

MEDIA

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Iperglicemia e rischio cardiovascolare: quale terapia insulinica



Full Text Pdf



Malattie
cardiovascolari
e impatto sulla
qualità di vita



Importanza della
valutazione
del rischio
cardiovascolare
nell'approccio
terapeutico



Evidenze dello studio **ORIGIN** come
supporto alla pratica clinica quotidiana

Iperglicemia e rischio cardiovascolare: quale terapia insulinica

Premesse

Dall'epoca della sua scoperta, l'insulina è a ragione considerata un ormone chiave nella regolazione del metabolismo del glucosio e dei lipidi, con profondi effetti sul sistema cardiovascolare. Negli ultimi 20 anni, sono inoltre stati indagati in maniera più approfondita i diversi effetti dell'iperglicemia e dell'insulina sui processi infiammatori e le potenziali implicazioni sull'insorgenza e la progressione delle complicanze vascolari del diabete.

Secondo l'ipotesi attualmente più accreditata, l'iperglicemia cronica favorisce la comparsa di alterazioni tissutali predisponenti all'aterosclerosi attraverso l'induzione di stress ossidativo (aumento delle specie reattive dell'ossigeno, ROS), che a sua volta determina insulinoresistenza (perpetuando e mantenendo l'iperglicemia) e favorisce l'attivazione di fattori di trascrizione proinfiammatori sensibili all'equilibrio ossido-riduttivo ("redox"), quali il fattore nucleare kappa B (NF- κ B), fattori tissutali liberati da leucociti mononucleati e l'espressione di metalloproteinasi di matrice^{1,2}. Secondo altri, il maggiore stimolo ossidativo sarebbe causato soprattutto dalle variazioni acute della glicemia, come quelle registrabili entro due ore dal pasto³⁻⁵. Lo stress ossidativo correlato all'iperglicemia riduce la biodisponibilità di ossido nitrico (NO), dal momento che i radicali superossido si legano con questo formando perossinitrito (ONOO⁻); in tal modo, risultano diminuite le attività vasodilatorie, antinfiammatorie e antiplastriniche dell'NO. In estrema sintesi, la flogosi determinata da elevate concentrazioni glicemiche induce uno stato protrombotico, di vasocostrizione e di disfunzione endoteliale in grado d'innescare un circolo vizioso di alterazioni vascolari e tissutali, con effetti sfavorevoli non solo sui vasi ma anche sul tessuto miocardico. Questi e altri meccanismi possono rendere ragione dei documentati effetti sfavorevoli dell'iperglicemia nei soggetti con coronaropatie, come la maggiore incidenza di eventi vascolari e i peggiori tassi di successo nelle procedure di rivascularizzazione tra i soggetti con diabete non adeguatamente controllato.

Di contro, l'insulina, oltre a mediare la captazione del glucosio attraverso i trasportatori di membrana (GLUT4), determina l'espressione della NO sintasi endoteliale (eNOS) attraverso l'attivazione della fosfatidilinositolo chinasi (PI3K) e dell'Akt (anche nota come proteina chinasi B), nella via di segnale innescata dal legame dell'insulina con il suo recettore (Fig. 1). Studi sull'uomo hanno infatti dimostrato che l'insulina aumenta il flusso ematico a livello arterioso, venoso e del microcircolo, inibendo inoltre l'aggregazione piastrinica ed esercitando potenti effetti antiossidanti, antinfiammatori e antiaterosclerotici¹. Aldilà dell'effetto glicemico, l'insulina sembra infatti modulare la funzione endoteliale agendo sulla reattività vascolare, sui processi trombotici e su quelli infiammatori^{6,7}, e tali effetti complessivi contribuiscono a giustificare i potenziali vantaggi clinici del trattamento insulinico dell'iperglicemia nei pazienti ricoverati in condizioni critiche e per sindromi coronariche acute (Tab. I).

Nel corso degli anni, evidenze contrastanti derivanti da studi sperimentali e dalle osservazioni cliniche hanno contribuito ad alimentare un annoso dibattito. Da un lato, l'insulina (a concentrazioni marcatamente sovr fisiologiche) ha dimostrato di esercitare un effetto inducente la proliferazione delle cellule muscolari lisce vasali⁸, e il profilo di sicurezza dell'ormone nella terapia del diabete tipo 2 è stato posto in discussione⁹; dall'altro, celebri studi clinici (quali il DCCT-EDIC e lo UKPDS)^{10,11} hanno documentato quantomeno la tendenza verso la riduzione degli eventi cardiovascolari con la terapia insulinica intensiva. Il prolungamento del follow-up dello studio UKPDS (il trial con la maggiore differenza nell'uso della terapia insulinica tra i gruppi), ha infatti documentato una riduzione

