- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 14:56:19

Il controllo glicemico intensivo nel diabete di tipo 2: è dannoso, superfluo o forse utile nella riduzione del rischio cardiovascolare?

Agostino Consoli

Dipartimento di Medicina Interna e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi "G. D'Annunzio", Chieti

Key words:
Diabetes mellitus complications;
Glycated hemoglobin;
Hypoglycemia;
Randomized controlled trials as topic;
Type 2 diabetes mellitus.

Type 2 diabetes represents a major cardiovascular risk. The main feature of diabetes is hyperglycemia and several molecular mechanisms might indeed explain how hyperglycemia can result in vascular damage. If hyperglycemia represents a noxa for the vessel wall, then reducing hyperglycemia and treating diabetic patients to normoglycemia should result in a significant reduction in cardiovascular risk. However, three recent, ample clinical trials designed to demonstrate the effectiveness of tight glucose control in reducing macrovascular complications fell short from offering such an evidence and actually hinted that tight glucose control might be harmful. The present review offers a critical interpretation of the results of such trials by discussing how patients selection, length of follow-up, prevalence of hypoglycemia and pharmacological strategies used might have prevented from demonstrating a positive effect of blood glucose control on vascular events. It is concluded that trials conducted in younger cohorts, free from a bad metabolic legacy due to long standing poor glucose control are needed to establish the real role of intensive glucose control on morbidity and mortality. Such trials should entail the use of the newer anti-diabetes agents which are not exposing the patients to the risk of hypoglycemia and weight gain.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (12 Suppl 2): 7S-11S)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Agostino Consoli

Edificio CeSI
Campus Università degli Studi "G. d'Annunzio"
Via Colle dell'Ara
66100, Chieti Scalo
E-mail: consoli@unich.it

L'essere affetti da diabete mellito rappresenta sicuramente un fattore di rischio cardiovascolare maggiore e numerosi sono i meccanismi molecolari attraverso i quali l'iperglicemia (elemento patognomonico della malattia) può generare danno vascolare e promuovere lo sviluppo e la progressione della placca aterosclerotica. Da qui il necessario passaggio logico secondo il quale ridurre la glicemia, nel soggetto affetto da diabete, dovrebbe comportare una riduzione del rischio. In effetti trial clinici avevano dimostrato (seppur non in maniera univoca e definitiva) che una riduzione della glicemia si accompagnava, sia nel diabete di tipo 1 che nel diabete di tipo 2, ad una riduzione del rischio cardiovascolare e successive metanalisi avevano confermato questo dato[1]. Dall'analisi dei dati emergeva inoltre che non esisteva un valore soglia di glicemia al di sopra del quale si aveva un aumento del rischio, ma che la relazione tra valori glicemici e rischio cardiovascolare poteva essere descritta come un *continuum* dove anche modesti aumenti della glicemia comportavano un aumento del rischio. Si radicava quindi nella comunità scientifica il concetto che un controllo "ottimale" della glicemia era quello in cui le escursioni glicemiche giornaliere in un soggetto affetto da diabete mellito fossero il più possibile sovrapponibili a quelle osservate in un soggetto non diabetico.

Questa convinzione veniva comunque sicuramente scossa dalla pubblicazione, negli ultimi 2-3 anni, dei risultati di grandi trial di intervento (ACCORD, ADVANCE, VADT) nei quali l'intensificazione del controllo glicemico in soggetti con diabete di tipo 2 non sembrava essere di nessun apprezzabile beneficio ai fini della riduzione del rischio cardiovascolare e, anzi, in alcuni trial poteva apparire addirittura pericolosa per la prognosi *quo ad vitam*[2-4]. Il Comitato Scientifico dello studio ACCORD decideva infatti di fermare prima del termine il braccio dello studio che prevedeva il controllo intensivo della glicemia perché, ad una analisi *ad interim* dei dati, si osservava in questo braccio un inaspettato eccesso del numero di decessi in genere e di morti da causa cardiovascolare in particolare.

