

# La personalizzazione della terapia: innovazione nella gestione del paziente con diabete di tipo 2

Antonio Ceriello<sup>1</sup>, Vincenzo Armentano<sup>2</sup>, Alberto De Micheli<sup>3</sup>, Marco Gallo<sup>4</sup>, Gabriella Perriello<sup>5</sup>, Sandro Gentile<sup>6</sup>.

aceriell@clinic.ub.es

<sup>1</sup> IDIBAPS e CIBERDEM, Barcelona, Spain; <sup>2</sup> U.O. Complessa di Diabetologia e Malattie Metaboliche ASL Napoli 1; <sup>3</sup> Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino di Genova; <sup>4</sup> Ospedale Universitario Molinette S. Giovanni Battista di Torino; <sup>5</sup> Università degli Studi di Perugia; <sup>6</sup> Seconda Università degli Studi di Napoli

**Parole chiave:** diabete mellito di tipo 2, terapia personalizzata, algoritmo terapeutico, automonitoraggio glicemico, farmaci ipoglicemizzanti

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, tailored therapy, therapeutic algorithm, self-monitoring blood glucose, hypoglycaemic drugs

Il Giornale di AMD, 2011;14:35-45



## Introduzione

Il diabete di tipo 2 è una malattia multifattoriale complessa la cui incidenza e prevalenza è in costante crescita, come confermato da numerosi studi epidemiologici che lo collocano tra le emergenze sanitarie del prossimo decennio.

Studi longitudinali hanno chiaramente dimostrato come vi sia una stretta correlazione tra un migliore controllo glicemico, ottenuto sin dalle prime fasi della malattia, e una riduzione delle complicanze, l'aspetto più temibile per l'impatto clinico-psicologico e socio-economico del diabete di tipo 2. Da qui la necessità di attuare interventi terapeutici di comprovata efficacia il più tempestivamente possibile, al fine di raggiungere i livelli glicemici target identificati come ottimali in termini di prevenzione.

Seppur nella comunità scientifica vi sia unanime consenso nel riconoscere l'importanza di una strategia di intervento mirata a contrastare i meccanismi fisiopatologici della malattia, tuttavia ancora oggi un discreto numero di pazienti non raggiunge i parametri indicatori di un buon controllo, rimanendo così a rischio di complicanze sia micro- che macrovascolari.

Le principali ragioni di questo mancato traguardo sono – da un lato – l'impossibilità delle attuali terapie di agire sui tutti i meccanismi fisiopatologici che sottendono la malattia, rallentando così il progressivo e inevitabile deterioramento della funzione beta cellulare, dall'altro la durata di efficacia nel tempo dei farmaci disponibili.

A queste spiegazioni, si aggiungano le caratteristiche del singolo paziente che hanno un ruolo importante nel conseguimento o meno, degli obiettivi di cura fissati.

Ciascun paziente ha un suo profilo e una sua storia clinica che dovrebbero implicare scelte terapeutiche atte a stabilire un equilibrio ottimale e il più parafisiologico possibile per il singolo caso.

È, infatti, importante sottolineare che uno stretto controllo glicometabolico ottenuto con la terapia, non necessariamente si traduce per tutti i pazienti, in un vantaggio in termini di prevenzione delle complicanze e della mortalità.

A questo proposito è fondamentale la lezione dei grandi trial ACCORD, ADVANCE e VADT che hanno dimostrato i rischi del perseguimento di un compenso glicemico troppo stretto e in tempi rapidi, nei soggetti d'età avanzata e con complicanze cardiovascolari note o sospette. In altri termini, gli interventi mirati a riportare nella norma la glicemia con target di controllo troppo stretti, possono offrire margini incerti di sicurezza se applicati indistintamente a tutti i pazienti affetti da diabete di tipo 2.

Da qui la necessità, sempre più avvertita dalla comunità scientifica, di sviluppare percorsi di intervento personalizzato che, partendo dalla medicina delle evidenze e tenendo conto del profilo del singolo paziente, possano indirizzare – da un lato – a obiettivi di controllo glicometabolico possibili e sicuri, dall'altro a scelte terapeutiche ottimali che siano il miglior compromesso tra efficacia, sicurezza e aderenza terapeutica.

Sulla scorta di queste considerazioni anche l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) ha dunque sentito di offrire una propria risposta, elaborando il presente documento che si propone di soddisfare un'esigenza pratico-clinica secondo un taglio innovativo per la realtà nazionale.

## Metodologia

Nel settembre 2010, il consiglio direttivo dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) ha deliberato la costituzione di un gruppo di lavoro sulla terapia personalizzata nel diabete mellito di tipo 2 coordinato da Antonio Ceriello, che ha iden-

tificato un panel di diabetologi con esperienza in materia. Questo gruppo di lavoro ha collaborato attraverso riunioni, audio-conferenze e corrispondenza elettronica, rispettando le dead-line prestabilite per l'esecuzione del mandato.

Le proposte contenute nel documento riflettono le opinioni degli autori, basate sull'esperienza clinica e temperate alla luce della revisione della letteratura disponibile, con l'obiettivo finale di fornire le indicazioni di intervento atte a ridurre al minimo le complicanze croniche del diabete, senza andare a scapito della sicurezza del paziente. Come tali, sono complessivamente classificabili con un livello di prova VI secondo quanto previsto dal Piano Nazionale delle Linee-Guida ([www.pnlg.it](http://www.pnlg.it)).

Per l'elaborazione del presente algoritmo, il cui contenuto è rivolto unicamente all'ottimizzazione del compenso glicemico nelle persone con diabete mellito di tipo 2 non in gravidanza, gli autori si sono ispirati ad alcuni degli algoritmi esistenti relativi alla personalizzazione della terapia nei soggetti con diabete di tipo 2 e, in particolar modo, alle linee guida finlandesi di recente pubblicate per la gestione del diabete. Quest'ultima risorsa è stata adottata come piattaforma principale in quanto attuale e rispondente alle esigenze di adeguare il percorso terapeutico nazionale sulla base delle più aggiornate conoscenze e opzioni d'intervento.

Ulteriore precisazione relativa ai contenuti qui proposti è che non viene affrontato il percorso per l'ottimizzazione dell'intervento atto a conseguire gli obiettivi non glicemici (per es.: compenso pressorio, profilo lipidico, cessazione del fumo), benché se ne riconosca l'indiscusso valore ai fini di prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari.

