucosio plasmatico sia postprandiale che a digiuno è una strategia importante per ottenere un controllo glicemico ottimale. [Livello 2+]

#### RACCOMANDAZIONE

**Adottare strategie terapeutiche per ridurre il glucosio plasmatico postprandiale nelle persone con iperglicemia postprandiale.**



## DOMANDA 3

Quali terapie sono efficaci nel controllo del glucosio plasmatico postprandiale?

### EVIDENCE STATEMENTS

- Le diete a basso indice glicemico portano beneficio nel controllo del glucosio plasmatico postprandiale. [Livello 1+]
- Vari agenti farmacologici riducono in modo preferenziale il glucosio plasmatico postprandiale. [Livello 1++]

### RACCOMANDAZIONE

**È necessario prendere in considerazione strategie terapeutiche sia non farmacologiche che farmacologiche per agire sul glucosio plasmatico postprandiale.**

## DOMANDA 4

Quali sono gli obiettivi terapeutici per il controllo glicemico postprandiale e in che modo vanno valutati?

### EVIDENCE STATEMENTS

- I livelli postprandiali di glucosio plasmatico salgono raramente oltre i 140 mg/dl (7,8 mmol/l) nelle persone con normale tolleranza al glucosio, e tipicamente ritornano ai livelli basali due o tre ore dopo l'ingestione del cibo. [Livello 2++]
- L'IDF e altre organizzazioni definiscono la tolleranza al glucosio come normale quando tali livelli sono < 140 mg/dl (7,8 mmol/l) due ore dopo l'ingestione di un carico di 75 g di glucosio. [Livello 4]
- Si raccomanda di rispettare la tempistica delle 2 ore dal pasto per la misurazione delle concentrazioni del glucosio plasmatico in quanto corrisponde alle linee guida pubblicate dalla maggior parte delle principali organizzazioni per il diabete e associazioni mediche. [Livello 4]
- L'auto-monitoraggio della glicemia (SMBG) è attualmente il metodo ottimale per valutare i livelli di glucosio plasmatico. [Livello 1++]
- Si raccomanda generalmente alle persone in terapia con insulina di eseguire l'SMBG almeno tre volte al giorno; la frequenza dell'SMBG per le persone non trattate con insulina va individualizzato in base al regime terapeutico e al livello di controllo del singolo paziente.

### RACCOMANDAZIONI

- **Il glucosio plasmatico a due ore dopo i pasti non dovrebbe superare 140 mg/dl (7,8 mmol/l), evitando comunque il rischio di ipoglicemia.**
- **L'auto-monitoraggio della glicemia (SMBG) va tenuto in considerazione, in quanto attualmente è il metodo più pratico per monitorare la glicemia postprandiale.**
- **L'efficacia dei regimi terapeutici andrebbe monitorata con la frequenza necessaria a guidare la terapia verso il raggiungimento del target del glucosio plasmatico postprandiale.**

The image features a dark red background with several overlapping, semi-transparent circles in various shades of red and pink. The circles are arranged in a way that creates a sense of depth and movement. In the center-right area, the number ".02" is displayed in a dark red, serif font, positioned within one of the overlapping circles.

.02

**PREMESSA**

**Glucosio plasmatico postprandiale in persone con normale tolleranza al glucosio**

Nelle persone con normale tolleranza al glucosio, generalmente la glicemia non aumenta oltre i 140 mg/dl (7,8 mmol/l) in risposta ai pasti e, tipicamente, torna ai livelli preprandiali entro due o tre ore.<sup>(26;27)</sup> L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce come normale tolleranza al glucosio valori glicemici < 140 mg/dl (7,8 mmol/l) due ore dopo l'ingestione di un carico di glucosio di 75 g nel contesto di un test orale di tolleranza al glucosio.<sup>(28)</sup> In queste linee guida, l'iperglicemia postprandiale è definita da livelli > 140 mg/dl (7,8 mmol/l) due ore dopo l'ingestione di cibo.

**L'iperglicemia postprandiale inizia prima del diabete di tipo 2**

Lo sviluppo del diabete di tipo 2 è caratterizzato da un progressivo declino nell'azione biologica dell'insulina e dall'inesorabile deterioramento della funzionalità delle cellule  $\beta$  e, quindi, della secrezione di insulina.<sup>(29;30)</sup> Queste anomalie metaboliche compaiono prima della manifestazione clinica del diabete, sotto forma di incrementi del glucosio plasmatico postprandiale, dovuti alla perdita della prima fase di secrezione insulinica, alla diminuzione della sensibilità all'insulina nei tessuti periferici e al conseguente calo della soppressione della produzione epatica di glucosio dopo i pasti a causa del deficit di insulina.<sup>(29-31)</sup> Evidenze crescenti dimostrano che i livelli plasmatici postprandiali di glucosio sono aumentati dai deficit delle seguenti sostanze: l'amilina, un peptide con funzioni di glucoregolazione normalmente escreto dalle cellule  $\beta$  insieme all'insulina,<sup>(32;33)</sup> il peptide-1 similar glucagone (GLP-1, glucagone-like peptide-1) e il polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP, glucose-dependent insulinotropic polipeptide), ormoni incretinici escreti dall'intestino.<sup>(34;35)</sup> È dimostrato che la perdita graduale del controllo glicemico postprandiale diurno precede un progressivo deterioramento nei periodi di digiuno notturni, con peggioramento del diabete.<sup>(36)</sup>

**L'iperglicemia postprandiale è comune nel diabete**

L'iperglicemia postprandiale è un fenomeno molto frequente nelle persone affette da diabete di tipo 1 e 2<sup>(37-40)</sup> e può verificarsi anche quando il controllo metabolico complessivo appare adeguato in base alla valutazione dell'HbA<sub>1c</sub>.<sup>(38;40)</sup> In uno studio trasversale su 443 soggetti con diabete di tipo 2, il 71% dei soggetti

studiati aveva valori medi di glucosio plasmatico due ore dopo i pasti > 252 mg/dl (14 mmol/l).<sup>(37)</sup> In uno studio<sup>(40)</sup> dei profili glicemici giornalieri di 3.284 persone con diabete di tipo 2 non trattato con insulina, compilati durante una settimana, nell'84% dei soggetti studiati è stato registrato almeno una volta un valore di glicemia postprandiale > 160 mg/dl (8,9 mmol/l).

**I diabetici sono a maggior rischio di malattie macrovascolari**

Le malattie macrovascolari sono una complicanza comune del diabete<sup>(41)</sup> nonché la causa principale di decesso fra i diabetici di tipo 2.<sup>(7)</sup> Da una recente metanalisi<sup>(42)</sup> è emerso che il rischio relativo di infarto miocardico (MI) e ictus aumenta di quasi il 40% nelle persone affette da diabete di tipo 2 rispetto ai non diabetici. Un'analisi di meta-regressione di Coutinho e colleghi<sup>(43)</sup> ha dimostrato che il rapporto progressivo fra livelli di glucosio e rischio cardiovascolare si estende sotto la soglia per il diabete. L'aumento del rischio fra le persone con IGT è all'incirca un terzo di quello osservato fra le persone affette da diabete di tipo 2.<sup>(17;18;42;44;45)</sup> Studi precedenti hanno dimostrato che l'IMT sia carotideo sia popliteo è direttamente collegato a malattia cardiovascolare clinicamente manifesta del sistema vascolare cerebrale, periferico e coronarico, ed è correlato a un aumento del rischio di infarto miocardico e ictus.<sup>(46;47)</sup>

**Diversi meccanismi sono collegati al danno vascolare**

Numerosi studi sostengono l'ipotesi di un rapporto causale fra l'iperglicemia e lo stress ossidativo.<sup>(48-53)</sup> Lo stress ossidativo è stato considerato come causa sottostante delle complicanze sia macrovascolari che microvascolari associate al diabete di tipo 2.<sup>(54-56)</sup> Attualmente si ritiene che l'iperglicemia, gli acidi grassi liberi e la resistenza all'insulina alimentino lo stress ossidativo, l'attivazione della protein chinasi C (PKC) e l'attivazione del recettore RAGE (recettore avanzato dei prodotti finali glicati), provocando vasocostrizione, infiammazione e trombosi.<sup>(57)</sup>

L'iperglicemia acuta e la variabilità glicemica sembrano svolgere un ruolo importante in questo meccanismo. Uno studio<sup>(58)</sup> ha esaminato l'apoptosi nelle cellule endoteliali di vena ombelicale umana in coltura, esposte a concentrazioni di glucosio fisse e alternanti.

Lo studio ha dimostrato che la variabilità nei livelli di glucosio può provocare danni maggiori di una concentrazione di glucosio elevata e costante.