Come è comprensibile, questi dati hanno generato una vivace discussione e sono tuttora aperti a molteplici interpretazioni. Tuttavia, alcune considerazioni sulla più plausibile interpretazione dei risultati di questi trial e sulla direzione nella quale la ricerca e la clinica devono indirizzarsi sulla base di essi vanno fatte. Le considerazioni riguardano la tipologia dei pazienti arruolati nei trial, la durata dei trial stessi, il possibile ruolo di un aumento del rischio di ipoglicemia nel condizionare gli outcome, la possibilità che la tipologia dei trattamenti impiegati possa aver influito sui

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 14:56:19

risultati. Nello studio ACCORD (quello più ampio, condotto con un finanziamento pubblico e con l'ambizioso *target* di un valore di emoglobina glicata [HbA_{1c}] ≤6% nel gruppo a trattamento intensivo) non si osservava differenza, tra il gruppo in trattamento intensivo ed il gruppo di controllo, nell'outcome principale (un outcome composito costituito da morte per tutte le cause, infarto del miocardio, ictus), anche se verso la fine del breve follow-up di 3 anni le curve mostravano una tendenza a separarsi, a vantaggio del gruppo intensivo (Figura 1)[2]. Si osservava altresì, tra gli outcome secondari, un significativo aumento del numero di morti per tutte le cause e di morti cardiovascolari nel gruppo intensivo (p = 0.04 e p = 0.02 rispettivamente) ma si osservava anche, di converso, nel gruppo intensivo, una diminuzione dell'evento infarto del miocardio che risultava altamente significativa (p = 0.004). In altre parole, il numero di eventi cardiovascolari tendeva a ridursi, ma aumentava la *case fatality*[2].

Quest'ultima considerazione induce ancor di più ad analizzare la tipologia dei pazienti arruolati. Nello studio ACCORD i soggetti arruolati avevano una durata media di diabete di circa 10 anni, un compenso metabolico scarso (HbA_{1c} media = 8.3%) e quasi il 40% di essi aveva una documentata storia di evento cardiovascolare pregresso. Il restante 60% in prevenzione primaria aveva un'età media >60 anni. Nello studio ADVANCE e nello studio VADT le caratteristiche dei pazienti erano sostanzialmente sovrapponibili a quelle dei pazienti arruolati nell'ACCORD. Si tratta quindi di soggetti con lunga storia di malattia, con lunga storia di cattivo compenso metabolico e, verosimilmente, già portatori in forma clinicamente palese o latente di danno vascolare indotto dalla iperglicemia. Questo è sicuramente importante perché, se nello studio ACCORD consideriamo l'analisi relativa all'outcome primario nei vari sottogruppi, ci rendiamo conto che nei soggetti in prevenzione primaria (anamnesi negativa per eventi cardiovascolari) il trattamento intensivo è associato ad un significativo beneficio (p = 0.04). Allo stesso modo, se consideriamo i

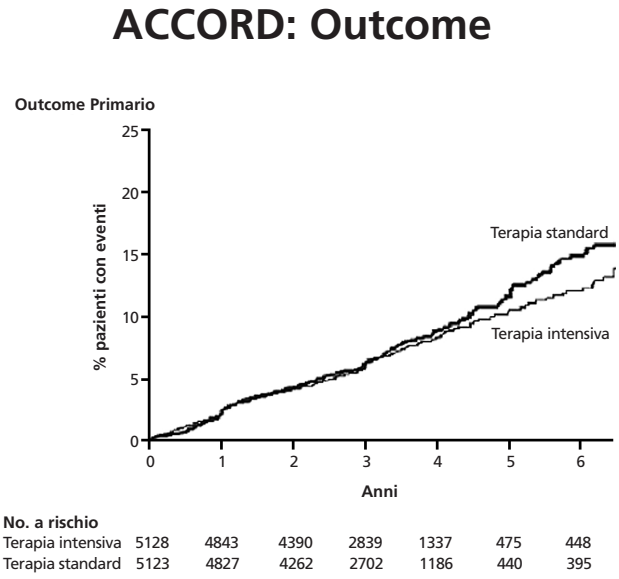

Figura 1. *Outcome primario (composito di morte per tutte le cause, infarto del miocardio e ictus) nel follow-up dello studio ACCORD. Da Gerstein et al.[2], modificata.*