Relativamente all'utilizzo dell'automonitoraggio glicemico quale strumento di controllo per la scelta delle strategie da impiegare al fine di ottimizzarne la gestione e/o per le eventuali variazioni terapeutiche, si è fatto riferimento alle raccomandazioni contenute nelle linee guida dell'*International Diabetes Federation (IDF 2008)*, lasciando alla discrezione del medico la scelta dello schema ritenuto più adeguato per i propri pazienti. Quest'ultima possibilità risponde appunto al principio dell'intero documento volto alla personalizzazione del trattamento, sulla base delle caratteristiche individuali e alle preferenze del curante. L'utilizzo degli schemi proposti è da intendersi per periodi limitati (per es., la settimana a ridosso della visita di controllo), al fine di inquadrare correttamente e in modo standardizzato il paziente. In breve, vengono consigliati tre possibili schemi standardizzati:

**1. Automonitoraggio "intensivo", a 7 punti** (controllo della glicemia prima e 2 ore dopo i tre pasti principali e al momento di coricarsi, per tre giorni consecutivi). Questo schema, pur rappresentando la scelta auspicabile (in quanto rappresentativa di un arco temporale di osservazione più lungo, offrendo una fotografia esaustiva del profilo glicometabolico), non risulta facilmente proponibile per le persone con diabete di tipo 2 in terapia orale, anche in relazione alle limitazioni imposte dai rimborsi dei vari sistemi sanitari o assicurativi; inoltre, può risultare non facilmente accettabile dal paziente, e difficilmente sostenibile come opzione da parte dello stesso specialista in quanto ritenuta eccessivamente impegnativa.

**2. Automonitoraggio a schema "sfalsato"** (controllo della glicemia prima e 2 ore dopo la colazione il primo, quarto e settimo giorno di una settimana; prima e 2 ore dopo il pranzo il secondo e il quinto giorno di quella stessa settimana; prima e 2 ore dopo la cena del terzo e del sesto giorno). Questo schema è caratterizzato da un maggior grado di flessibilità per

il paziente, risultando più agevolmente tollerato e accettato, con una conseguente maggiore aderenza all'indicazione a seguirlo. È l'opzione più facilmente sostenuta dallo specialista.

**3. Automonitoraggio a 5 punti** (controllo della glicemia prima della colazione e della cena, e 2 ore dopo i tre pasti principali, per tre giorni consecutivi). Questo schema rappresenta un buon compromesso tra lo schema intensivo e quello sfalsato, offrendo l'efficacia del monitoraggio associata alla praticità d'impiego. Risulta pertanto facilmente accettato dallo specialista e dal paziente, ed è economicamente accettabile.

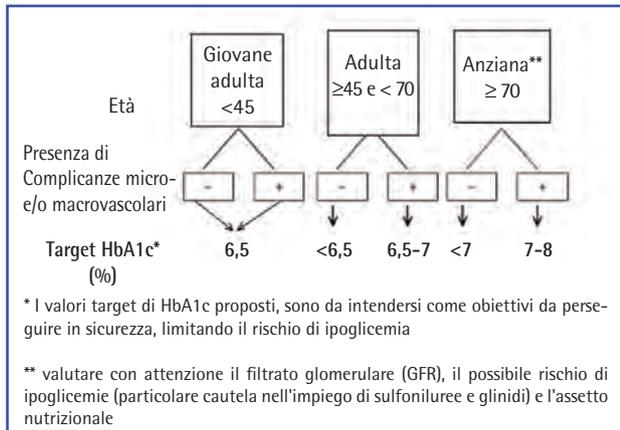
Per quanto riguarda le opzioni di terapia anti-diabetica e le loro associazioni, le evidenze in letteratura che pongano direttamente a confronto schemi terapeutici differenti sono piuttosto scarse. Nel presente documento la scelta di una molecola o di un'associazione di farmaci rispetto ad altre è stata guidata, non solo dall'efficacia nel ridurre la glicemia o dalla durata nel tempo di tale effetto ("durability"), ma anche dagli effetti extraglicemici complessivi (effetto sul peso corporeo, sensibilità all'insulina, rischio cardiovascolare), nonché dalla comodità d'impiego, dalla sicurezza, dalla tollerabilità e dai costi, tenendo comunque presente gli effetti sinergici e le interazioni derivanti dalle specifiche combinazioni.

## Parametri per la caratterizzazione del Paziente

Considerando fondamentale un'accurata caratterizzazione del paziente ai fini della definizione del rischio individuale di ciascun soggetto di sviluppare complicanze croniche e, quindi, della strategia terapeutica più opportuna, nel presente algoritmo sono utilizzati l'età e la presenza di complicanze micro- e/o macrovascolari note. Per quanto riguarda l'età, in accordo con la definizione proposta dalle linee guida europee per la gestione del soggetto anziano con diabete, sono state arbitrariamente identificate le tre seguenti fasce: giovani adulti (età < 45 anni); adulti (età compresa tra  $\geq 45$  e < 70 anni); e anziani ( $\geq 70$  anni). Aldilà dell'età anagrafica, l'algoritmo prevede comunque che venga presa in considerazione quella biologica del paziente, esistendo ampie differenze nei processi d'invecchiamento tra i vari individui (Fig. 1).

Sulla base della negatività o della positività anamnestica per complicanze micro- e/o macrovascolari, sono stati identificati target differenti di emoglobina glicata (HbA1c), raccomandando, in particolare, per gli adulti e per gli anziani con complicanze note, rispettivamente un target di 6,5-7% e di 7-8%. Questi valori proposti sono comunque da intendersi come obiettivi da perseguire in sicurezza, limitando al massimo il rischio di ipoglicemie. Nei soggetti anziani viene raccomandato di porre particolare attenzione alla funzionalità renale (in termini di filtrato glomerulare [GFR] in ml/min rapportato a una superficie corporea di 1,73 m<sup>2</sup>) e al conseguente rischio di ipoglicemie indotte soprattutto da sulfoniluree e glinidi, nonché all'assetto nutrizionale.

Condizioni quali la presenza di obesità (BMI  $\geq 30$ ), lo svolgimento di professioni correlate a possibili ipoglicemie (autisti, piloti, gruisti, lavoratori su impalcature, ecc.), e la coesistenza d'insufficienza renale cronica (IRC; considerata grave con un GFR di 15-29 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>) hanno rappresentato ulteriori elementi per lo sviluppo del processo decisionale strutturato. Nella categoria dei soggetti professionalmente esposti a più gravi conseguenze derivanti da possibili ipoglicemie (specie se inavvertite) possono comunque essere



**Figura 1.** Parametri per la caratterizzazione del paziente con diabete di tipo 2.

assimilabili anche tutti quegli individui con variazioni glicemiche particolarmente spiccate, cardiopatie severe o precedenti eventi ipoglicemici gravi.

Nella logica della semplificazione che ha ispirato il presente documento, si è ritenuto che età e presenza di complicanze potessero essere parametri esaustivi per la caratterizzazione della persona con diabete di tipo 2, non inserendo il dato relativo alla durata di malattia. Questo dato, per quanto utile, è tuttavia spesso poco attendibile; inoltre, corrispondendo al momento della diagnosi clinica, non tiene conto della lunga fase prodromica di pre-diabete che ha rilevanza fisiopatologica sul potenziale sviluppo di complicanze.