Lo stesso rapporto fra livelli fissi e alternanti di glucosio è stato osservato con l'attività della PKC- $\beta$  nelle cellule endoteliali di vena ombelicale umana in coltura. L'attività di PKC- $\beta$  è risultata significativamente maggiore nelle cellule esposte a concentrazioni alternanti di glucosio, rispetto a concentrazioni di glucosio costanti (basse o elevate).<sup>(59)</sup> Tale effetto si applica anche alla formazione della nitrotirosina (marker di stress ossidativo) e alla generazione di varie molecole di adesione, fra cui la Selectina-E, la molecola di adesione intercellulare ICAM-1, la molecola di adesione vascolare VCAM-1 e l'Interleukina-6.<sup>(60)</sup>

## DOMANDA 1: L'IPERGLICEMIA POSTPRANDIALE È DANNOSA?

Alcuni studi epidemiologici hanno evidenziato una forte associazione fra la glicemia postprandiale e post-carico e il rischio e gli outcomes cardiovascolari.<sup>(17;20;22;61)</sup> Inoltre, una notevole quantità di evidenze scientifiche, in continuo aumento, dimostra chiaramente il rapporto causale fra l'iperglicemia postprandiale e lo stress ossidativo,<sup>(62)</sup> l'IMT carotideo<sup>(25)</sup> e la disfunzione endoteliale,<sup>(53;63)</sup> tutti markers oramai noti di malattia cardiovascolare. L'iperglicemia postprandiale è inoltre collegata a retinopatia,<sup>(21)</sup> disfunzioni cognitive negli anziani<sup>(64)</sup> e alcuni tipi di cancro.<sup>(65-69)</sup>

### **L'iperglicemia postprandiale e post-carico sono fattori di rischio indipendenti per le malattie macrovascolari [Livello 1+]**

Dagli studi *Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe* (DECODE) e *Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Asia* (DECODA),<sup>(17;18)</sup> che hanno analizzato i dati relativi al glucosio basale e 2 ore dopo il carico orale con glucosio tratti da studi prospettici di coorte comprendenti un numero elevato di uomini e donne di origini europee e asiatiche, è emerso che il glucosio plasmatico post-carico è un fattore predittivo

di malattia cardiovascolare e di mortalità per tutte le cause migliore del glucosio plasmatico a digiuno.

Levitan e colleghi<sup>(22)</sup> hanno eseguito una metanalisi di 38 studi prospettici, confermando che l'iperglicemia in soggetti apparentemente non diabetici, si associa ad un aumento del rischio di malattia cardiovascolare fatale e non fatale, con un rapporto simile fra eventi e glucosio plasmatico a digiuno o a due ore. Nell'analisi, 12 studi relativi ai livelli di glucosio plasmatico a digiuno e 6 relativi al glucosio post-carico hanno calcolato le curve dose-risposta. Gli eventi cardiovascolari sono aumentati in maniera lineare senza una soglia per il glucosio plasmatico a due ore dopo il pasto, mentre per il glucosio plasmatico a digiuno è emerso un possibile effetto soglia a 99 mg/dl (5,5 mmol/l).

Analogamente, nel *Baltimore Longitudinal Study of Aging*,<sup>(20)</sup> che ha seguito 1.236 uomini per una media di 13,4 anni per determinare il rapporto fra glucosio plasmatico a digiuno e a due ore dopo il pasto e mortalità da tutte le cause, la mortalità da tutte le cause è aumentata in modo significativo per valori di glucosio plasmatico a digiuno di 110 mg/dl (6,1 mmol/l) ma non con livelli di glucosio plasmatico a digiuno inferiori. Il rischio, tuttavia, è aumentato significativamente con livelli di glucosio plasmatico a due ore dopo i pasti > 140 mg/dl (7,8 mmol/l).

Tali osservazioni si estendono anche alle persone affette da diabete, nelle quali il glucosio plasmatico postprandiale è un fattore predittivo maggiore di eventi cardiovascolari rispetto al glucosio plasmatico a digiuno nel diabete di tipo 2, soprattutto nelle donne.

### **L'iperglicemia postprandiale si associa a un aumento del rischio di retinopatia [Livello 2+]**

Mentre è ben noto che l'iperglicemia post-carico e postprandiale sono correlate allo sviluppo e alla progressione della malattia macrovascolare diabetica,<sup>(17;22)</sup> vi sono dati limitati sul rapporto fra iperglicemia postprandiale e complicanze microvascolari. Un recente studio prospettico osservazionale condotto in Giappone<sup>(21)</sup> ha dimostrato che l'iperglicemia postprandiale è un fattore predittivo di retinopatia diabetica migliore dell'HbA<sub>1c</sub>. Gli sperimentatori hanno eseguito uno studio trasversale su 232 pazienti diabetici di tipo 2 non in terapia insulinica. Una analisi di regressione multipla ha rivelato che l'iperglicemia postprandiale si correla in modo indipendente con l'incidenza di retinopatia e neuropatia.

Inoltre, l'iperglicemia postprandiale è risultata associata, sebbene non in maniera indipendente, con l'incidenza di nefropatia.

### **L'iperglicemia postprandiale si associa a un aumento dello spessore dell'intima-media (IMT) della carotide [Livello 2+]**

È stata dimostrata una chiara correlazione fra le escursioni della glicemia postprandiale e l'IMT carotideo in 403 persone non affette da diabete.<sup>(25)</sup> Nell'analisi multivariata, età, sesso maschile, glucosio plasmatico postprandiale, colesterolo totale e colesterolo HDL sono risultati fattori di rischio indipendente per l'aumento dell'IMT carotideo.

### **L'iperglicemia postprandiale causa stress ossidativo, infiammazione e disfunzione endoteliale [Livello 2+]**

Uno studio<sup>(70)</sup> sulle fluttuazioni acute del glucosio ha dimostrato che le fluttuazioni glicemiche durante i periodi postprandiali hanno un effetto scatenante sullo stress ossidativo più specifico rispetto ad uno stato di iperglicemia continua nei diabetici di tipo 2, rispetto ai soggetti non diabetici. Un altro studio<sup>(71)</sup> ha dimostrato che soggetti diabetici di tipo 2 con iperglicemia postprandiale sono esposti durante il giorno a periodi di stress ossidativo indotto dai pasti.

Nei diabetici sono stati individuati livelli elevati di molecole di adesione,<sup>(48)</sup> che svolgono un importante ruolo nell'avvio dell'aterosclerosi.<sup>(72)</sup> Ceriello e colleghi<sup>(48;62)</sup> hanno studiato gli effetti di tre diversi tipi di pasto (pasto iperlipidico, con solo 75 g di glucosio, pasto iperlipidico più 75 g di glucosio) in 30 persone con diabete di tipo 2 e 20 persone non diabetiche; i risultati hanno dimostrato un effetto indipendente e cumulativo dell'ipertrigliceridemia e dell'iperglicemia postprandiali sui livelli plasmatici di ICAM-1, VCAM-1 e Selectina-E.

L'iperglicemia acuta in risposta al carico orale di glucosio in persone con normale tolleranza al glucosio, IGT o diabete di tipo 2, ha rapidamente soppresso la vasodilatazione endotelio-dipendente e ha ridotto il rilascio dell'ossido nitrico da parte dell'endotelio.<sup>(63)</sup> Altri studi hanno dimostrato che l'iperglicemia acuta nelle persone non diabetiche riduce la vasodilatazione endotelio-dipendente,<sup>(53)</sup> e può attivare la trombosi, aumentare i livelli di molecole di adesione circolanti e prolungare l'intervallo QT.<sup>(52)</sup>

### **L'iperglicemia postprandiale si associa a diminuzione del volume e del flusso ematico miocardico [Livello 2+]**

Uno studio ha valutato gli effetti di un pasto misto standardizzato sulla perfusione miocardica in 20 persone non diabetiche e 20 diabetici di tipo 2 senza complicanze macrovascolari o microvascolari.<sup>(73)</sup> Non sono state osservate differenze nella velocità di flusso nel miocardio (MFV) a digiuno, nel volume ematico miocardico (MBV) e nel flusso ematico miocardico (MBF) fra il gruppo di controllo e i soggetti diabetici. In condizioni postprandiali, tuttavia, MBV e MBF sono diminuiti significativamente nei diabetici.