soggetti con HbA1 al basale <8% (e quindi verosimilmente soggetti con minore durata di malattia ed esposti a minor insulto vascolare da parte dell'iperglicemia) anche in questi riscontriamo che il trattamento intensivo è associato ad un significativo beneficio (p = 0.03) (Figura 2)[2]. D'altra parte, come documentato da una successiva pubblicazione relativa ad una sottoanalisi dei dati[5], anche per quello che riguarda la morte per tutte le cause il trattamento intensivo era significativamente peggiore del trattamento standard solo nei soggetti con HbA_{1c} al basale >8.5%. I dati quindi, come recentemente sottolineato in un editoriale di *Diabetologia*[6], suggeriscono fortemente l'ipotesi che il brusco trattamento intensivo ed aggressivo in soggetti in

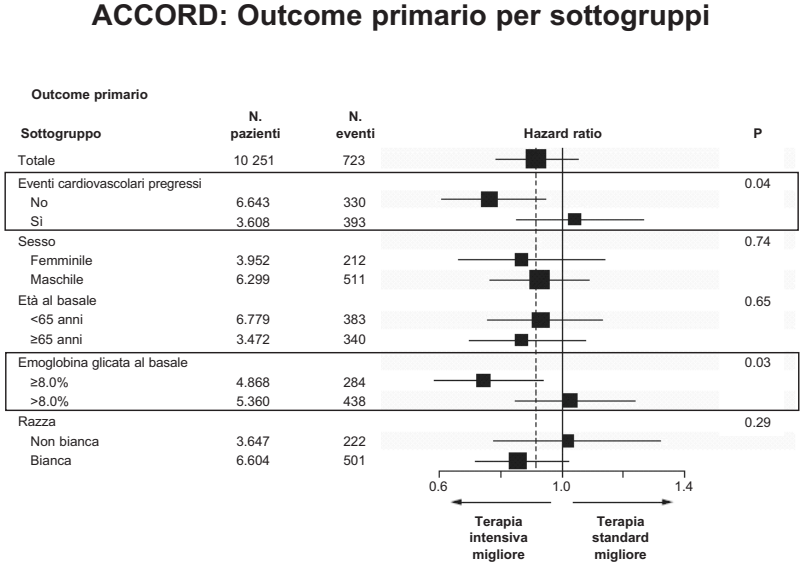

Figura 2. *Studio ACCORD: analisi per sottogruppi relativamente all'endpoint composito primario. Da Gerstein et al.[2], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 14:56:19

qualche modo "fragili" e con lunga esposizione ad un cattivo controllo metabolico che ha molto probabilmente già indotto un danno di parete possa in realtà comportare una quota di rischio che eccede o "pareggia" il beneficio indotto da un migliore compenso metabolico (ancorché tardivo); d'altra parte, tuttavia, non contraddicono l'ipotesi che un controllo metabolico efficace istituito alla diagnosi o immediatamente dopo e che non si deteriori nel tempo non possa essere un importante fattore di protezione non solo micro- ma anche macrovascolare.

Questo concetto è in realtà per certi versi confermato dai dati del follow-up dello studio UKPDS[7]. In questo studio classico soggetti con diabete di tipo 2 di recente diagnosi venivano reclutati e sottoposti ad un trattamento intensivo (con *target* di controllo glicemico più ambiziosi) o a trattamento convenzionale (con *target* meno stringenti). Lo studio durava 10 anni e mostrava un chiaro vantaggio del controllo intensivo sulle complicanze microvascolari ed un sostanziale trend verso la riduzione del rischio di infarto del miocardio che sfiorava la significatività[8]. Nei successivi 10 anni i pazienti di entrambi i gruppi venivano sottoposti solo ad osservazione e, non sorprendentemente, la differenza di controllo glicemico tra i due gruppi si annullava. Nonostante questo, ad una rivalutazione degli outcome a 20 anni, coloro che inizialmente avevano avuto un miglior controllo glicemico (braccio intensivo) mostravano un significativo vantaggio nei confronti di tutti gli outcome, comprese le complicanze macrovascolari[7]. Questo da un lato conferisce ulteriore peso all'ipotesi che il beneficio del miglioramento glicemico sul rischio cardiovascolare possa essere ottenuto con sicurezza solo evitando che si accumuli sui vasi la "cattiva eredità" di un controllo metabolico scarso, dall'altro indica che il tempo di osservazione è un'altra variabile importante e che, in uno studio nel quale il follow-up medio era di poco superiore a 3 anni come lo studio ACCORD, un beneficio su *hard* endpoint vascolari sarebbe stato comunque difficile da dimostrare. A questo proposito, è giusto ricordare che nello studio STENO-2, nel quale tutti i maggiori indici di rischio cardiovascolare erano trattati con particolare aggressività in una coorte di pazienti in prevenzione secondaria, il beneficio del trattamento intensivo sulla morte cardiovascolare non era documentabile al follow-up di 7 anni, ma diventava macroscopico e di alta significatività statistica al follow-up di 13 anni[9].