Marco Gallo

SC Endocrinologia Oncologica
DU; AOU Città della Salute e della
Scienza di Torino - Molinette

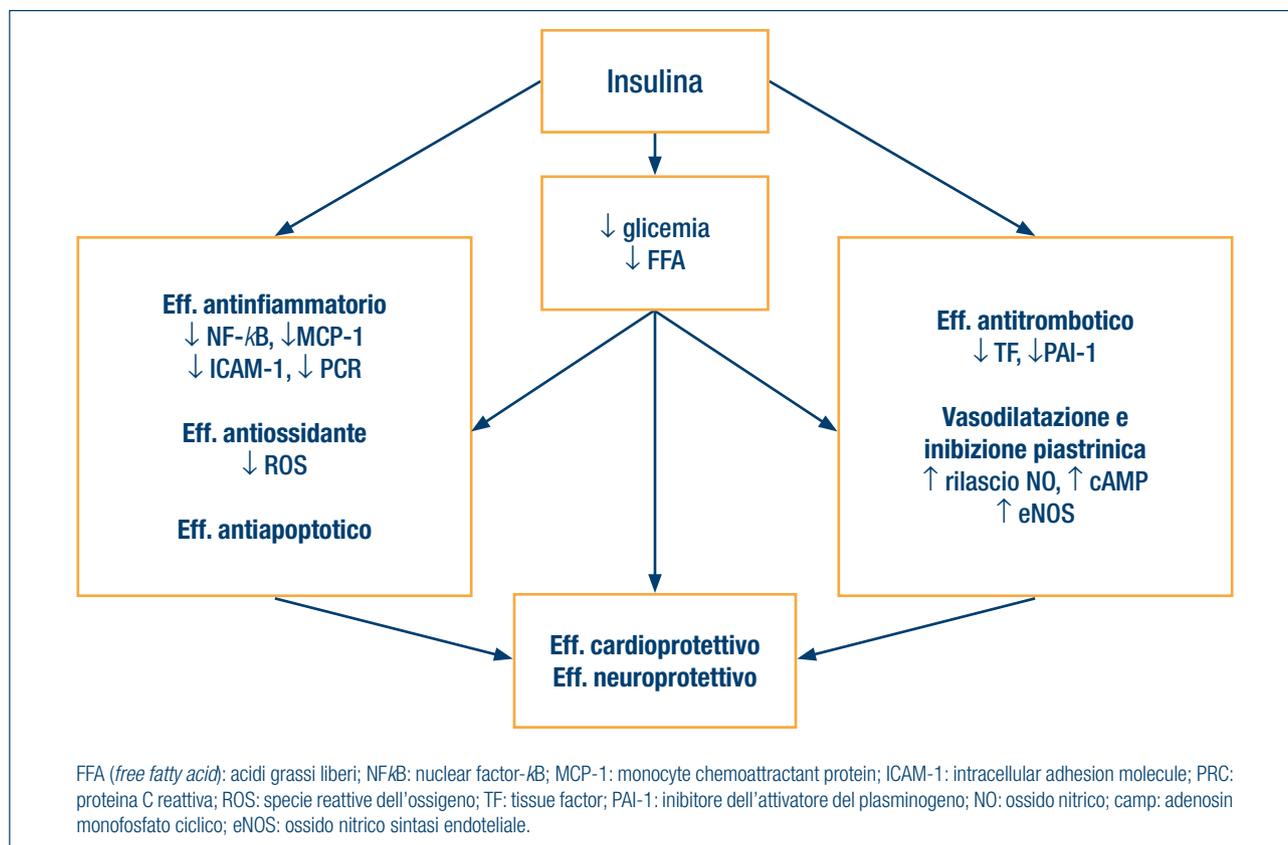
OBIETTIVI

Approfondire la relazione tra terapia insulinica e rischio cardiovascolare nel diabete tipo 2.

CORRISPONDENZA

MARCO GALLO
mgallo4@cittadellasalute.to.it



**Figura 1.**

Razionale dell'utilizzo dell'insulina nelle sindromi coronariche acute (da Dandona et al., 2007, mod.) ¹.

Tabella I. Effetti cardioprotettivi dell'insulina (da Ng et al., 2012, mod.) ⁷.