### **L'iperglicemia postprandiale si associa a un aumento del rischio di cancro [Livello 2++]**

L'iperglicemia postprandiale potrebbe essere coinvolta nello sviluppo del cancro del pancreas.<sup>(65-67)</sup> Un ampio studio prospettico di coorte su 35.658 uomini e donne<sup>(65)</sup> ha evidenziato una forte correlazione fra la mortalità da cancro del pancreas e i livelli plasmatici post-carico di glucosio. Il rischio relativo di sviluppare il cancro del pancreas era di 2,15 nelle persone con livelli plasmatici post-carico di glucosio > 200 mg/dl (11,1 mmol/l) rispetto ai soggetti che mantenevano il glucosio plasmatico post-carico < 121 mg/dl (6,7 mmol/l). Tale associazione è risultata più forte per gli uomini che per le donne. L'aumento del rischio di cancro del pancreas associato ad iperglicemia postprandiale è stato dimostrato anche in altri studi.<sup>(66;67)</sup>

In uno studio condotto nella Svezia settentrionale su 33.293 donne e 31.304 uomini, con 2.478 casi incidenti di cancro, il rischio relativo in 10 anni nelle donne è aumentato significativamente di 1,26 nel quartile superiore per il glucosio a digiuno e di 1,31 per il glucosio post-carico rispetto al quartile inferiore.<sup>(74)</sup> Non è stata riscontrata alcuna associazione significativa negli uomini.

### **L'iperglicemia postprandiale si associa a riduzione delle funzioni cognitive negli anziani con diabete di tipo 2 [Livello 2+]**

L'iperglicemia postprandiale può anche influire negativamente sulle funzioni cognitive degli anziani affetti da diabete di tipo 2. Uno studio<sup>(64)</sup> ha riferito che escursioni significativamente elevate del glucosio plasmatico postprandiale (>200 mg/dl [11,1 mmol/l]) si sono associate a un disturbo delle funzioni globali, esecutive e dell'attenzione.

## DOMANDA 2: IL TRATTAMENTO DELL'IPERGLICEMIA POSTPRANDIALE PORTA BENEFICI?

I risultati di grandi trial clinici randomizzati dimostrano che la gestione intensiva della glicemia, valutata mediante l'HbA<sub>1c</sub>, può ridurre significativamente lo sviluppo e/o la progressione delle complicanze croniche del diabete.<sup>(2-4;15)</sup> Inoltre, non sembra esistere una soglia glicemica per la riduzione delle complicanze.<sup>(15)</sup> L'HbA<sub>1c</sub> è una misura dei livelli medi del glucosio plasmatico a digiuno e postprandiale nei 60 a 90 giorni precedenti, e pertanto per ottenere un controllo glicemico ottimale sono necessari regimi terapeutici che agiscano sia sul glucosio plasmatico a digiuno che su quello postprandiale.

### **La terapia con farmaci che agiscono sul glucosio plasmatico postprandiale riduce gli eventi vascolari [Livello 1-]**

A tutt'oggi, non sono stati completati studi che abbiano esaminato specificamente l'effetto del controllo della glicemia postprandiale sulla malattia macrovascolare. Vi sono tuttavia alcune prove a sostegno dell'uso delle terapie che agiscono sul glucosio plasmatico postprandiale.

Una metanalisi di Hanefeld e colleghi<sup>(23)</sup> ha rivelato una significativa riduzione del rischio, per tutte le categorie di eventi cardiovascolari selezionate, con acarbosio, un inibitore dell' $\alpha$ -glucosidasi che riduce specificamente le escursioni del glucosio plasmatico postprandiale ritardando la scomposizione dei disaccaridi e dei polisaccaridi (amidi) in glucosio nella parte superiore dell'intestino tenue. In tutti e sette gli studi della durata di almeno un anno, le persone trattate con acarbosio hanno mostrato una riduzione delle glicemie 2 ore dopo i pasti rispetto ai controlli. Il trattamento con acarbosio è risultato significativamente associato con una riduzione del rischio per infarto miocardico e altri eventi cardiovascolari. Tali risultati sono coerenti con i dati dello studio STOP-NIDDM,<sup>(75)</sup> che ha dimostrato una riduzione significativa del rischio di malattie cardiovascolari e ipertensione nei pazienti con IGT trattati con acarbosio.

Un significativo effetto benefico del controllo della glicemia postprandiale sull'IMT carotideo è stato riferito anche in persone con diabete di tipo 2 non trattate farmacologicamente.<sup>(76)</sup> La terapia con repaglinide, un secretagogo dell'insulina ad azione rapida che agisce sul glucosio plasmatico postprandiale, e con gliburide hanno determinato livelli di HbA<sub>1c</sub> analoghi; dopo 12 mesi, si è osservata una regressione dell'IMT carotideo, definita come diminuzione  $>0,02$  mm, nel 52% dei pazienti in terapia con repaglinide e nel 18% di quelli che assumevano gliburide. Rispetto al gruppo di gliburide, nel gruppo di repaglinide sono state osservate inoltre diminuzioni significativamente maggiori dell'interleukina-6 e della proteina C-reattiva.

Anche uno studio di intervento su pazienti con IGT ha evidenziato una riduzione significativa della progressione dell'IMT carotideo nei soggetti trattati con acarbosio rispetto al placebo.<sup>(11)</sup>

Vi sono inoltre prove indirette del beneficio della riduzione dei marker surrogati del rischio cardiovascolare. Il trattamento con analoghi dell'insulina ad azione rapida per controllare la glicemia postprandiale ha dimostrato di avere un effetto positivo sui marker di rischio cardiovascolare come la nitrotirosina,<sup>(77)</sup> la funzione endoteliale,<sup>(78)</sup> nonché il metilglicosale (MG) e il 3-deossiglucosone (3-DG).<sup>(79)</sup> Un miglioramento analogo è stato segnalato anche con la terapia con acarbosio.<sup>(80)</sup> Inoltre, il solo controllo dell'iperglicemia postprandiale con l'insulina ad azione rapida aspart può aumentare il flusso ematico miocardico, che nel diabete di tipo 2 si riduce dopo i pasti.<sup>(81)</sup> È stato inoltre dimostrato nei diabetici di tipo 1 un rapporto analogo fra l'iperglicemia postprandiale ed i livelli di metilglicosale (MG) e 3-deossiglucosone (3-DG).<sup>(79)</sup> Nelle persone con diabete di tipo 1, il trattamento con insulina lispro ha ridotto in modo significativo le escursioni di MG e 3-DG, riduzioni altamente correlate con minori escursioni del glucosio plasmatico postprandiale rispetto alla normale terapia insulinica.

Nello studio Kumamoto,<sup>(3)</sup> che ha utilizzato iniezioni multiple giornaliere di insulina per controllare la glicemia a digiuno e postprandiale in pazienti con diabete di tipo 2, è emerso un rapporto lineare fra retinopatia, microalbuminuria, e controllo della glicemia sia a digiuno che a 2 ore dopo i pasti. Lo studio non ha evidenziato né sviluppo né progressione di retinopatia o di nefropatia, con glicemie a digiuno  $< 110$  mg/dl (6,1 mmol/l) e glicemie postprandiali  $< 180$  mg/dl (10 mmol/l). Lo studio Kumamoto suggerisce che la riduzione del glucosio plasmatico sia postprandiale sia a digiuno è fortemente associata ad una riduzione di retinopatia e nefropatia.

**Il trattamento della glicemia sia postprandiale che a digiuno è un'importante strategia per ottenere un controllo glicemico ottimale [Livello 2+]**

Secondo recenti studi, il contributo relativo del glucosio plasmatico postprandiale alla glicemia totale aumenta con il diminuire del livello dell'HbA<sub>1c</sub>. Monnier e colleghi<sup>(82)</sup> hanno dimostrato che nelle persone con livelli di HbA<sub>1c</sub> <7,3%, il contributo del glucosio plasmatico postprandiale all'HbA<sub>1c</sub> è ≈70%, mentre il contributo postprandiale risulta ≈40%, con livelli di HbA<sub>1c</sub> > 9,3%. Inoltre, i livelli glicemici a digiuno restano quasi nella norma finché l'HbA<sub>1c</sub> rimane <8%.<sup>(36)</sup> Tuttavia, il controllo del glucosio plasmatico postprandiale si deteriora più precocemente quando i livelli di HbA<sub>1c</sub> aumentano oltre il 6,5%, ad indicare che le persone con glicemie a digiuno relativamente normali possono presentare elevazioni anomale delle glicemie postprandiali. Lo stesso studio ha evidenziato inoltre che il tasso di peggioramento delle escursioni glicemiche postprandiali dopo colazione, pranzo e cena differisce, ed il glucosio plasmatico dopo colazione è quello che viene influenzato negativamente per primo.

Questi risultati sono sostenuti da trial di intervento che dimostrano come il raggiungimento del solo target per il glucosio plasmatico a digiuno continua a correlarsi a livelli di HbA<sub>1c</sub> >7%.<sup>(24;83)</sup> Woerle e colleghi<sup>(24)</sup> hanno valutato il contributo relativo del controllo della glicemia a digiuno e postprandiale in pazienti con diabete di tipo 2 e HbA<sub>1c</sub> ≥7,5%. Solo il 64% delle persone che hanno raggiunto una glicemia a digiuno < 100 mg/dl (5,6 mmol/l) ha ottenuto un'HbA<sub>1c</sub> <7%, rispetto al 94% di quelle che avevano raggiunto il target postprandiale < 140 mg/dl (7,8 mmol/l). La riduzione del glucosio plasmatico postprandiale si è associata ad una diminuzione dell'HbA<sub>1c</sub> quasi doppia rispetto a quella indotta dalla riduzione del glucosio plasmatico a digiuno. La glicemia postprandiale ha contribuito per l'80% all'HbA<sub>1c</sub> per livelli <6,2% e per circa il 40% quando l'HbA<sub>1c</sub> era > 9,0%.