Un altro elemento che occorre considerare per interpretare i dati dei recenti trial di intervento è la prevalenza dell'ipoglicemia iatrogena nei gruppi in trattamento convenzionale ed intensivo ed il possibile effetto dell'ipoglicemia sugli outcome. L'ipoglicemia è in effetti un'evenienza tutt'altro che rara anche in pazienti con diabete di tipo 2, con quasi il 30% dei pazienti in terapia con sulfonilurea che riportano l'occorrenza di almeno un episodio di ipoglicemia all'anno[10]. Inoltre, è stato dimostrato che per ogni episodio di glicemia sintomatica, ve ne sarebbe uno di ipoglicemia asintomatica, e le ipoglicemie asintomatiche, come dimostrato dalla misurazione in continuo della glicemia in contemporanea ad elettrocardiografia Holter, possono anch'esse accompagnarsi ad importanti turbe del ritmo[11]. L'ipoglicemia, in realtà, con l'importante ed impulsiva increzione di catecolamine che la accompagna, rappresenta una vera emergenza medica che innesca una serie di meccanismi molecolari potenzialmente capaci di portare ad un evento cardiovascolare o a morte cardiovascolare[12]. Infatti, un importante allungamento dell'intervallo QT è stato descritto in soggetti esposti ad ipoglicemia[13], ma anche aumento del rilascio di citochine infiammatorie[14] ed acute alterazioni dello stato coagulativo[15]. Non è illegittimo pertanto ipotizzare che nei trial di intervento in discussione l'ipoglicemia (riconosciuta o meno) possa aver avuto un ruolo nel determinare l'occorrenza di almeno una parte degli eventi. In tal senso è stata recentemente pubblicata un'analisi dei dati dell'ACCORD[16], che dimostrerebbe che solo una piccola parte dell'eccesso di morti osservate nel braccio intensivo dello studio potrebbe essere in realtà spiegata dall'ipoglicemia, ma che provava altresì che la presenza di episodi ipoglicemici sintomatici era legata ad un aumento dell'hazard ratio per morte e per morte cardiovascolare. È vero che il rischio relativo per mortalità legato all'ipoglicemia era più alto nei pazienti del gruppo di controllo (hazard ratio 2.37 vs 1.41, entrambi tuttavia altamente significativi) ma è anche vero che la prevalenza di ipoglicemia era 3 volte più alta nel gruppo in trattamento intensivo (15.9 vs 5.0%), il che dimostra un rischio complessivo legato all'ipoglicemia sicuramente più alto nel gruppo in trattamento intensivo, che è difficile escludere come possibile causa dei risultati dello studio apparentemente diversi dalle attese. Con un ragionamento simile, è difficile escludere, ad esempio nel VADT, che l'aumento delle ipoglicemie nel gruppo in trattamento intensivo non abbia determinato eventi, andando a mascherare un possibile effetto positivo del controllo glicemico più accurato sulla diminuzione del rischio cardiovascolare. D'altra parte nel VADT all'analisi multivariata la presenza in anamnesi di episodi di ipoglicemia risultava il singolo fattore con il potere predittivo maggiore nei confronti della mortalità cardiovascolare[4]: più dell'età e più della stessa anamnesi positiva per pregressi eventi cardiovascolari! A questo proposito è significativo ricordare che in un recente lavoro di Mannucci et al.[17], in un'analisi di metaregressione, la differenza nella prevalenza di ipoglicemia tra i gruppi a trattamento intensivo ed i gruppi a trattamento standard negli studi UKDS, PROactive[18], ACCORD, ADVANCE e VADT correla positivamente e significativamente con il rischio di mortalità cardiovascolare. Infine, un'analisi dei dati dello studio ADVANCE pubblicata molto recentemente[19] dimostra che, a prescindere dal braccio di trattamento, la presenza di ipoglicemia aumenta pesantemente il rischio di morte per tutte le cause ed il rischio di morte cardiovascolare.