EFFETTO VALUTATO	MECCANISMI D'AZIONE IPOTIZZATI
Riduzione glicemia/glucotossicità	GLUT4
Effetto inotropo positivo	Aumento concentrazioni intracellulari di calcio, fosforilazione hsp27
Effetto antiossidante	riduzione sintesi perossinitrito (via PI3K-Akt)
Effetto antiapoptotico	Via di segnale dell'insulina (RISK)
Effetto antinfiammatorio	Via di segnale MAPK (IL6), JNK-mTOR (TNFα), NFκB
Effetti vascolari	eNOS (via PI3K-Akt)
Effetto antiaritmico	Via PI3K-Akt? Uptake miocardico del K ⁺ ?
Effetto antitrombotico	Riduzione fattori tissutali, PAI-1

GLUT4: trasportatore di glucosio intracellulare; hsp27: heat shock protein 27; PI3K: fosfatidilinositolo chinasi; RISK: reperfusion injury salvage kinase; MAPK: miogeno-activated protein kinase; IL6: interleukina 6; JNK: c-Jun N-terminal kinase; mTOR: mammalian target of rapamycin; TNFα: tumor necrosis factor-α; NFκB: nuclear factor-κB; eNOS: ossido nitrico sintasi endoteliale; PAI-1: inibitore dell'attivatore del plasminogeno

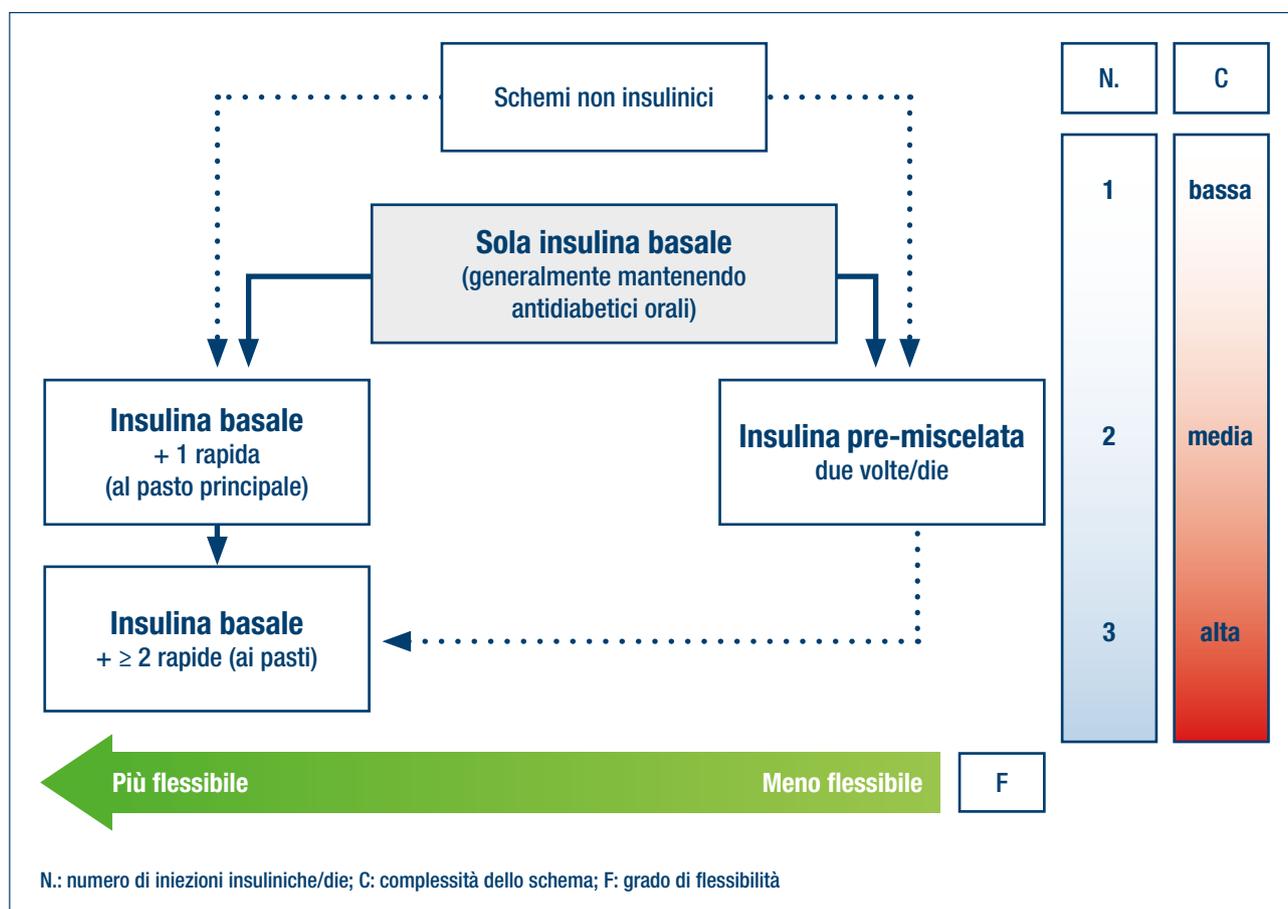
del 15% nell'incidenza di IMA e del 13% della mortalità complessiva in soggetti con diabete tipo 2 di nuova insorgenza ¹¹. Come evidenza indiretta, viene poi puntualizzato che i pazienti con spiccata e persistente iperinsulinemia perché affetti da insulinomi non mostrano una particolare predisposizione a sviluppare aterosclerosi ¹². Tale dibattito ha generato, negli ultimi anni, una certa diffidenza verso l'uso della terapia insulinica nei soggetti con patologia cardiovascolare nota, verso la quale solo ultimamente stanno emergendo risposte tranquillizzanti, come quelle fornite dallo studio ORIGIN ¹³.