Questi studi sostengono l'ipotesi che il controllo dell'iperglicemia a digiuno sia necessaria ma in genere insufficiente per ottenere gli obiettivi di HbA<sub>1c</sub> <7%, e che il controllo dell'iperglicemia postprandiale sia essenziale per raggiungere gli obiettivi di HbA<sub>1c</sub> raccomandati.

L'azione sul glucosio plasmatico postprandiale non si associa a un aumento del rischio di ipoglicemia, mentre il rischio di ipoglicemia può aumentare con il tentativo di ottenere livelli di HbA<sub>1c</sub> < 7% agendo solo sul glucosio plasmatico a digiuno. Nello studio "treat-to-target",<sup>(84)</sup> che ha utilizzato insuline ad azione

prolungata e ad azione intermedia per controllare il glucosio plasmatico a digiuno, solo il 25% dei pazienti trattati con glargine in monosomministrazione giornaliera hanno raggiunto un'HbA<sub>1c</sub> <7% senza ipoglicemie notturne documentate. Per contro, Bastyr e colleghi<sup>(85)</sup> hanno dimostrato che agire sul glucosio plasmatico postprandiale rispetto a quello a digiuno si associa a tassi di ipoglicemia simili o inferiori. Anche nello studio di Woerle e colleghi, in cui si è ottenuta una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> media da 8,7% a 6,5% con il trattamento della glicemia a digiuno e postprandiale, non si sono osservate ipoglicemie gravi.<sup>(24)</sup>

### DOMANDA 3: QUALI TERAPIE SONO EFFICACI NEL CONTROLLO DEL GLUCOSIO PLASMATICO POSTPRANDIALE?

#### **Le diete a basso indice glicemico portano beneficio nel controllo del glucosio plasmatico postprandiale [Livello 1+]**

Gli interventi nutrizionali, l'attività fisica e il controllo del peso restano i capisaldi di una gestione efficace del diabete. Pochi metterebbero in discussione l'importanza e i benefici dell'attività fisica regolare e del mantenimento di un peso corporeo desiderabile; ciò nonostante, è tutt'ora aperto il dibattito circa la composizione ottimale della dieta. Alcune forme di carboidrati possono esacerbare la glicemia postprandiale. L'indice glicemico (GI) è un approccio alla classificazione dei carboidrati alimentari che confronta l'effetto glicemico (espresso come area sotto la curva incrementale postprandiale) della quota di carboidrati nei singoli alimenti. La maggior parte degli alimenti contenenti amidi ha un GI relativamente elevato: patate, pane bianco e integrale, riso e cereali per la colazione.<sup>(86)</sup> Gli alimenti con un GI inferiore (come legumi, pasta e la maggior parte della frutta) contengono amidi e zuccheri che sono digeriti e assorbiti più lentamente, oppure per natura meno glicemici (ad esempio fruttosio, lattosio). Come "stima" globale della glicemia postprandiale e della richiesta di insulina è stato applicato il carico glicemico (GL) dietetico, cioè il prodotto del contenuto in carboidrati della dieta e del suo GI medio. Nonostante le iniziali controversie, il GI e il GL dei singoli alimenti hanno dimostrato di predire in modo affidabile il

range relativo delle risposte glicemiche e insulinemiche postprandiali ai pasti misti.<sup>(87;88)</sup> L'uso del GI può fornire un ulteriore beneficio per il controllo del diabete, al di là di quello del conteggio dei carboidrati.<sup>(89)</sup>

In una metanalisi di trials controllati randomizzati, le diete con un GI inferiore si associano a miglioramenti modesti dell'HbA<sub>1c</sub>.<sup>(90)</sup> Studi osservazionali su popolazioni non diabetiche suggeriscono che le diete con un elevato GI si associano in modo indipendente all'aumento di rischio per diabete di tipo 2,<sup>(91;92)</sup> diabete gestazionale<sup>(93)</sup> e malattie cardiovascolari.<sup>(94)</sup> L'indice glicemico ha dimostrato di essere un fattore di rischio indipendente per l'infarto miocardico.<sup>(94)</sup>

Nonostante alcune incongruenze nei dati, sufficienti risultati positivi suggeriscono che i programmi nutrizionali basati sull'uso giudizioso del GI influiscono positivamente sulle escursioni del glucosio plasmatico postprandiale e riducono i fattori di rischio cardiovascolare.<sup>(95)</sup>

### **Diversi agenti farmacologici abbassano in modo preferenziale il glucosio plasmatico postprandiale [Livello 1++]**

Sebbene molti farmaci migliorino il controllo glicemico in generale, comprendendo i livelli postprandiali di glucosio plasmatico, varie terapie farmacologiche agiscono specificamente sulle glicemie postprandiali. In questa sezione vengono descritti i meccanismi d'azione delle terapie attualmente in commercio, elencate in ordine alfabetico. Le combinazioni specifiche di farmaci non sono incluse nella panoramica.

Le terapie tradizionali comprendono gli inibitori dell' $\alpha$ -glucosidasi, le glinidi (secretagoghi dell'insulina ad azione rapida) e l'insulina (analoghi dell'insulina ad azione rapida, insuline bifasiche [premiscelate], insulina per inalazione, insulina umana regolare).

Inoltre, nuove classi di terapie per il trattamento del glucosio plasmatico postprandiale in pazienti diabetici (analoghi dell'amilina, derivati del glucagon-like peptide-1 [GLP-1], inibitori della dipeptidil peptidasi-4 [DPP-4]) hanno mostrato di portare benefici significativi nel ridurre le escursioni glicemiche postprandiali e dell'HbA<sub>1c</sub>.<sup>(96-99)</sup> Tali terapie agiscono sui deficit degli ormoni pancreatici e intestinali che influiscono sulla secrezione di insulina e di glucagone, sulla sensazione di sazietà e sullo svuotamento gastrico.

### **Analoghi dell'amilina**

L'amilina umana è un peptide glucoregolatore di 37

aminoacidi normalmente prodotto dalle cellule  $\beta$  insieme all'insulina.<sup>(99;102)</sup> La pramlintide, disponibile in commercio, è un analogo sintetico dell'amilina umana che ne replica gli effetti sul metabolismo del glucosio, rallentando lo svuotamento gastrico, riducendo il glucagone plasmatico e aumentando il senso di sazietà, attenuando così le escursioni glicemiche postprandiali.<sup>(103-108)</sup>

### **Derivati del glucagon-like peptide-1 (GLP-1)**

Il GLP-1 è un ormone incretinico secreto dall'intestino che riduce la glicemia grazie alla sua capacità di stimolare la secrezione di insulina, aumentare la neogenesi delle cellule  $\beta$  e inibirne l'apoptosi, inibire la secrezione del glucagone, rallentare lo svuotamento gastrico e indurre sazietà.<sup>(112-115)</sup> Nelle persone affette da diabete di tipo 2, la secrezione di GLP-1 è ridotta.<sup>(34)</sup> Exenatide, l'unico agonista recettoriale del GLP-1 disponibile in commercio, presenta un'omologia del 53% con la sequenza del GLP-1 umano e ha dimostrato di avere molti dei suoi effetti.<sup>(116)</sup>

### **Glinidi**

Le glinidi hanno un meccanismo di azione simile alle sulfoniluree, ma hanno un'emivita metabolica molto più breve. Esse inducono un rilascio rapido ma di breve durata dell'insulina da parte delle cellule  $\beta$  del pancreas, per una o due ore.<sup>(109)</sup> Se assunti all'ora dei pasti, questi farmaci attenuano le escursioni del glucosio plasmatico postprandiale e limitano il rischio di ipoglicemia durante la tarda fase postprandiale, in quanto diverse ore dopo il pasto viene prodotta meno insulina.<sup>(110;111)</sup> Sono in commercio due agenti: la nateglinide e la repaglinide.