Alla luce di queste considerazioni, il tipo di trattamento cui erano sottoposti i pazienti nei grandi trial in questione, in particolare se potevano essere usati, come in realtà erano usati in tutti gli studi, farmaci in grado di indurre ipoglicemia anche severa, potrebbe anch'esso essere in relazione con la distribuzione finale degli outcome. Lo studio ACCORD era quello in cui era data libertà agli sperimentatori di usare qualsiasi farmaco indicato (Tabella 1)[2] ed in qualsiasi combinazione essi ritenessero opportuna purché, nel braccio intensivo, ogni sforzo fosse fatto per ricondurre i valori dell'HbA_{1c} <6%. Il numero di combinazioni di farmaci che sono poi effettivamente state usate è tanto ampio da portare ad un frazionamento della casistica così importante che difficilmente potrà prestarsi ad un'analisi statistica che abbia reali possibilità di evidenziare se qualche farmaco o combinazione di essi possa risultare as-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 14:56:19

Tabella 1. Farmaci usati nello studio ACCORD[2].

Glimepiride
Repaglinide
Metformina
Rosiglitazone
Acarbosio
Glargina
Insulina NPH e premiscelate
Insulina umana regolare ed insulina aspart
Exenatide (dal 2007)

sociata con maggior frequenza a morte cardiovascolare o ad altri eventi. Tuttavia, tutti i farmaci usati nello studio ACCORD (con l'eccezione di metformina, exenatide e tiazolidinedioni) possono potenzialmente indurre ipoglicemia, anche severa, e tutti i farmaci usati nello studio ACCORD (con l'eccezione di metformina ed exenatide) danno in genere aumento ponderale, altro fattore non favorevole per il rischio cardiovascolare. Inoltre, tra i farmaci usati compare anche il rosiglitazone, del quale, seppur in maniera forse discutibile, l'Agenzia Europea per i Medicinali ha consigliato il ritiro dal commercio per una possibile associazione ad un aumentato rischio cardiovascolare. Infine, exenatide veniva usato nello studio ACCORD solo per alcuni mesi prima della sospensione dello studio e, per quello che riguarda la metformina, era nella stragrande maggioranza dei casi usata in combinazione con altri farmaci, essendo noto come solo in casi molto rari la molecola è da sola sufficiente a raggiungere *target* di compenso ambiziosi in monoterapia. Per questo, anche se sarà difficile, se non impossibile, ottenerne le prove, permane tuttavia il dubbio che alcune strategie terapeutiche per ridurre la glicemia possano in realtà di per se stesse aumentare il rischio cardiovascolare annullando quindi, o addirittura invertendo, il beneficio sul medesimo esercitato da una riduzione della glicemia.