## Obiettivi Glicemici

Oltre all'HbA1c, per la valutazione del compenso glicemico e della necessità di apportare modificazioni allo schema terapeutico in atto, i pazienti sono "fenotipizzati" in base alla tipologia e alla prevalenza delle varie glicemie quotidiane, utilizzando i livelli di glicemia a digiuno/pre-prandiale e quelli 2 ore dopo i pasti principali, sulla base delle valutazioni effettuate mediante automonitoraggio. Adottando le raccomandazioni contenute negli *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito AMD/SID*, nonché quelle dell'algoritmo di consenso ADA (*American Diabetes Association*)/EASD (*European Association for the Study of Diabetes*), vengono fissati come target valori compresi tra 70-130 mg/dl per la glicemia a digiuno/pre-prandiale, e < 180 mg/dl per quella post-prandiale. Sulla base dell'analisi delle misurazioni effettuate con l'autocontrollo, vengono identificate le seguenti condizioni:

- *iperglicemia prevalentemente a digiuno/pre-prandiale*: quando vi sia una proporzione di valori di iperglicemia > 60% del totale delle misurazioni effettuate a digiuno o prima del pasto (ad es.: 3 valori su 5 sono > 130 mg/dl)
- *Iperglicemia prevalentemente post-prandiale*: quando vi sia una proporzione di valori di iperglicemia > 60% del totale delle misurazioni effettuate dopo 2 ore dai pasti (ad es.: 3 valori su 5 sono > 180 mg/dl).

In funzione delle caratteristiche del paziente con diabete di tipo 2, l'algoritmo propone cinque diversi quadri:

1. paziente con diabete di tipo 2, non in terapia antidiabetica e iperglicemia severa HbA1c ≥9%, in assenza o in presenza di sintomatologia (Algoritmo A);

2. paziente con diabete di tipo 2 normopeso o sovrappeso (BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>) e iperglicemia lieve/moderata (HbA1c 6,5 - <9%) (Algoritmo B)
3. paziente con diabete di tipo 2 - obesità (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) e iperglicemia lieve/moderata (HbA1c 6,5 - <9%) (Algoritmo C)
4. paziente con diabete di tipo 2 e presenza di rischio professionale correlato a possibili ipoglicemie e iperglicemia lieve/moderata (HbA1c 6,5 - <9%) (Algoritmo D)
5. paziente con diabete di tipo 2 - insufficienza renale cronica (IRC) e iperglicemia lieve/moderata (HbA1c tra 6,5 e < 9%) (Algoritmo E)

In tutte le flowchart d'intervento, valgono le seguenti note di specifica:

- a) i valori target di HbA1c proposti sono da intendersi come obiettivi da perseguire in sicurezza, limitando il rischio di ipoglicemie;
- b) in ogni fase è sempre possibile avviare, anche temporaneamente, un trattamento insulinico, ponendo comunque particolare cautela in caso di rischio di ipoglicemie e valutando attentamente il rapporto costo/beneficio nei soggetti affetti da obesità;
- c) l'intervallo/durata di trattamento suggerito nei vari passaggi è variabile in funzione dell'effettivo o mancato conseguimento dei valori target di buon controllo glicemico (i.e.: 3-6 mesi se il soggetto è a target; 3 mesi se non è target)
- d) i suggerimenti per l'utilizzo dei vari farmaci e delle loro associazioni sono da intendersi secondo le indicazioni, controindicazioni e autorizzazioni riportate nelle rispettive schede tecniche

## Conclusioni

Il diabete tipo 2 è una malattia eterogenea. Nel 1978 Stefan S Fajans scriveva che è una sindrome, costituita da diverse malattie tutte caratterizzate da iperglicemia e danni tissutali, risultanti da fattori eziologici e patogenetici eterogenei.

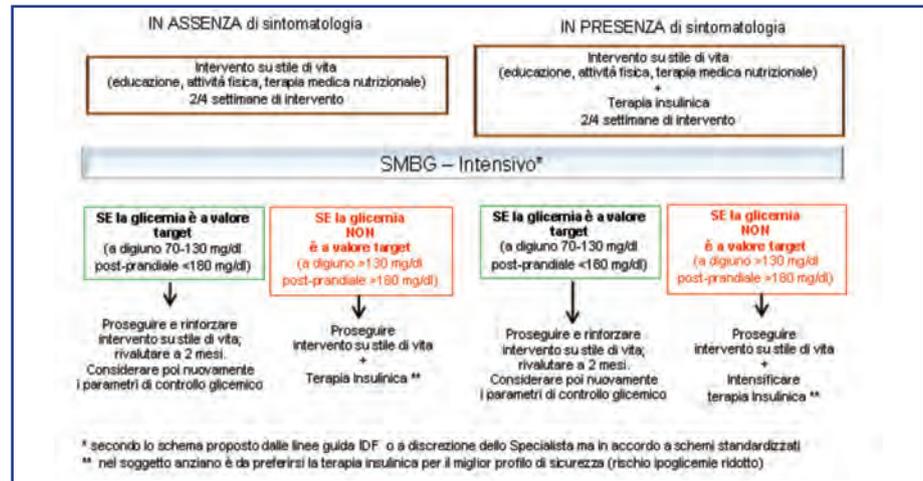
Oggi gli elementi determinanti l'iperglicemia nei singoli quadri clinici possibili, sono meglio definiti: alla classica triade- ridotta secrezione insulinica, insulinoresistenza a livello epatico e muscolare- si sono aggiunti il ridotto effetto incretinico, l'aumentata lipolisi, l'aumentato riassorbimento renale del glucosio, le alterazioni dei neurotrasmettitori, nonché l'aumentata secrezione di glucagone.

La base genetica del diabete, ancora largamente da esplorare, aggiunge ulteriori elementi di eterogeneità e complessità.

Per certi aspetti, ancora maggiore è l'eterogeneità fenotipica della malattia, di facile riscontro nella pratica quotidiana. Infatti, oltre alla eterogeneità legata alla età e alle comorbilità, possiamo osservare: diabete a rapida o lenta progressione, diabete associato a normopeso, sovrappeso o obesità, forme con iperglicemia prevalente a digiuno, postprandiale o entrambe, diabete con tendenza o meno alla chetosi, diabete che richiede o non richiede terapia insulinica, diabete con alta o bassa secrezione insulinica o, ancora, forme con aumentata o ridotta sensibilità all'insulina, diabete rispondente o meno a farmaci orali (o a particolari classi di questi), diabete in pazienti di etnia a basso o alto rischio genetico o culturale, diabete associato a comportamenti ad alto o basso rischio, o ancora forme con presenza o meno di ulteriori fattori di rischio cardiovascolare.