Di seguito, vengono descritti due casi emblematici che possono offrire spunti di discussione su questo argomento.

Caso clinico 1

GM, maschio sovrappeso (BMI 29,5) di 68 anni, tabagista e con familiarità per diabete tipo 2, senza precedenti patologici di rilievo in anamnesi, viene ricoverato per dispnea e dolore toracico



**Figura 2.**

Strategie per la terapia insulinica nel diabete tipo 2 (da ADA; EASD, 2012, adattata) ²⁰.

scritti altri farmaci per via orale. Le viene pertanto proposto d'iniziare terapia insulinica con insulina glargine in monosomministrazione serale.

Domanda

La scelta d'iniziare il trattamento con glargine è appropriata in questa situazione, considerando il compenso glicemico, la breve durata di malattia diabetica e il rischio d'insorgenza di complicanze macrovascolari?

Risposta

A causa della progressiva disfunzione beta-cellulare che caratterizza il diabete tipo 2, spesso si rende necessario ricorrere alla terapia insulinica, anche se nella maggior parte dei casi la persistenza di una quota di secrezione endogena dell'ormone, persino negli stadi tardivi, non rende necessario ricorrere a schemi intensivi e complessi ¹⁸ (Fig. 2). Negli ultimi anni, si è imparato a non procrastinare l'avvio della terapia insulinica fino a quadri di scompenso franco o di "secondary failure" irreversibile, ma a considerare l'insulina alla stregua degli altri trattamenti antidiabetici, sfruttando la sua elevata efficacia, flessibilità e i suoi effetti vantaggiosi sulla gluco- e la lipotossicità. Anche gli standard italiani AMD-SID e gli algoritmi per la terapia personalizzata di AMD

consigliano di prendere in considerazione l'avvio della terapia insulinica in ogni passaggio d'intervento, ponendo particolare cautela in caso di rischio di ipoglicemie e dopo attenta valutazione del rapporto costo/beneficio in presenza di obesità, e valutando lo schema di terapia insulinica da utilizzare in considerazione del profilo glicemico del singolo paziente ^{19,21} (Fig. 3).

Come terapia iniziale, a meno di iperglicemia severa e/o sintomatica, è ragionevole consigliare l'aggiunta di un'insulina basale in grado di fornire un'adeguata copertura durante le 24 ore, attraverso principalmente la soppressione della produzione epatica di glucosio durante il sonno e nelle fasi interprandiali ²⁰. Gli analoghi lenti dell'insulina, rispetto all'insulina intermedia NPH, si associano a un'incidenza inferiore di ipoglicemie notturne e a un minore incremento del peso. Glargine, in particolare, garantisce una copertura più duratura, in monosomministrazione giornaliera.

Relativamente ai timori che la terapia insulinica possa esercitare effetti sfavorevoli sulla progressione delle lesioni aterosclerotiche, e quindi sull'insorgenza di complicanze macrovascolari e sull'incidenza di eventi acuti, risposte più che confortanti sono state fornite dai risultati dello studio multicentrico internazionale ORIGIN (*Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention*) ¹³, un vasto trial condotto su oltre 12.500 soggetti ultracinquantenni a rischio cardiovascolare aumentato affetti da IFG (impaired fa-



tipico. All'ECG segni di ischemia circonfrenziale, associati a movimento degli enzimi cardiaci compatibile con infarto miocardico acuto (IMA). Per la presenza di un soffio eiettivo sistolico irradiato al collo, esegue un ecocardiogramma in Pronto Soccorso che risulta indicativo della presenza di una stenosi aortica moderata-severa. Il paziente viene sottoposto a coronarografia in emergenza con riscontro angiografico di malattia aterosclerotica coronarica multi vasale, con stenosi critiche dell'arteria interventricolare anteriore e di quella circonflessa. Viene quindi eseguito un intervento chirurgico di rivascularizzazione coronarica mediante bypass e di concomitante sostituzione valvolare aortica. Gli esami ematochimici effettuati all'ingresso mostrano la presenza di iperglicemia (180-200 mg/dl) verosimilmente legata allo stress; il paziente, infatti, ricorda di aver eseguito di recente un controllo della glicemia, risultato normale, e i livelli di emoglobina glicata (5,8%; 40 mmol/mol) non indicano la presenza di importante iperglicemia negli ultimi mesi. Nel perioperatorio e dopo il trasferimento in UTI (Unità di Terapia Intensiva), i valori della glicemia risultano compresi tra 170-230 mg/dl.