### **Inibitori dell' $\alpha$ -glucosidasi**

Gli inibitori dell' $\alpha$ -glucosidasi ritardano l'assorbimento dei carboidrati da parte del tratto gastrointestinale, limitando così le escursioni del glucosio plasmatico postprandiale. Specificamente, inibiscono l' $\alpha$ -glucosidasi, un enzima situato nell'epitelio dell'intestino tenue prossimale che scompone i disaccaridi e i carboidrati più complessi. Attraverso l'inibizione competitiva di questo enzima, gli inibitori dell' $\alpha$ -glucosidasi ritardano l'assorbimento intestinale dei carboidrati e attenuano le escursioni del glucosio plasmatico postprandiale.<sup>(100;101)</sup> Acarbosio e miglitolo sono inibitori dell' $\alpha$ -glucosidasi in commercio.

### **Inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4)**

Gli inibitori della DPP-4 agiscono inibendo la



degradazione enzimatica del GLP-1 ad opera della DPP-4, estendendo così la forma attiva dell'ormone.<sup>(96)</sup> A sua volta, questo stimola la secrezione glucosio-dipendente dell'insulina, sopprime il rilascio del glucagone, ritarda lo svuotamento gastrico e aumenta il senso di sazietà.<sup>(34)</sup> Attualmente, l'unico inibitore della DPP-4 in commercio è il sitagliptin fosfato.

## Insuline

### • Analoghi dell'insulina ad azione rapida

Gli analoghi dell'insulina ad azione rapida sono stati sviluppati per mimare la normale risposta fisiologica dell'insulina.<sup>(117)</sup> Le insuline ad azione rapida hanno un esordio e un picco di attività rapido, nonché una breve durata di azione.<sup>(117)</sup>

### • Insuline bifasiche

Le insuline bifasiche (premiscelate) combinano un analogo dell'insulina ad azione rapida con un'insulina ad azione intermedia, per mimare la normale risposta fisiologica dell'insulina e ridurre i livelli del glucosio plasmatico postprandiale.<sup>(118-121)</sup> Attualmente sono in commercio in tutto il mondo numerose formulazioni bifasiche di analoghi insulinici ad azione rapida.

### • Insulina inalatoria

L'insulina inalatoria è un'insulina umana in polvere, somministrata attraverso un inalatore. Questa preparazione ha un esordio di azione simile agli analoghi dell'insulina ad azione rapida e una durata dell'attività di riduzione del glucosio paragonabile all'insulina umana regolare somministrata per via sottocutanea.<sup>(122)</sup>

**DOMANDA 4:  
QUALI SONO GLI  
OBIETTIVI PER IL  
CONTROLLO GLICEMICO  
POSTPRANDIALE E IN CHE  
MODO VANNO VALUTATI?**

**Nelle persone con normale tolleranza al glucosio i livelli postprandiali di glucosio plasmatico aumentano raramente oltre i 140 mg/dl (7,8 mmol/l), e solitamente tornano a livelli basali due o tre ore**

## dopo l'ingestione di cibo [Livello 2++]

Come discusso precedentemente, nelle persone sane con normale tolleranza al glucosio i livelli postprandiali di glucosio plasmatico aumentano di rado oltre i 140 mg/dl (7,8 mmol/l) e tornano a valori basali due o tre ore dopo l'ingestione di cibo.<sup>(26;27)</sup>

## L'IDF e altre organizzazioni definiscono come normale tolleranza al glucosio la presenza di valori glicemici < 140 mg/dl (7,8 mmol/l) 2 ore dopo l'ingestione di un carico di 75 di glucosio [Livello 4]

Secondo l'IDF e altre organizzazioni la normale tolleranza al glucosio è definita da livelli glicemici < 140 mg/dl (7,8 mmol/l) 2 ore dopo l'ingestione di un carico di 75 di glucosio,<sup>(1;123;124)</sup> e pertanto l'obiettivo di un valore di glucosio plasmatico postprandiale < 140 mg/dl (7,8 mmol/l) è coerente con tale definizione. Inoltre, poiché il glucosio plasmatico postprandiale torna solitamente a livello basale due o tre ore dopo l'ingestione di cibo, una glicemia < 140 mg/dl (7,8 mmol/l) sembrerebbe un obiettivo ragionevole e conservativo. La Tabella 2 presenta gli obiettivi raccomandati per il controllo glicemico.

## La tempistica di 2 ore per la misurazione delle concentrazioni plasmatiche del glucosio è raccomandata in quanto conforme alle linee guida pubblicate dalla maggior parte delle principali organizzazioni per il diabete e associazioni mediche [Livello 4]

Sebbene correlino con l'HbA<sub>1c</sub> intervalli temporali da 1 a 4 ore dopo i pasti,<sup>(125)</sup> per la misurazione della glicemia si raccomanda un intervallo di 2 ore, in quanto conforme alle linee guida per il glucosio pubblicate dalla maggior parte delle principali organizzazioni per il diabete e associazioni mediche.<sup>(124;126;127)</sup> Inoltre, la misurazione 2 ore dopo il pasto può essere più sicura per le persone in terapia insulinica, in particolare quelle che non hanno esperienza di terapi iniettiva o non hanno ricevuto una formazione inadeguata. Queste persone possono tendere a reagire in modo inadeguato a livelli plasmatici di glucosio elevati 1 ora dopo il pasto, senza attendere che il bolo iniziale di insulina faccia pienamente effetto. Questo comportamento è spesso definito "accumulo di insulina" ("insulin stacking") e può provocare gravi ipoglicemie.

## L'auto-monitoraggio della glicemia (SMBG) è attualmente il metodo ottimale per valutare i livelli plasmatici di glucosio [Livello 1++]

L'SMBG consente ai diabetici di ottenere e usare

informazioni sui propri livelli plasmatici di glucosio “in tempo reale”. Ciò facilita interventi tempestivi per raggiungere e mantenere una glicemia quasi normale e fornisce un feedback ai diabetici. Pertanto, la maggior parte delle organizzazioni per il diabete e altre associazioni mediche difende l'uso dell'SMBG nei diabetici.<sup>(126-128)</sup>

Mentre la maggior parte della letteratura si è concentrata primariamente sull'utilità dell'SMBG in pazienti trattati con insulina,<sup>(2;129)</sup> numerosi studi hanno dimostrato che, nei diabetici di tipo 2 non trattati con insulina, i programmi di gestione terapeutica che comprendono l'SMBG inducono una maggior riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> rispetto ai programmi senza SMBG.<sup>(130-134)</sup>

Ciononostante, continua il dibattito sui benefici clinici dell'SMBG, soprattutto nel diabete di tipo 2 non in terapia insulinica. Alcuni studi hanno evidenziato una differenza scarsa o nulla nel controllo glicemico (HbA<sub>1c</sub>), paragonando l'uso dell'SMBG e i test urinari per il glucosio,<sup>(135;136)</sup> mentre altri hanno dimostrato che l'SMBG ha vantaggi ben definiti in termini di miglioramento del controllo glicemico.<sup>(133)</sup>

Da una recente metanalisi di Jansen e colleghi<sup>(133)</sup> di 13 studi controllati randomizzati sugli effetti dell'SMBG, è emerso che gli interventi con SMBG determinano una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> dello 0,40% rispetto agli interventi senza SMBG. Inoltre, fornendo un regolare feedback medico ai pazienti, la riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> è più che raddoppiata, mentre l'auto-monitoraggio del glucosio nelle urine ha avuto risultati paragonabili agli interventi senza auto-monitoraggio del glucosio ematico o urinario. Tuttavia, lo studio DiGEM, recentemente pubblicato, non è riuscito a dimostrare con l'SMBG una riduzione significativa dell'HbA<sub>1c</sub>, risultata solo 0,17% più bassa nel gruppo che utilizzava l'SMBG in modo intensivo rispetto al gruppo senza SMBG.<sup>(137)</sup>

L'SMBG è solo una delle componenti della gestione del diabete. I suoi potenziali benefici richiedono di addestrare i pazienti ad eseguire l'automonitoraggio, interpretare i risultati delle rilevazioni e regolare adeguatamente il proprio regime terapeutico per ottenere il controllo glicemico. Inoltre, i medici devono saper interpretare i dati dell'SMBG, prescrivere i farmaci corretti e monitorare strettamente i pazienti, in modo da apportare ai regimi terapeutici i necessari tempestivi aggiustamenti.