### ALGORITMO A

Paziente con Diabete di Tipo 2, non in terapia antidiabetica e iperglicemia severa HbA1c ≥9%

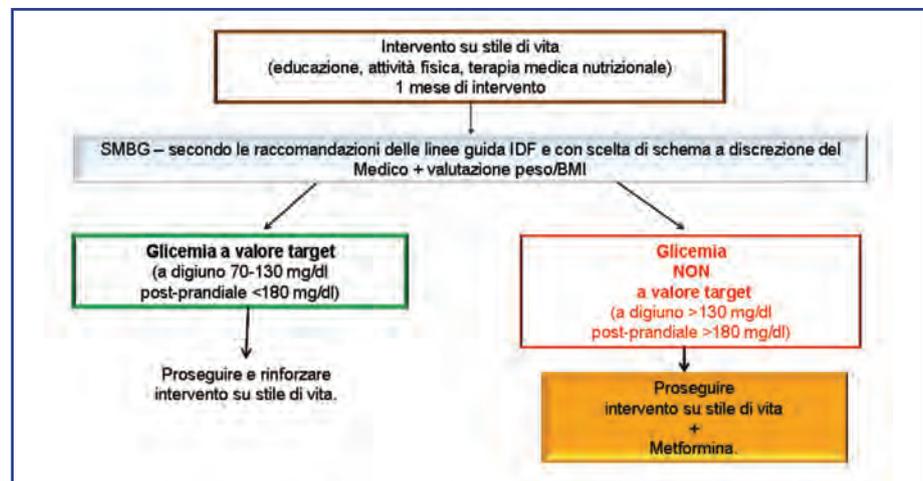


#### Algoritmo A

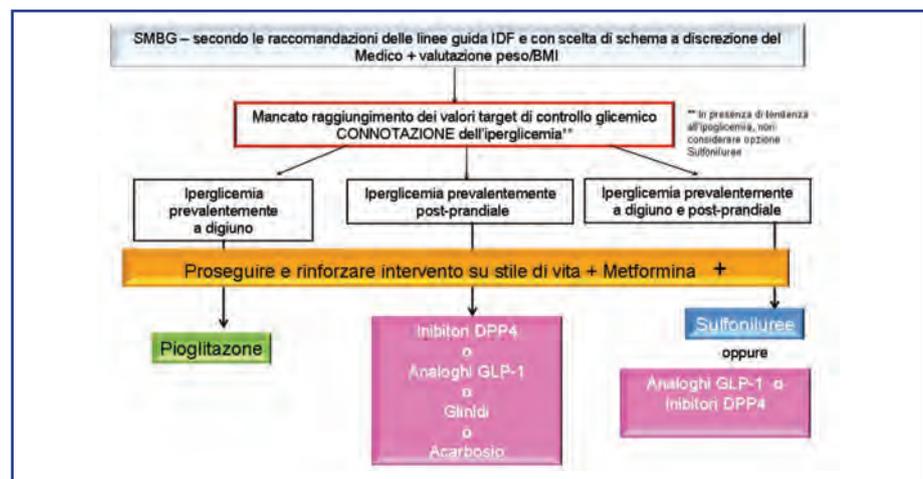
Paziente con Diabete di Tipo 2, non in terapia antidiabetica e iperglicemia severa HbA1c ≥9%.

### ALGORITMO B

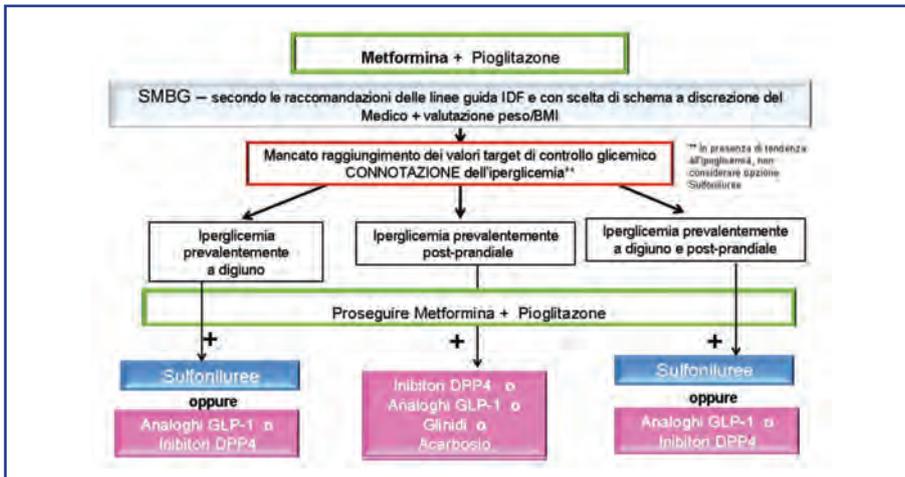
Riguarda il paziente con Diabete di Tipo 2, normopeso o sovrappeso (BMI<30 kg/m2) e iperglicemia lieve/moderata (HbA1c 6,5 - <9%) ed è caratterizzato da 3 differenti Flowchart



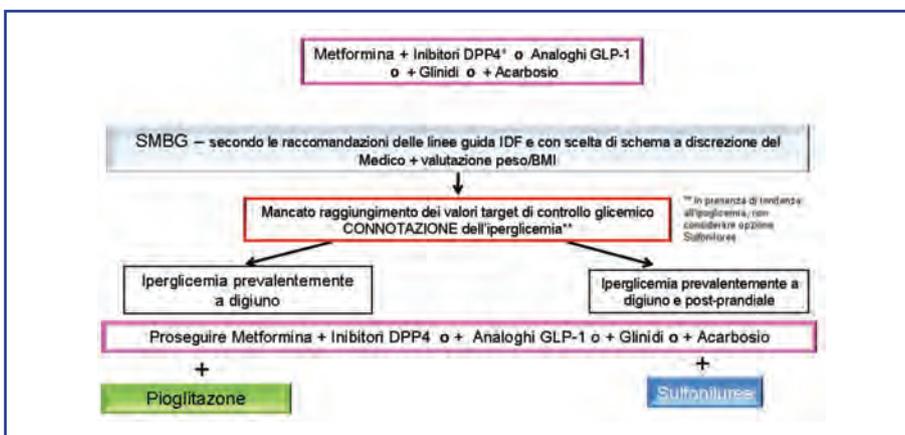
Algoritmo B: Flowchart B1  
Primo gradino terapeutico.



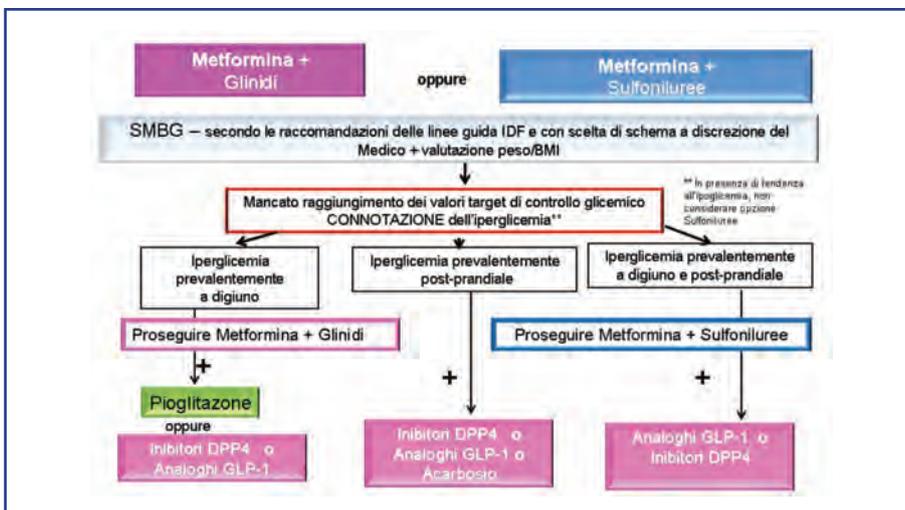
Algoritmo B: Flowchart B2  
Secondo gradino terapeutico.