Domanda

È vantaggioso, in un paziente senza diabete noto con cardiopatia ischemica, impostare una terapia insulinica?

Risposta

L'iperglicemia, indipendentemente dalla presenza o meno di un diabete noto, si associa a maggiore morbilità e mortalità nei pazienti ricoverati in condizioni critiche. Esistono numerose evidenze che dimostrano peggiori outcome clinici in presenza di un cattivo compenso glicemico in soggetti ricoverati in UTI mediche o chirurgiche per traumi, infezioni, eventi cardiovascolari o interventi. Per contro, solamente alcuni studi (e in determinati contesti) hanno dimostrato che un controllo glicemico intensivo si associa a una riduzione della mortalità (in acuto e nei mesi successivi alla dimissione) e a un miglioramento degli outcome sanitari (ad esempio, la durata della degenza o di permanenza in UTI, i tassi d'infezione e d'insorgenza di aritmie, la necessità di ventilazione meccanica e di terapie di supporto, ecc.).

Nel 1997, il noto studio DIGAMI (*Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*)¹⁴, condotto su soggetti con diabete tipo 2 e IMA, aveva evidenziato come l'infusione di insulina e glucosio per 48 h, seguita da terapia insulinica intensiva s.c. per almeno 3 mesi, si associasse a una riduzione della mortalità a breve e a lungo termine (-29% a un anno e -11% a 3,5 anni), nonché a una diminuzione del rischio di reinfarto non fatale e di scompenso cardiaco. Il successivo DIGAMI 2, pubblicato nel 2005, aveva come obiettivo chiarire se tale beneficio fosse attribuibile al miglior controllo glicemico in fase acuta o al compenso metabolico mantenuto anche dopo la dimissione ottimizzando la terapia insulinica per via sottocutanea. Il trial, tuttavia, non ha potuto evidenziare differenze significative tra terapia convenzionale e intensiva, anche a causa di problemi nel disegno e nella conduzione dello studio¹⁵.

Attualmente, nei soggetti ricoverati in UTI o sottoposti a interventi cardiocirurgici, viene generalmente raccomandato come

ragionevole, perseguibile e sicuro un target glicemico compreso tra 140 e 180 mg/dl, considerati i deludenti outcome osservati perseguendo obiettivi glicemici più ambiziosi¹⁶.

Nella maggior parte dei pazienti critici ricoverati presso UTI, la terapia insulinica considerata più appropriata è quella mediante infusione venosa continua (generalmente praticata con insulina umana regolare), anche se sono disponibili scarse evidenze della superiorità di questa rispetto alla somministrazione sottocutanea. Il trattamento dell'iperglicemia con insulina determina un duplice vantaggio: riduce gli effetti pro-infiammatori del glucosio, e sfrutta quelli antinfiammatori e inibenti lo stress ossidativo dell'insulina¹.

Caso clinico 2

Step 1

AC, femmina normopeso (BMI 24,7) di 60 anni, fumatrice e affetta da diabete tipo 2 da circa 3 anni, in discreto compenso glicemico (HbA_{1c} 7,7%; 61 mmol/mol) con metformina (2000 mg/die). Sono inoltre presenti ipertensione arteriosa (ben controllata in corso di terapia con sartano, diuretico e betabloccante), ipercolesterolemia (statina), arteriopatia periferica (antiaggreganti), osteoporosi (bifosfonato settimanale, calcio e vitamina D) ed esofagite da reflusso (inibitore di pompa protonica). Assume anche ansiolitici e ipnoinducanti. Recentemente indagata dal punto di vista cardiovascolare per la presenza di toracalgie atipiche, senza evidenza di cardiopatia ischemica in atto. Confermata invece la presenza di vasculopatia periferica, testimoniata dalla presenza di *claudicatio* e documentata da un indice di Winsor patologico (< 0,9) e dall'ecocolorDoppler.

Domanda

Il compenso glicemico della paziente è accettabile, oppure vale la pena perseguire un obiettivo di HbA_{1c} più ambizioso?