**Si raccomanda generalmente che le persone in terapia insulinica eseguano l'SMBG almeno tre volte al giorno; la frequenza dell'SMBG per le persone non trattate con insulina va individualizzata in base al regime terapeutico e al livello di controllo individuali [Livello 4]**

A causa del loro deficit assoluto di insulina, la maggior parte delle persone affette da diabete di tipo 1 necessita quotidianamente di uno schema insulinico multi-iniettivo per gestire la glicemia. Inoltre, molte persone con diabete di tipo 2 richiedono terapia insulinica per gestire la propria malattia. Dato il potenziale rischio di ipoglicemia indotta da insulina, la maggior parte delle organizzazioni mediche raccomanda ai pazienti in cura con insulina di eseguire l'SMBG almeno tre volte al giorno.<sup>(128;138)</sup>

Come già ricordato, si sta dibattendo circa l'utilità clinica dell'SMBG nel diabete non trattato con insulina ma, nonostante la mancanza di evidenze circa i tempi e la frequenza dell'SMBG, la maggior parte delle organizzazioni mediche raccomanda che la frequenza dell'SMBG nel diabete non trattato con insulina sia individualizzato in base al regime terapeutico e al livello di controllo glicemico del singolo paziente.<sup>(128;138)</sup>

## TECNOLOGIE EMERGENTI

### TECNOLOGIE EMERGENTI

Il monitoraggio glicemico in continuo (CGM, *continuous glucose monitoring*) è una tecnologia emergente per il controllo del diabete<sup>(139-142)</sup> che impiega un sensore, un dispositivo di registrazione dei dati e un monitor. Il sensore misura il glucosio ogni 1-10 minuti e trasmette il dato al dispositivo di immagazzinamento dei dati. I risultati possono essere scaricati retrospettivamente dal medico oppure visualizzati in “tempo reale” sul monitor. Il CGM fornisce informazioni sui livelli e l'andamento del glucosio, rispecchiando al contempo gli effetti di farmaci, pasti, stress, attività fisica e altri fattori che possono influire sulle glicemie. Gli apparecchi CGM misurano il glucosio nel fluido interstiziale, e pertanto i valori del test risultano in ritardo di vari minuti rispetto alle misurazioni del singolo “punto nel tempo”.

### 1,5-anidro-glucitolo

Il 1,5-anidro-glucitolo plasmatico (1,5-AG), un poliolio alimentare naturale, è stato proposto come marker per l'iperglicemia postprandiale. L'1,5-AG è sensibile e risponde rapidamente ai cambiamenti nel glucosio sierico, e pertanto rispecchia accuratamente gli innalzamenti transitori del glucosio entro pochi giorni.<sup>(143;144)</sup> In Giappone è stato usato per oltre un decennio un test automatizzato per l'1,5-AG,<sup>(145)</sup> e un test analogo è stato recentemente approvato negli Stati Uniti.<sup>(146)</sup> Non vi sono studi sugli outcome di questa misura del controllo glicemico.



.03

**CONCLUSIONI**

Con 246 milioni di persone che si calcola siano affette da diabete nel mondo,<sup>(1)</sup> questa epidemia rappresenta globalmente un motivo di preoccupazione significativo e crescente. Il diabete mal controllato è una delle principali cause di morte nella maggior parte dei paesi sviluppati e si associa allo sviluppo di complicanze quali la neuropatia, l'insufficienza renale, la cecità e le malattie macrovascolari.<sup>(5;6)</sup> Le complicanze macrovascolari sono la principale causa di morte nei diabetici.<sup>(7)</sup>

Esiste una forte correlazione fra la glicemia postprandiale e post-carico, il rischio cardiovascolare ed i relativi outcomes nelle persone con normale tolleranza al glucosio, IGT e diabete,<sup>(17;18;20;22;61)</sup> oltre a un'associazione fra l'iperglicemia postprandiale e lo stress ossidativo, l'infiammazione, l'IMT carotideo e la disfunzione endoteliale, tutti noti markers di malattia cardiovascolare.<sup>(25;52;53;63;71;73)</sup> Inoltre, un numero sempre maggiore di prove dimostra che l'iperglicemia postprandiale può essere collegata anche alla retinopatia,<sup>(21)</sup> a disfunzioni cognitive negli anziani affetti da diabete di tipo 2,<sup>(64)</sup> e a certi tipi di cancro.<sup>(65-69)</sup>

Dato che non sembra esistere una soglia glicemica per la riduzione delle complicanze,<sup>(14;15)</sup> lo scopo della

terapia del diabete deve essere il raggiungimento di uno stato glicemico il più possibile vicino alla norma, senza correre rischi per la sicurezza del paziente, in tutte e tre le misure del controllo glicemico, e cioè l'HbA<sub>1c</sub>, il glucosio plasmatico a digiuno preprandiale e quello postprandiale. Nell'ambito di questi parametri e in base alla disponibilità delle terapie e delle tecnologie per il trattamento e il monitoraggio del glucosio plasmatico postprandiale, l'obiettivo di un valore di glucosio plasmatico postprandiale < 140 mg/dl (7,8 mmol/l) è sia ragionevole che raggiungibile.

Per ottenere un controllo glicemico ottimale sono necessari regimi che agiscano sia sulla glicemia a digiuno sia su quella postprandiale, ma non si può raggiungere un controllo glicemico ottimale senza un'adeguata gestione del glucosio plasmatico postprandiale.<sup>(36;82;83)</sup> Pertanto, il trattamento dell'iperglicemia a digiuno e postprandiale dovrebbe essere avviato simultaneamente, a qualsiasi livello di HbA<sub>1c</sub>. Sebbene il costo rimanga un fattore importante nel determinare le terapie appropriate, il tenere sotto controllo la glicemia risulta, alla fine, molto meno costoso che curare le complicanze del diabete.

## TABELLA 2

### Obiettivi glicemici per la gestione clinica del diabete\*

HbA <sub>1c</sub>	<6.5%
Preprandiale (a digiuno)	<100 mg/dl (5.5 mmol/l)
2 ore dopo il pasto	<140 mg/dl (7.8 mmol/l)

\* Lo scopo precipuo della gestione del diabete è di ridurre tutti i parametri del glucosio il più vicino possibile ai livelli di norma, senza correre rischi per la sicurezza del paziente. I suddetti obiettivi forniscono un quadro per l'avvio e il monitoraggio della gestione clinica della glicemia, ma i valori glicemici target devono essere individualizzati. Questi obiettivi non sono adatti ai bambini e alle donne in gravidanza.

The image features a series of overlapping circles in various shades of red and white, creating a dynamic, layered effect. The circles are arranged in a way that suggests movement and depth, with some appearing to be in front of others. The overall composition is clean and modern.

.04

**BIBLIOGRAFIA**

- (1) *Diabetes Atlas*, 3<sup>rd</sup> edition. International Diabetes Federation, 2006.
- (2) Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14):977-986.
- (3) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28(2):103-117.
- (4) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131):837-853.
- (5) Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332(7533):73-78.
- (6) Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339(4):229-234.
- (7) Niskanen L, Turpeinen A, Penttila I, Uusitupa MI. Hyperglycemia and compositional lipoprotein abnormalities as predictors of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a 15-year follow-up from the time of diagnosis. *Diabetes Care* 1998; 21(11):1861-1869.
- (8) Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications* 2005; 19(2):113-122.
- (9) Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001; 24(6):1069-1078.
- (10) Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) 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(8):968-983.
- (11) Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke* 2004; 35(5):1073-1078.
- (12) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353(25):2643-2653.
- (13) Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006; 152(1):27-38.
- (14) Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. 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(10):1289-1298.
- (15) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258):405-412.
- (16) Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001; 322(7277):15-18.
- (17) DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161(3):397-405.
- (18) Nakagami T, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Tajima N, Hu G et al. Screen-detected diabetes, hypertension and hypercholesterolemia as predictors of cardiovascular mortality in five populations of Asian origin: the DECODA study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13(4):555-561.

- (19)** Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R 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(8):1963-1972.
- (20)** 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(11):2626-2632.
- (21)** Shiraiwa T, Kaneto H, Miyatsuka T, Kato K, Yamamoto K, Kawashima A et al. Post-prandial hyperglycemia is an important predictor of the incidence of diabetic microangiopathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 336(1):339-345.
- (22)** 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(19):2147-2155.
- (23)** Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004; 25(1):10-16.
- (24)** Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, Tenner S, Irsigler A, Schirra J et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA<sub>1c</sub> levels. *Diabetes Res Clin Pract* 2007.
- (25)** 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(1):229-235.
- (26)** Polonsky KS, Given BD, Van CE. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 1988; 81(2):442-448.
- (27)** American Diabetes Association. Postprandial blood glucose (Consensus Statement). *Diabetes Care* 2001; 24(4):775-778.
- (28)** World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation. 1-46. 2006. <http://www.who.int>.
- (29)** Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104(6):787-794.
- (30)** Pratley RE, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44(8):929-945.
- (31)** Gerich JE. Pathogenesis and treatment of type 2 (noninsulin-dependent) diabetes mellitus (NIDDM). *Horm Metab Res* 1996; 28(9):404-412.
- (32)** Fineman MS, Koda JE, Shen LZ, Strobel SA, Maggs DG, Weyer C et al. The human amylin analog, pramlintide, corrects postprandial hyperglucagonemia in patients with type 1 diabetes. *Metabolism* 2002; 51(5):636-641.
- (33)** Koda JE, Fineman M, Rink TJ, Dailey GE, Muchmore DB, Linarelli LG. Amylin concentrations and glucose control. *Lancet* 1992; 339(8802):1179-1180.
- (34)** Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287(2):E199-E206.
- (35)** Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8):3717-3723.
- (36)** Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(2):263-269.
- (37)** Akbar DH. Sub-optimal postprandial blood glucose level in diabetics attending the outpatient clinic of a University Hospital. *Saudi Med J* 2003; 24(10):1109-1112.