Algoritmo B: Flowchart B3a  
Terzo gradino terapeutico.



Algoritmo B: Flowchart B3b  
Terzo gradino terapeutico.



Algoritmo B: Flowchart B3c  
Terzo gradino terapeutico.

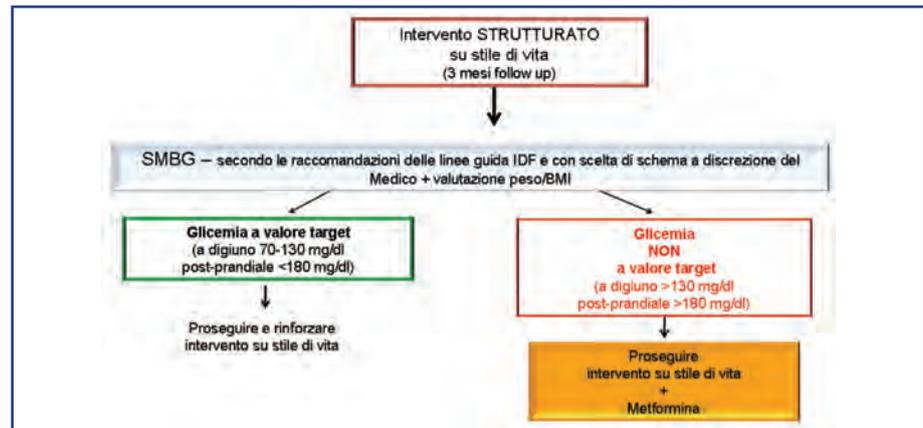
L'associazione di un terzo farmaco alla terapia antidiabetica può essere sostituita dall'avvio della terapia insulinica.

La scelta di quale schema di terapia insulinica utilizzare, va fatta in considerazione del profilo glicemico del singolo paziente, ossia se prevale l'iperglicemia a digiuno o quella post-prandiale. La terapia con metformina va comunque mantenuta, salvo controindicazioni.

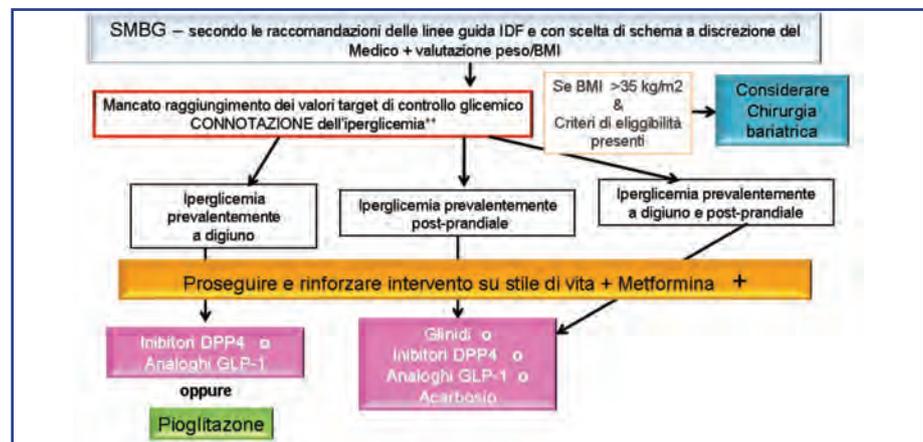
Algoritmo B: Flowchart B3d  
Terzo gradino terapeutico.

## ALGORITMO C

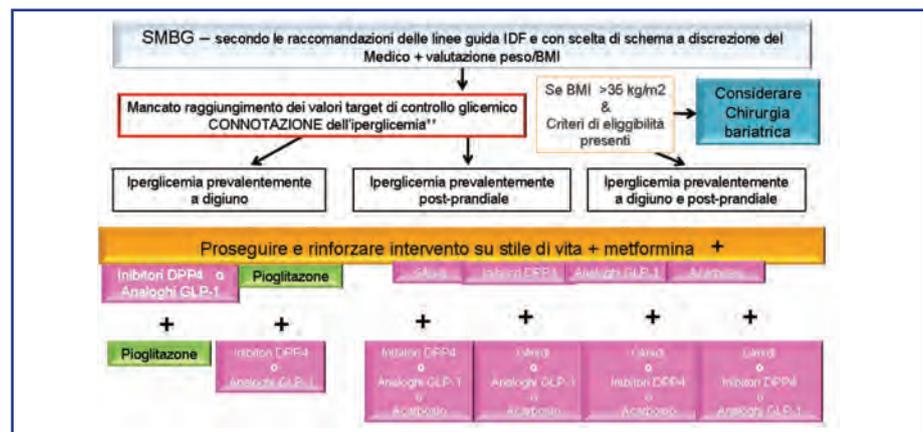
Riguarda il paziente con Diabete di Tipo 2 – Obesità (BMI=30 kg/m<sup>2</sup>) e iperglicemia lieve/moderata (HbA1c 6,5- <9%) ed è caratterizzato da 3 differenti Flowchart.



Algoritmo C: Flowchart C1  
Primo gradino terapeutico.



Algoritmo C: Flowchart C2  
Secondo gradino terapeutico.



Algoritmo C: Flowchart C3a  
Terzo gradino terapeutico.

L'associazione di un terzo farmaco alla terapia antidiabetica può essere sostituita dall'avvio della terapia insulinica.

Se HbA1c non a target → Terapia insulinica Intensiva

La scelta di quale schema di terapia insulinica utilizzare, va fatta in considerazione del profilo glicemico del singolo paziente, ossia se prevale l'iperglicemia a digiuno o quella post-prandiale. La terapia con metformina va comunque mantenuta, salvo controindicazioni.