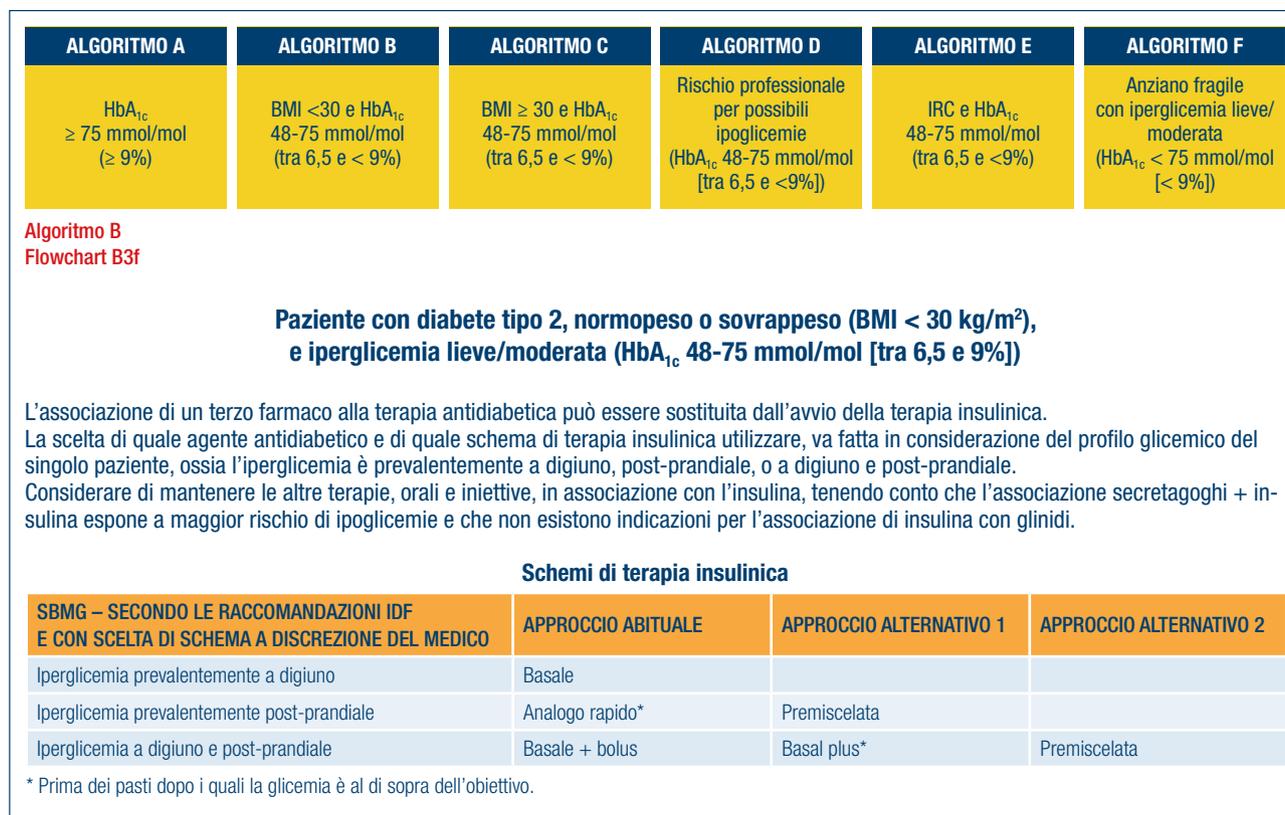
Risposta

I parametri disponibili per l'inquadramento e la caratterizzazione della paziente¹⁷, insieme alla relativamente breve durata di malattia diabetica, dovrebbero imporre il perseguimento di obiettivi glicemici più stretti, inferiori a 6,5% o compresi tra 6,5-7,0% a seconda di come la donna venga considerata dal punto di vista delle patologie/complicanze macrovascolari. L'elevato profilo di rischio cardiovascolare della paziente, unitamente alla presenza di dolori toracici (per quanto non tipici), giustificano probabilmente un atteggiamento non troppo aggressivo in questo senso.

Step 2

Rilevando iperglicemie sia a digiuno sia post-prandiali, alle misurazioni della glicemia effettuate dalla paziente con l'automonitoraggio, viene aggiunta per breve periodo una sulfonilurea ai pasti principali. La comparsa di un'ipoglicemia non severa spaventa tuttavia la donna, che ritorna a visita di controllo chiedendo la sospensione del farmaco. Lamentando l'assunzione di numerose compresse ogni giorno, con conseguenti problemi di frequenti dimenticanze nell'assumere la terapia, chiede non le siano pre-



**Figura 3.**

Schemi di terapia insulinica basati sulla fenotipizzazione del pattern glicemico (algoritmi di terapia personalizzata AMD - http://www.aemmedi.it/algoritmi_it_2013/) (da AMD, 2012)¹².

sting glucose), IGT (impaired glucose tolerance) o diabete tipo 2 di recente insorgenza. L'obiettivo dello studio, condotto con un disegno fattoriale 2x2, era valutare gli effetti della terapia con glargine, rispetto alla terapia standard "locale", su vari outcome cardiovascolari coprimari (IMA non fatale, ictus non fatale, mortalità per cause cardiovascolari, ricoveri per scompenso cardiaco o per procedure di rivascolarizzazione [cardiaca, carotidea o periferica]). Tra i partecipanti arruolati nel braccio del trattamento con glargine, era prevista l'ottimizzazione della dose fino a ottenere una glicemia a digiuno ≤95 mg/dl; tale obiettivo è stato raggiunto dal 50% dei soggetti trattati, con una dose mediana di glargine di 0,31 U/kg).