- (38)** Erlinger TP, Brancati FL. Postchallenge hyperglycemia in a national sample of U.S. adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(10):1734-1738.
- (39)** Maia FF, Araujo LR. Efficacy of continuous glucose monitoring system (CGMS) to detect postprandial hyperglycemia and unrecognized hypoglycemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2006.
- (40)** Bonora E, Corrao G, Bagnardi V, Ceriello A, Comaschi M, Montanari P et al. Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycaemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49(5):846-854.
- (41)** Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39(12):1577-1583.
- (42)** Brohall G, Oden A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabet Med* 2006; 23(6):609-616.
- (43)** Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22(2):233-240.
- (44)** DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. *Lancet* 1999; 354(9179):617-621.
- (45)** DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; 26(3):688-696.
- (46)** Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995; 26(3):386-391.
- (47)** O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340(1):14-22.
- (48)** Ceriello A, Falletti E, Motz E, Taboga C, Tonutti L, Ezzol Z et al. Hyperglycemia-induced circulating ICAM-1 increase in diabetes mellitus: the possible role of oxidative stress. *Horm Metab Res* 1998; 30(3):146-149.
- (49)** Cominacini L, Fratta PA, Garbin U, Campagnola M, Davoli A, Rigoni A et al. E-selectin plasma concentration is influenced by glycaemic control in NIDDM patients: possible role of oxidative stress. *Diabetologia* 1997; 40(5):584-589.
- (50)** Nappo F, Esposito K, Cioffi M, Giugliano G, Molinari AM, Paolisso G et al. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(7):1145-1150.
- (51)** Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002; 106(16):2067-2072.
- (52)** Marfella R, Quagliaro L, Nappo F, Ceriello A, Giugliano D. Acute hyperglycemia induces an oxidative stress in healthy subjects. *J Clin Invest* 2001; 108(4):635-636.
- (53)** Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97(17):1695-1701.
- (54)** Khatri JJ, Johnson C, Magid R, Lessner SM, Laude KM, Dikalov SI et al. Vascular oxidant stress enhances progression and angiogenesis of experimental atheroma. *Circulation* 2004; 109(4):520-525.
- (55)** von Harsdorf R., Li PF, Dietz R. Signaling pathways in reactive oxygen species-induced cardiomyocyte apoptosis. *Circulation* 1999; 99(22):2934-2941.
- (56)** Brownlee M. Biochemistry and molecular



cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414(6865):813-820.

**(57)** Gerich JE. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia. *Arch Intern Med* 2003; 163(11):1306-1316.

**(58)** Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281(5):E924-E930.

**(59)** Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes* 2003; 52(11):2795-2804.

**(60)** Piconi L, Quagliaro L, Da RR, Assaloni R, Giugliano D, Esposito K et al. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly(ADP-ribose) polymerase. *J Thromb Haemost* 2004; 2(8):1453-1459.

**(61)** Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti 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(3):813-819.

**(62)** Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Da RR, Maier A et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004; 53(3):701-710.

**(63)** Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Hirai N, Miyao Y, Sakamoto T et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(1):146-154.

**(64)** Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, Grella R, Arciello A, Laieta MT et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology* 2006; 67(2):235-240.

**(65)** Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA* 2000; 283(19):2552-2558.

**(66)** Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(5):1171-1176.

**(67)** Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(17):1293-1300.

**(68)** Michaud DS, Fuchs CS, Liu S, Willett WC, Colditz GA, Giovannucci E. Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar, and colorectal cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(1):138-147.

**(69)** Lajous M, Willett W, Lazcano-Ponce E, Sanchez-Zamorano LM, Hernandez-Avila M, Romieu I. Glycemic load, glycemic index, and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Causes Control* 2005; 16(10):1165-1169.

**(70)** Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295(14):1681-1687.

**(71)** Hasegawa G, Yamamoto Y, Zhi JG, Tanino Y, Yamasaki M, Yano M et al. Daily profile of plasma %CoQ10 level, a biomarker of oxidative stress, in patients with diabetes manifesting postprandial hyperglycaemia. *Acta Diabetol* 2005; 42(4):179-181.

**(72)** Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362(6423):801-809.

**(73)** Scognamiglio R, Negut C, De Kreutzenberg SV, Tiengo A, Avogaro A. Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005; 112(2):179-184.

**(74)** Stattin P, Bjor O, Ferrari P, Lukanova A, Lenner P, Lindahl B et al. Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. *Diabetes Care* 2007; 30(3):561-567.

- (75) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290(4):486-494.
- (76) Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2004; 110(2):214-219.
- (77) Ceriello A, Quagliaro L, Catone B, Pascon R, Piazzola M, Bais B et al. Role of hyperglycemia in nitrotyrosine postprandial generation. *Diabetes Care* 2002; 25(8):1439-1443.
- (78) Ceriello A. The post-prandial state and cardiovascular disease: relevance to diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16(2):125-132.
- (79) Beisswenger PJ, Howell SK, O'Dell RM, Wood ME, Touchette AD, Szwegold BS. alpha-Dicarbonyls increase in the postprandial period and reflect the degree of hyperglycemia. *Diabetes Care* 2001; 24(4):726-732.
- (80) Shimabukuro M, Higa N, Chinen I, Yamakawa K, Takasu N. Effects of a single administration of acarbose on postprandial glucose excursion and endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients: a randomized crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3):837-842.
- (81) Scognamiglio R, Negut C, De Kreutzenberg SV, Tiengo A, Avogaro A. Effects of different insulin regimes on postprandial myocardial perfusion defects in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006; 29(1):95-100.
- (82) 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(3):881-885.
- (83) Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, Vahatalo M, Virtamo H, Nikkila K et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006; 49(3):442-451.
- (84) Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26(11):3080-3086.
- (85) Bastyr EJ, III, Stuart CA, Brodows RG, Schwartz S, Graf CJ, Zagar A et al. Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA1c. IOEZ Study Group. *Diabetes Care* 2000; 23(9):1236-1241.
- (86) Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(1):5-56.
- (87) McMillan-Price J, Petocz P, Atkinson F, O'neill K, Samman S, Steinbeck K et al. Comparison of 4 diets of varying glycemic load on weight loss and cardiovascular risk reduction in overweight and obese young adults: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006; 166(14):1466-1475.
- (88) Wolever TM, Yang M, Zeng XY, Atkinson F, Brand-Miller JC. Food glycemic index, as given in glycemic index tables, is a significant determinant of glycemic responses elicited by composite breakfast meals. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(6):1306-1312.
- (89) Sheard NF, Clark NG, Brand-Miller JC, Franz MJ, Pi-Sunyer FX, Mayer-Davis E 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(9):2266-2271.
- (90) Brand-Miller JC, Petocz P, Colagiuri S. Meta-analysis of low-glycemic index diets in the management of diabetes: response to Franz. *Diabetes Care* 2003; 26(12):3363-3364.
- (91) Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* 1997; 277(6):472-477.
- (92) Salmeron J, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Spiegelman D, Jenkins DJ et al. Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care* 1997; 20(4):545-550.
- (93) Zhang C, Liu S, Solomon CG, Hu FB. Dietary fiber intake, dietary glycemic load, and the risk for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;

29(10):2223-2230.

**(94)** Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB, Franz M, Sampson L et al. A prospective study of dietary glycaemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(6):1455-1461.

**(95)** Opperman AM, Venter CS, Oosthuizen W, Thompson RL, Vorster HH. Meta-analysis of the health effects of using the glycaemic index in meal-planning. *Br J Nutr* 2004; 92(3):367-381.

**(96)** Ahren B, Schmitz O. GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2004; 36(11-12):867-876.

**(97)** Briones M, Bajaj M. Exenatide: a GLP-1 receptor agonist as novel therapy for Type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7(8):1055-1064.

**(98)** Ceriello A, Piconi L, Quagliaro L, Wang Y, Schnabel CA, Ruggles JA et al. Effects of pramlintide on postprandial glucose excursions and measures of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(3):632-637.

**(99)** Weyer C, Maggs DG, Young AA, Kolterman OG. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a physiological approach toward improved metabolic control. *Curr Pharm Des* 2001; 7(14):1353-1373.

**(100)** Goke B, Herrmann-Rinke C. The evolving role of alpha-glucosidase inhibitors. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14 Suppl 1:S31-S38.