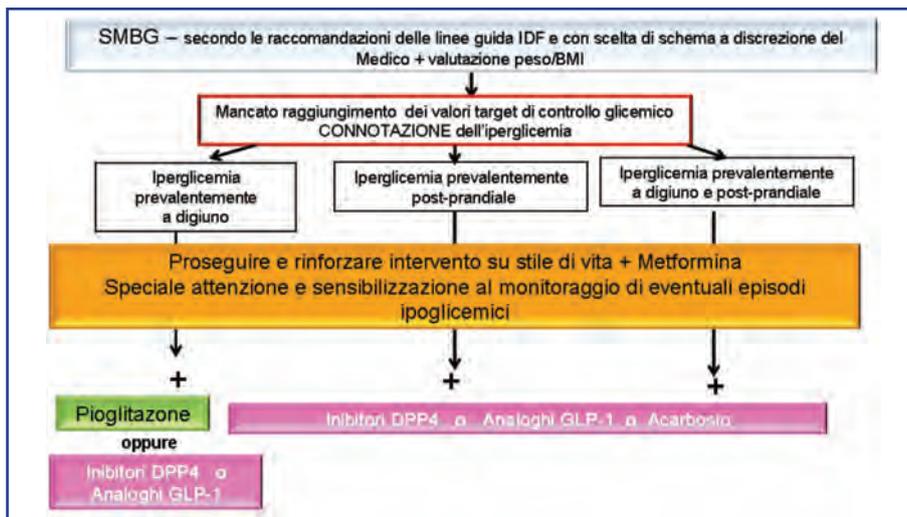
Algoritmo C: Flowchart C3b  
Terzo gradino terapeutico.

## ALGORITMO D

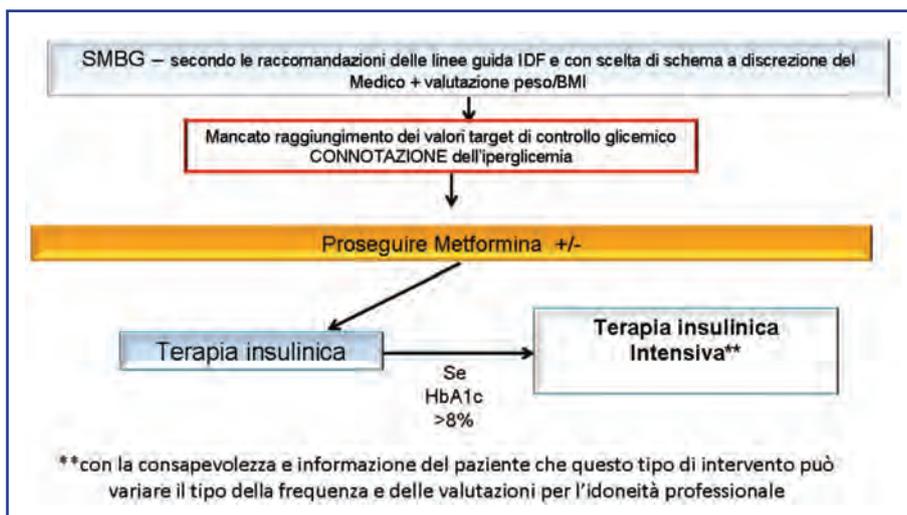
Riguarda il paziente con Diabete di Tipo 2 e presenza di rischio professionale correlato a possibili ipoglicemie e iperglicemia lieve/moderata (HbA1c 6,5- <9%) ed è caratterizzato da 3 differenti Flowchart.



Algoritmo D: Flowchart D1  
Primo gradino terapeutico.



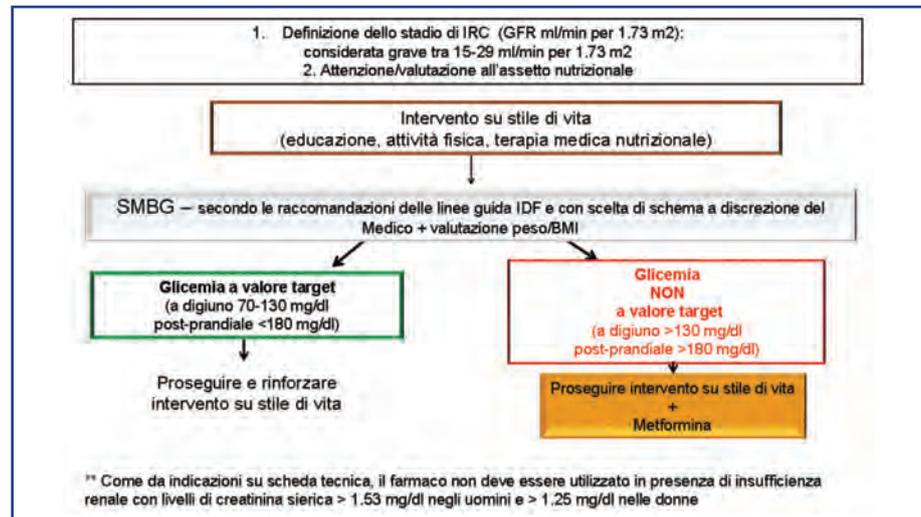
Algoritmo D: Flowchart D2  
Secondo gradino terapeutico.



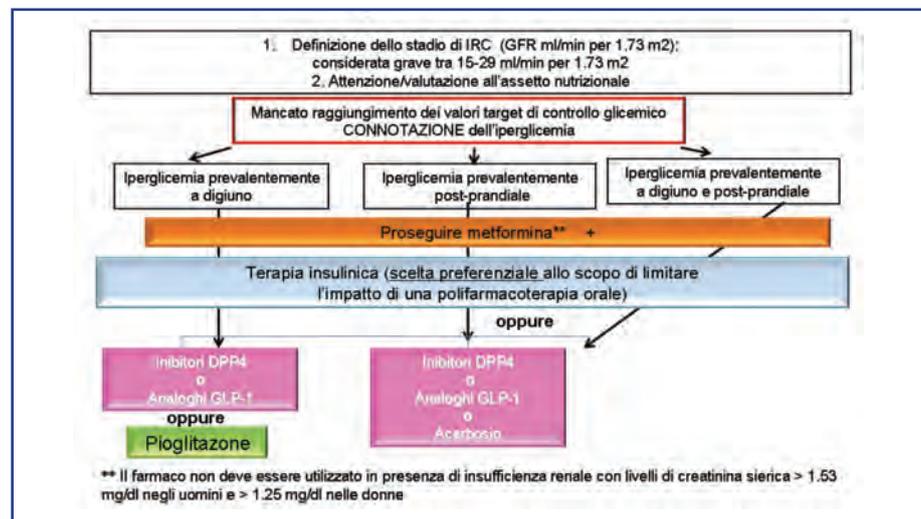
Algoritmo D: Flowchart D3  
Terzo gradino terapeutico.

## ALGORITMO E

Riguarda il paziente con Diabete di Tipo 2 – insufficienza renale cronica (IRC) e iperglicemia lieve/moderata (HbA1c 6,5- <9%) ed è caratterizzato da 2 differenti Flowchart.



Algoritmo E: Flowchart E1  
Primo gradino terapeutico.



Algoritmo E: Flowchart E2  
Secondo gradino terapeutico.