Durante una mediana di follow-up di 6,2 anni, non è stata osservata alcuna differenza significativa in termini d'incidenza di eventi cardiovascolari tra il gruppo trattato con glargine e quello con terapia standard (rispettivamente: 2,94 e 2,85 per 100 persone-anno; hazard ratio 1,02 con IC 95% 0,94-1,11; p=0,63) (Fig. 4). Sostanzialmente sovrapponibile è risultata anche la mortalità e l'incidenza di eventi microvascolari, a scapito di un modesto incremento del peso (+1,6 kg vs. -0,5 kg) e dell'incidenza di ipoglicemie (1,00 vs. 0,31 per 100 persone-anno; p < 0,001); non è stata comunque registrata una differenza nel tasso di incidenti stradali e di fratture, indici indiretti di ipoglicemie gravi. Il gruppo in terapia con glargine ha mostrato valori inferiori di glicemia basale e di HbA_{1c}, rispetto a quello standard. Da segnalare

come il 47% dei soggetti trattati con glargine assumesse anche metformina.

L'evidenza che la terapia precoce con glargine non aumenta il rischio cardiovascolare del soggetto diabetico, soprattutto tenendo in considerazione le dimensioni del trial, la durata del follow-up, l'età media dei pazienti (63,5 anni) e l'arruolamento esclusivo di individui con fattori di rischio cardiovascolare, rassicura sull'utilizzo della terapia insulinica già nelle fasi precoci di malattia.

Domanda

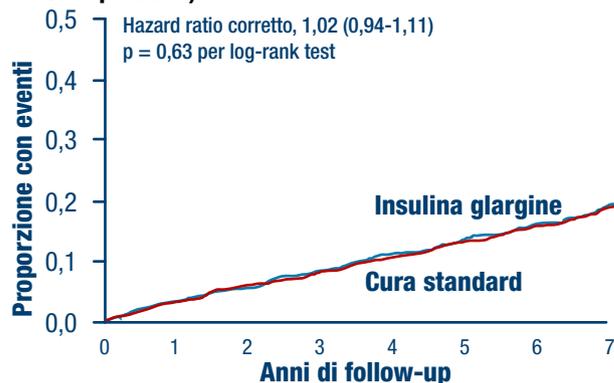
Come gestire l'avvio della terapia con glargine?

Risposta

Generalmente, la terapia con glargine viene iniziata con basse dosi (0,1-0,2 U/kg/die) adattandone individualmente l'ora della somministrazione, anche se nella maggior parte dei casi viene scelta l'iniezione al momento di coricarsi. Si potrà consigliare alla paziente l'incremento graduale di 1-2 unità una o due volte la settimana fino al raggiungimento degli obiettivi prefissati per i valori glicemici al risveglio (70-115 mg/dl). A qualsiasi livello è raccomandato il perseguimento del peso corporeo target per quel soggetto e la prosecuzione dell'intervento sullo stile di vita. Inoltre, è raccomandabile mantenere il trattamento con metformina, che può contrastare l'incremento ponderale legato all'insulina riducendone il fabbisogno giornaliero.

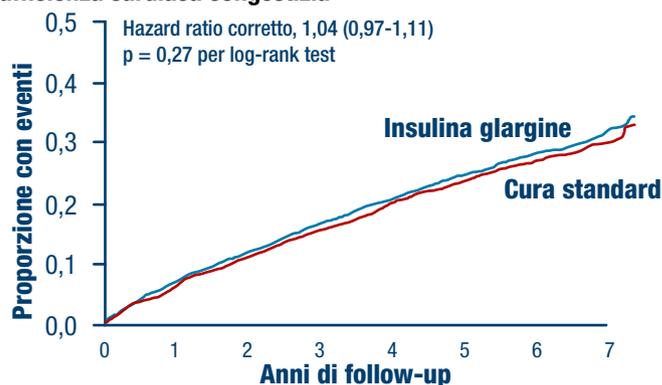


A. Infarto miocardico, ictus o morte per cause cardiovascolari (outcome coprimario)



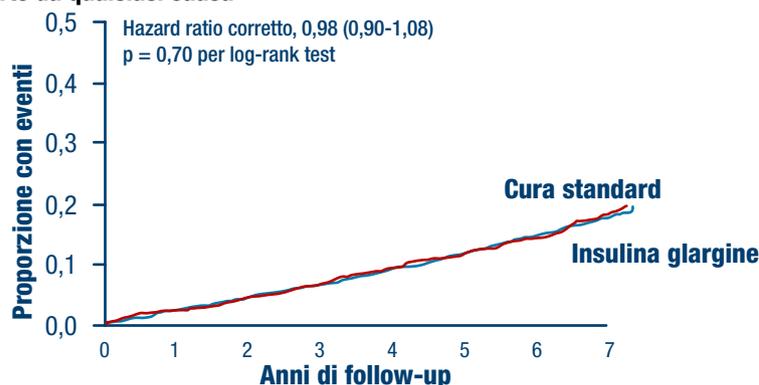
Numero a rischio									
Insulina glargine	6.264	6.057	5.850	5.619	5.379	5.151	3.611	766	
Cura standard	6.273	6.043	5.847	5.632	5.415	5.156	3.639	800	