**(101)** Lebovitz HE. alpha-Glucosidase inhibitors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26(3):539-551.

**(102)** Samsom M, Szarka LA, Camilleri M, Vella A, Zinsmeister AR, Rizza RA. Pramlintide, an amylin analog, selectively delays gastric emptying: potential role of vagal inhibition. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 278(6):G946-G951.

**(103)** Fineman M, Weyer C, Maggs DG, Strobel S, Kolterman OG. The human amylin analog, pramlintide, reduces postprandial hyperglucagonemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 2002; 34(9):504-508.

**(104)** Thompson RG, Peterson J, Gottlieb A, Mullane J. Effects of pramlintide, an analog of human amylin, on plasma glucose profiles in patients with IDDM: results of a multicenter trial. *Diabetes* 1997; 46(4):632-636.

**(105)** Thompson RG, Gottlieb A, Organ K, Koda J, Kisicki J, Kolterman OG. Pramlintide: a human amylin analogue reduced postprandial plasma glucose, insulin, and C-peptide concentrations in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 1997; 14(7):547-555.

**(106)** Whitehouse F, Kruger DF, Fineman M, Shen L, Ruggles JA, Maggs DG et al. A randomized study and open-label extension evaluating the long-term efficacy of pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(4):724-730.

**(107)** Kruger DF, Gloster MA. Pramlintide for the treatment of insulin-requiring diabetes mellitus: rationale and review of clinical data. *Drugs* 2004; 64(13):1419-1432.

**(108)** Maggs DG, Fineman M, Kornstein J, Burrell T, Schwartz S, Wang Y et al. Pramlintide reduces postprandial glucose excursions when added to insulin lispro in subjects with type 2 diabetes: a dose-timing study. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(1):55-60.

**(109)** Wolffenbuttel BH, Nijst L, Sels JP, Menheere PP, Muller PG, Kruseman AC. Effects of a new oral hypoglycaemic agent, repaglinide, on metabolic control in sulphonylurea-treated patients with NIDDM. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45(2):113-116.

**(110)** Hirschberg Y, Karara AH, Pietri AO, McLeod JF. Improved control of mealtime glucose excursions with coadministration of nateglinide and metformin. *Diabetes Care* 2000; 23(3):349-353.

**(111)** Natrass 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.

**(112)** Flint A, Raben A, Ersboll AK, Holst JJ, Astrup A. The effect of physiological levels of glucagon-like peptide-1 on appetite, gastric emptying, energy and substrate metabolism in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(6):781-792.

- (113) Ritzel R, Orskov C, Holst JJ, Nauck MA. Pharmacokinetic, insulinotropic, and glucagonostatic properties of GLP-1 [7-36 amide] after subcutaneous injection in healthy volunteers. Dose-response-relationships. *Diabetologia* 1995; 38(6):720-725.
- (114) Schirra J, Houck P, Wank U, Arnold R, Goke B, Katschinski M. Effects of glucagon-like peptide-1(7-36)amide on antro-pyloro-duodenal motility in the interdigestive state and with duodenal lipid perfusion in humans. *Gut* 2000; 46(5):622-631.
- (115) Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 and the islet beta-cell: augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology* 2003; 144(12):5145-5148.
- (116) Abraham EJ, Leech CA, Lin JC, Zulewski H, Habener JF. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 differentiation of human pancreatic islet-derived progenitor cells into insulin-producing cells. *Endocrinology* 2002; 143(8):3152-3161.
- (117) DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003; 289(17):2254-2264.
- (118) Halimi S, Raskin P, Liebl A, Kawamori R, Fulcher G, Yan G. Efficacy of biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2005; 27 Suppl 2:S57-S74.
- (119) Kazda C, Hulstrunk H, Helsberg 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(3):145-152.
- (120) Schernthaner G, Kopp HP, Ristic S, Muzyka B, Peter L, Mitteregger G. Metabolic control in patients with type 2 diabetes using Humalog Mix50 injected three times daily: crossover comparison with human insulin 30/70. *Horm Metab Res* 2004; 36(3):188-193.
- (121) Roach P, Malone JK. Comparison of insulin lispro mixture 25/75 with insulin glargine during a 24-h standardized test-meal period in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23(7):743-749.
- (122) Royle P, Waugh N, McAuley L, McIntyre L, Thomas S. Inhaled insulin in diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD003890.
- (123) American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2007: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 1:S42-S47.
- (124) American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2003; 8:40-65.
- (125) El-Kebbi IM, Ziemer DC, Cook CB, Gallina DL, Barnes CS, Phillips LS. Utility of casual postprandial glucose levels in type 2 diabetes management. *Diabetes Care* 2004; 27(2):335-339.
- (126) AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Management of Diabetes Mellitus. *Endocr Pract* 2007; 13(Suppl 1):5-68.
- (127) *Global Guideline for Type 2 Diabetes*. IDF Task Force on Clinical Guidelines, International Diabetes Federation, 2006. <http://www.idf.org>
- (128) American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2007: Standards of Medical Care in Diabetes -- 2007. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 1:S4-41.
- (129) Murata GH, Shah JH, Hoffman RM, Wendel CS, Adam KD, Solvas PA et al. Intensified blood glucose monitoring improves glycemic control in stable, insulin-treated veterans with type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Diabetes Care* 2003; 26(6):1759-1763.
- (130) Martin S, Schneider B, Heinemann L, Lodwig V, Kurth HJ, Kolb H et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia* 2006; 49(2):271-278.
- (131) Schwedes U, Siebolds M, Mertes G. Meal-related structured self-monitoring of blood glucose: effect on diabetes control in non-insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25(11):1928-1932.
- (132) Moreland EC, Volkening LK, Lawlor MT, Chalmers KA, Anderson BJ, Laffel LM. Use of a blood glucose monitoring manual to enhance monitoring

adherence in adults with diabetes: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006; 166(6):689-695.

**(133)** Jansen JP. Self-monitoring of glucose in type 2 diabetes mellitus: a Bayesian meta-analysis of direct and indirect comparisons. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(4):671-681.

**(134)** Sarol JN, Jr., Nicodemus NA, Jr., Tan KM, Grava MB. Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966-2004). *Curr Med Res Opin* 2005; 21(2):173-184.

**(135)** Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. Self-monitoring in Type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med* 2000; 17(11):755-761.

**(136)** Allen BT, DeLong ER, Feussner JR. Impact of glucose self-monitoring on non-insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. Randomized controlled trial comparing blood and urine testing. *Diabetes Care* 1990; 13(10):1044-1050.

**(137)** Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007; 335(7611):132.

**(138)** Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 27, S21. 2003.

**(139)** Chase HP, Kim LM, Owen SL, MacKenzie TA, Klingensmith GJ, Murtfeldt R et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2001; 107(2):222-226.

**(140)** Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006; 29(1):44-50.

**(141)** Bode BW, Gross TM, Thornton KR, Mastrototaro JJ. Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 46(3):183-190.

**(142)** Guerci B, Floriot M, Bohme P, Durain D, Benichou M, Jellimann S et al. Clinical performance of CGMS in type 1 diabetic patients treated by continuous subcutaneous insulin infusion using insulin analogs. *Diabetes Care* 2003; 26(3):582-589.

**(143)** Yamanouchi T, Moromizato H, Shinohara T, Minoda S, Miyashita H, Akaoka I. Estimation of plasma glucose fluctuation with a combination test of hemoglobin A1c and 1,5-anhydroglucitol. *Metabolism* 1992; 41(8):862-867.

**(144)** Yamanouchi T, Ogata N, Tagaya T, Kawasaki T, Sekino N, Funato H et al. Clinical usefulness of serum 1,5-anhydroglucitol in monitoring glycaemic control. *Lancet* 1996; 347(9014):1514-1518.

**(145)** Fukumura Y, Tajima S, Oshitani S, Ushijima Y, Kobayashi I, Hara F et al. Fully enzymatic method for determining 1,5-anhydro-D-glucitol in serum. *Clin Chem* 1994; 40(11 Pt 1):2013-2016.

**(146)** McGill JB, Cole TG, Nowatzke W, Houghton S, Ammirati EB, Gautille T et al. Circulating 1,5-anhydroglucitol levels in adult patients with diabetes reflect longitudinal changes of glycemia: a U.S. trial of the GlycoMark assay. *Diabetes Care* 2004; 27(8):1859-1865.

Stampa: Gennaio 2008  
by Paperland printers, Belgio

Responsable produzione: Luc Vandesteene  
Grafica e layout: Ex Nihilo

© International Diabetes Federation 2007  
Avenue Emile De Mot, 19  
B-1000 Brussels





**International Diabetes Federation**

**International Diabetes Federation (IDF)**

Avenue Emile De Mot 19 • B-1000 Brussels • Belgium • Phone: +32-2-5385511 • Fax: +32-2-5385114  
[www.idf.org](http://www.idf.org) • [communications@idf.org](mailto:communications@idf.org)