I recenti grandi trials clinici (UKPDS e relativo studio osservazionale in follow up, ACCORD, ADVANCE, VADT) hanno essenzialmente dimostrato che l'intervento mirato al controllo dell'iperglicemia per essere efficace, deve essere precoce e condotto in sicurezza per evitare effetti collaterali, primo fra tutti l'ipoglicemia, che potrebbero invece costituire un rischio aggiuntivo per il paziente. Da qui il messaggio conclusivo che suggerisce come il tipo di intervento effettuato, debba rispondere a obiettivi specifici mirati e il più possibile individualizzati per i singoli pazienti.

Negli anni recenti la disponibilità di farmaci per il trattamento del diabete tipo 2 si è molto ampliata grazie all'introduzione di farmaci con meccanismi di azione nuovi e peculiari. In questa prospettiva la fenotipizzazione fisiopatologica, clinica e sociale dei singoli pazienti rappresenta il prerequisito che permette scelte terapeutiche razionali, motivate e aventi un adeguato rapporto costo/ efficacia. Seppur vi sia crescente consenso su questo atteggiamento nel percorso decisionale-terapeutico, tuttavia l'EBM fornisce indicazioni con elevato grado di evidenza sostanzialmente solo sugli obiettivi glicemici, mentre le scelte terapeutiche individuali sono spesso il risultato di un uso ragionevole di informazioni con diversi gradi di evidenza.

La presente Expert Opinion propone algoritmi terapeutici personalizzati per alcuni fenotipi frequenti di diabete tipo 2, con un particolare riguardo, rispetto ad altre proposte, per la valorizzazione delle informazioni fornite da un uso razionale dell'autocontrollo glicemico domiciliare.

Il limite metodologico delle Expert Opinion, con l'ampio spazio dato alla soggettività dell'opinione degli autori è chiaro e noto, tuttavia, nella stesura della proposta, ci si è ispirati a una visione attuale dell'EBM, strettamente paziente-orientata. L'idea è stata quindi quella di integrare le migliori prove di efficacia clinica con l'esperienza e l'abilità del medico e i valori e le aspettative del paziente, ovvero esercitare un uso cosciente, esplicito e giudizioso delle migliori prove di efficacia biomediche al momento disponibili, al fine di prendere le decisioni più idonee all'assistenza del singolo paziente.

## Ringraziamenti

Un ringraziamento per il supporto dato nella stesura del documento è dovuto a Simona Braghi<sup>1</sup>.

Il documento è stato realizzato grazie ad un contributo educativo non condizionante di Roche Diagnostics SpA e Boehringer Ingelheim SpA.

## BIBLIOGRAFIA

1. Adler AI, Shaw EJ, Stokes T, Ruiz F. Guideline Development Group. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: summary of NICE guidance. *BMJ* 338: b1668. doi: 10.1136/bmj.b1668,2009.
2. Ahren B, Gomis R, Standl E, Mills D, Schweizer A. Twelve and 52 week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* ;12: 2874-80, 2004.
3. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. Editore Infomedica, Torino. Disponibile [http://www.infodiabetes.it/standard\\_di\\_cura/2010\\_linee\\_guida.pdf](http://www.infodiabetes.it/standard_di_cura/2010_linee_guida.pdf);

4. Bonomo K, De Salve A, Fiore E, Mularoni E, Massucco P, Poy P, Pomero A, Cavalot F, Anfossi G, Trovati M. Evaluation of a simple policy for pre- and post-prandial blood glucose self-monitoring in people with type 2 diabetes not on insulin. *Diabetes Res Clin Pract.* 87: 246-51, 2010.
5. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 4: 890-95, 2007.6. Brazg R, Xu L, Dalla Man C, Cobelli C, Thomas K, Stein PP. Effect of adding sitagliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, to metformin on 24h glycaemic control and b-cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2: 186-93, 2007.
7. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, Owens DR, Bradley C, Linn T. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 371: 1073-84, 2008.
8. Buckwald H, Estok R, Fährbach K, Banel D, Jensen MD, Pories BJ, Bantle JP, Sledge I. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *AM J Med* 122: 248-56, 2009.
9. Campbell IW and Howlett HCS. Worldwide experience of metformin as an effective glucose lowering agent: a metaanalysis. *Diabetes Metab Rev* 11(Supply 1): S57-S62, 1995.
10. Chan NN, Brain HP, Feher MD, Metformin-associated lactic acidosis: a rare or very rare clinical entity? *Diabet Med* 4: 273-81, 1999.
11. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G; Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2: 2638-43, 2006.
12. DeFronzo RA. Banting Lecture: from the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 58: 773-95, 2009.
13. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Luiz Gross J, Yuyan Duan R, Ravichandran S, Chen RS. Saxagliptin 014 Study Group. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care* 32: 1649-55, 2009.
14. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin 4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 5: 1092-100, 2005.
15. Del Prato S. Megatrials in type 2 diabetes. From excitement to frustration? *Diabetologia* 52: 1219-1226, 2009.
16. Del Prato S, LaSalle J, Matthaes S, Bailey CJ. Global Partnership for Effective Diabetes Management. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Int J Clin Pract.* 64(3): 295-304, 2010.
17. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 360(2): 129-39, 2009.
18. Durán A, Martín P, Runkle I, Pérez N, Abad R, Fernández M, Del Valle L, Sanz MF, Calle-Pascual AL. Benefits of self-monitoring blood glucose in the management of new-onset Type 2 diabetes mellitus: the St Carlos Study, a prospective randomized clinic-based interventional study with parallel groups. *J Diabetes* 2(3): 203-11, 2010.
19. Eldor R, Raz I. The Individualized Target HbA1c: A New