B. Outcome coprimario più rivascularizzazione di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia



Numero a rischio									
Insulina glargine	6.264	5.827	5.474	5.153	4.835	4.523	3.076	631	
Cura standard	6.273	5.833	5.493	5.186	4.880	4.555	3.142	663	

C. Morte da qualsiasi causa



Numero a rischio									
Insulina glargine	6.264	6.150	6.024	5.857	5.687	5.508	3.906	847	
Cura standard	6.273	6.159	6.029	5.878	5.710	5.501	3.931	878	

Figura 4. Incidenza di eventi nello studio ORIGIN (da ORIGIN, 2012, adattata) ¹³.



Commento

Anche nel diabete tipo 2, la terapia insulinica rappresenta un trattamento efficace, flessibile e talvolta fondamentale, come nei soggetti ricoverati per situazioni acute o sottoposti a intervento. I recenti dati dello studio ORIGIN forniscono risposte rassicuranti agli interrogativi sollevati negli ultimi anni circa un supposto aumento del rischio cardiovascolare legato al trattamento insulinico, e fanno della terapia con glargine un'opzione ragionevole in qualsiasi fase della malattia.

Bibliografia

- ¹ Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, et al. *Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin: relevance to cardiovascular disease*. Am J Cardiol 2007;99:15B-26.
- ² Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, et al. *Insulin as an anti-inflammatory and antiatherogenic modulator*. J Am Coll Cardiol 2009;53:S14-20.
- ³ Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. *Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes*. JAMA 2006;295:1681-7.
- ⁴ Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. *Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial*. JAMA 2003;290:486-94.
- ⁵ Raz I, Ceriello A, Wilson PW, et al. *Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/premeal glycemia*. Diabetes Care 2011;34:1511-3.
- ⁶ Franklin VL, Khan F, Kennedy G, et al. *Intensive insulin therapy improves endothelial function and microvascular reactivity in young people with type 1 diabetes*. Diabetologia 2008;51:353-60.
- ⁷ Ng KW, Allen ML, Desai A, et al. *Cardioprotective effects of insulin: how intensive insulin therapy may benefit cardiac surgery patients*. Circulation 2012;125:721-8.
- ⁸ Schneider DJ, Sobel BE. *Augmentation of synthesis of plasminogen activator inhibitor type 1 by insulin and insulin-like growth factor type I: implications for vascular disease in hyperinsulinemic states*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991;88:9959-63.
- ⁹ Currie CJ, Johnson JA. *The safety profile of exogenous insulin in people with type 2 diabetes: justification for concern*. Diabetes Obes Metab 2012;14:1-4.
- ¹⁰ Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. *The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study at 30 years: overview*. Diabetes Care 2014;37:9-16.
- ¹¹ Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
- ¹² Leonetti F, Iozzo P, Giaccari A, et al. *Absence of clinically overt atherosclerotic vascular disease and adverse changes in cardiovascular risk factors in 70 patients with insulinoma*. J Endocrinol Invest 1993;16:875-80.
- ¹³ The ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. *Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia*. N Engl J Med 2012;367:319-28.
- ¹⁴ Malmberg K. *Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus*. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. BMJ 1997;314:1512-5.
- ¹⁵ Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al. *Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity*. Eur Heart J 2005;26:650-61.
- ¹⁶ The NICE-SUGAR Study Investigators. *Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients*. N Engl J Med 2009;360:1283-97.
- ¹⁷ Associazione Medici Diabetologi, Esposito K, Gentile S, Candido R, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: evidence and uncertainty*. Cardiovasc Diabetol 2013;12:81. doi: 10.1186/1475-2840-12-81.
- ¹⁸ American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes--2014*. Diabetes Care 2014;37:S14-80.
- ¹⁹ Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Diabetologia (SID), Diabete Italia. *Standard italiani per la cura del diabete mellito. Linee-guida e raccomandazioni*. Torino: Infomedica Srl 2010.
- ²⁰ American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Diabetes Care 2012;35:1364-79.
- ²¹ Associazione Medici Diabetologi. *La personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2*. 2013. http://www.aemmedi.it/algorithmi_it_2013