<sup>1</sup> Università Vita-Salute San Raffaele Milano

- Method for Improving Macrovascular Risk and Glycemia Without Hypoglycemia and Weight Gain. *Rev Diabet Stud.* 6(1): 6-12, 2009.
20. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther* 12: 1395-409, 2000.
  21. European Diabetes Working Party for Older People 2001–2004: Clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus [article on-line]. Available from [www.eugms.org](http://www.eugms.org).
  22. Fajans SS, Cloutier MC, Crowther RL. The Banting Memorial Lecture 1978. Clinical and etiologic heterogeneity of idiopathic diabetes mellitus. *Diabetes* 27: 1112–25.
  23. Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, Taylor K, Gaines E, Varns A, Kim D, Baron AD. Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin 4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 8: 2370-77, 2003.
  24. Fonseca VA. Incretin-Based Therapies in Complex Patients: Practical Implications and Opportunities for Maximizing Clinical Outcomes: A Discussion with Dr. Vivian A. Fonseca. *The American Journal of Medicine* 124: 1S, 2011.
  25. Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, Rochotte E, Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2: 166-74, 2007.
  26. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 358(24): 2545-59, 2008.
  27. Goldstein BJ, Feinglos MN, Luncelford JK, Johnson J, Williams-Herman DE; Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 8: 1979-87, 2007.
  28. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 357(17): 1716-30, 2007.
  29. Hermann LS, Schersten B, and Melander A. Antihyperglycaemic efficacy, response prediction and dose-response relations of treatment with metformin and sulphonylurea, alone and in primary combination. *Diabetic Medicine* 11: 953-60, 1994.
  30. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P. Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obesity and Metabolism* 5: 733-45, 2007.
  31. Hernandez-Jimenez S, Aguilar-Salinas CA, Mehta R, Rull JA, Gómez-Pérez FJ. Management of Type 2 Diabetes: More Evidence is Required to Address the Clinical and Contextual Facets *Curr Diabetes Rev.* 7(2): 99-105, 2011.
  32. International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Available from <http://www.idf.org>.
  33. Inzucchi SE, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes: part II: Incretin-based therapy and beyond. *Circulation* 117: 574-84, 2008.
  34. Jadzinsky M, Pfützner A, Paz-Pacheco E, Xu Z, Allen E, Chen R; CV181-039 Investigators. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obesity and Metabolism* 11: 611-22, 2009.
  35. Jain R, Allen E, Wahl T, et al. Efficacy of biphasic insulin aspart 70/30 in patients with T2DM not achieving glycemic targets on OADS with/without basal insulin therapy. *Diabetes* 54: A69, 2005.
  36. Jenkins N, Hallowell N, Farmer AJ, Holman RR, Lawton J. Initiating insulin as part of the Treating To Target in Type 2 Diabetes (4-T) trial: an interview study of patients' and health professionals' experiences. *Diabetes Care* 33(10): 2178-80, 2010.
  37. Jianping Weng, Yanbing Li, Wen Xu, Lixin Shi, Qiao Zhang, Dalong Zhu, Yun Hu, Zhiguang Zhou, Xiang Yan, Haoming Tian, Xingwu Ran, Zuojie Luo, Jing Xian, Li Yan, Fangping Li, Longyi Zeng, Yanming Chen, Liyong Yang, Sunjie Yan, Juan Liu, Ming Li, Zuzhi Fu, Hua Cheng. Effect of intensive insulin therapy on  $\beta$ -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 371: 1753–60, 2008.
  38. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. *Metanalysis.* *Diabetes Care* 22(1): 33-37, 1999.
  39. Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 1: 10-17, 2001.
  40. Kooy A, de Jager J, Leher P, Bets D, Wulffele' MG, Donker AJM, Stehouwer CDA Long-term Effects of Metformin on Metabolism and Microvascular and Macrovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 6: 616-25, 2009.
  41. Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, Holman RR, Farmer AJ. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia* 52(10): 1990-2000, 2009.
  42. Melchior WR, Jaber LA. Metformin: an antihyperglycemic agent for treatment of type II diabetes. *Ann Pharmacother* 30: 158-64, 1996.
  43. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, Donnelly T, Moffitt P, Hopkins H. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1: 119-24, 1999.
  44. Monnier L, Colette C, Lapinski H, Boniface H. Self-monitoring of blood glucose in diabetic patients: from the least common denominator to the greatest common multiple. *Diabetes Metab* 30(2): 113-9, 2004.
  45. Nathan DM. Thiazolidinediones for initial treatment of type 2 diabetes?. *N Engl J Med* 23: 2477-80, 2006.
  46. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association. European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 32(1): 193-203, 2009.
  47. O'Keefe JH, Abuannadi M, Lavie CJ, Bell DS. Strategies for optimizing glycaemic control and cardiovascular prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proceeding* 86(2): 128-38, Epub 2011.
  48. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular

- outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(24): 2560-72, 2008.
49. Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 283: 1695-702, 2000.
  50. Pinelli NR, Moore CL, and Tomasello S. Incretin-based Therapy in Chronic Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease* 17: 439-49, 2010.
  51. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, Hinnen DA, Parkin CG, Jelsovsky Z, Petersen B, Schweitzer M, Wagner RS. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care* 34(2): 262-67, 2011.
  52. Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, De Fronzo R, Monnier L, Raz I, Del Prato S. The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach. *Diabetes Metab Res Rev* ;26(4): 239-44, 2010.
  53. Raskin P, Allen E, Hollander P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 28: 260-65, 2006.
  54. Raskin P, Gylvin T, Weng W, Chaykin L. Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 25: 542-48, 2009.
  55. Redmon JB, Bertoni AG, Connelly S, Feeney PA, Glasser SP, Glick H, Greenway F, Hesson LA, Lawlor MS, Montez M, Montgomery B; Look AHEAD Research Group. Effect of the look AHEAD study intervention on medication use and related cost to treat cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 33(6): 1153-58, 2010.
  56. Ratner RE, Maggs D, Nielsen LL, Stonehouse AH, Poon T, Zhang B, Bicsak TA, Brodows RG, Kim DD. Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycaemic control and weight in over-weight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 4: 419-428, 2006.
  57. Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM, Langdon RB, Stein PP, Alba M. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2: 537-50, 2008.
  58. Raz I, Wilson PW, Strojek K, Kowalska I, Bozikov V, Gitt AK, Jermendy G, Campaigne BN, Kerr L, Milicevic Z, Jacober SJ. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 32: 381-86, 2009.
  59. Redmon JB, Bertoni AG, Connelly S, Feeney PA, Glasser SP, Glick H, Greenway F, Hesson LA, Lawlor MS, Montez M, Montgomery B. Look AHEAD Research Group. Effect of the look AHEAD study intervention on medication use and related cost to treat cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 33: 1153-58, 2010.
  60. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P; Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24 week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 10: 1556-68, 2006.
  61. Rosenstock J, Brown A, Fischer J, Jain A, Littlejohn T, Nadeau D, Sussman A, Taylor T, Krol A, Magner J. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 21: 2050-55, 1998.
  62. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. A meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 950-55, 2005.
  63. Rosenstock J, Kim SW, Baron MA, Camisasca RP, Cressier F, Couturier A, Dejager S. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* ;2: 175-85, 2007.
  64. Sackett D. et al. Evidence- Based Medicine. How to Practice and Teach EBM, Churcill Livingstone, New York 2000.
  65. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE, Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and metanalysis. *Arch Intern Med* 21: 2594-602, 2003.
  66. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 357: 741-52, 2007.
  67. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 32(1): 187-92, 2009.
  68. Smith RJ, Nathan DM, Arslanian SA, Groop L, Rizza RA, Rotter JJ. Individualizing therapies in type 2 diabetes mellitus based on patient characteristics: what we know and what we need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 95(4): 1566-74, 2010.
  69. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 281: 2005-12, 1999.
  70. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352(9131): 854-65, 1998.
  71. 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). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 837-53, 1998.
  72. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UKPDS 28: A randomised trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1: 87-92, 1998.
  73. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and metanalysis. *Diabetes Care* 1: 154-63, 2005.
  74. Van Gaal LF, Jones NP. Addition of rosiglitazone to metformin is most effective in obese, insulin-resistant patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obesity and Metabolism* 5: 163-70, 2003.
  75. Vetter ML, Cardillo S, Rickels MR, Iqbal N. Narrative review: Effect of bariatric surgery on type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 150: 94-103, 2009.
  76. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 14(36): 1-248. 2010.