In conclusione, esiste una serie di meccanismi molecolari ben identificati attraverso i quali l'iperglicemia può danneggiare la parete vascolare. Questi vanno dalla glicazione non enzimatica delle proteine e di alcuni lipidi che ne altera la struttura, ne modifica la funzione e ne altera le interazioni con i recettori, all'attivazione della protein chinasi C con successiva modificazione dell'espressione di fattori di crescita, alla diversione del glucosio in eccesso nella via delle esosamine, con alterazioni enzimatiche importanti a valle delle eccessive concentrazioni di glucosamina endocellulare, all'aumento dello stress ossidativo per una maggiore produzione di anione superossido nei mitocondri sollecitati da un carico metabolico eccessivo, al potenziamento di uno stato di infiammazione cronica di basso grado attraverso la stimolazione della produzione di citochine infiammatorie da parte di diversi tipi cellulari, inclusi monociti ad adipociti, fino alla possibile interazione con l'acetilazione e la metilazione di proteine istoniche che può determinare modificazioni epigenetiche[20,21]. A fronte di queste corpose evidenze di meccanismi molecolari di danno esistono prove epidemiologiche consistenti che la presenza di iperglicemia è associata ad un aumento importante del rischio di danno vascolare e che il diabete mellito, anche correggendo per i fattori di rischio ad esso spesso associati quali ipertensione, obesità viscerale, dislipidemia, insulino-resistenza, ecc. rappresenta un cardinale fattore di rischio cardiovascolare[22]. A fronte di questa consolidata evidenza, tuttavia, l'evidenza che la riduzione della glicemia sia in grado di comportare effettivamente un'importante riduzione del rischio è modesta. Tuttavia, i trial più recenti disegnati proprio con l'obiettivo di dimostrare l'effetto della riduzione della glicemia sulla riduzione del rischio sono per qualche verso inficiati dal tipo di popolazione scelta, anche se la scelta era in parte obbligata dall'esigenza di riuscire ad osservare un numero sufficiente di eventi in un tempo ragionevole. Quello che questi trial suggeriscono con un certo grado di sicurezza è che è molto difficile operare un intervento effettivamente efficace nella riduzione del rischio quando si interviene su pazienti nei quali anni di cattivo compenso glicemico hanno verosimilmente già indotto cambiamenti e lesioni che difficilmente potranno regredire. Un'altra cosa che detti trial suggeriscono è che, specialmente in pazienti "fragili" per età, diuturno cattivo compenso metabolico e malattia aterosclerotica già clinicamente manifesta, le strategie terapeutiche tradizionali che fino ad oggi sono state adoperate per garantire il controllo metabolico potrebbero avere limiti di sicurezza e che quindi, in questi pazienti e con queste terapie, gli obiettivi glicemici vanno ancor più oculatamente personalizzati in base alle caratteristiche del paziente.

I trial in questione, tuttavia, lasciano intatta la possibilità che intervenendo in tempo (alla diagnosi) e mantenendo nel tempo un controllo metabolico ottimale, magari mediante l'impiego di farmaci che non comportino rischio di ipoglicemia, che abbiano potenzialmente tra i *target* i meccanismi di progressione della malattia e che non inducano aumento di peso o, piuttosto, favoriscano il calo ponderale, si possa abbattere in maniera importante il rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici. Quindi un controllo glicemico stretto nella riduzione del rischio cardiovascolare, se perseguito con i mezzi sbagliati in pazienti compromessi rischia di essere dannoso, se istituito tardi potrebbe essere inutile, se praticato fin dalla diagnosi con i mezzi appropriati e mantenuto nel tempo è probabilmente di grande aiuto nell'assicurare al paziente diabetico un vita lunga e priva di eventi cardiovascolari: la prova definitiva di questo dovremmo averla tra qualche anno con i risultati dei trial di intervento con le nuove molecole per la terapia del diabete che sono attualmente in corso.

Riassunto

Il diabete di tipo 2 rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare. L'iperglicemia caratterizza la malattia e sono stati identificati numerosi meccanismi molecolari attraverso i quali l'iperglicemia può danneggiare la parete vascolare e promuovere la formazione e lo sviluppo della placca aterosclerotica. Se l'iperglicemia è un fattore di danno per la parete vascolare, ridurre l'iperglicemia e riportare i soggetti diabetici a condizioni di quasi normoglicemia dovrebbe risultare in una significativa ed importante riduzione delle complicanze macrovascolari. Tuttavia, 3 studi clinici recenti su ampia popolazione, disegnati proprio per dimostrare l'efficacia del controllo glicemico intensivo sulla riduzione degli eventi vascolari, non solo non sono riusciti ad ottenere tale dimostrazione ma hanno addirittura generato il sospetto che il controllo glicemico intensivo possa essere pericoloso. Il presente articolo discute in maniera critica i risultati di questi trial sottolineando co-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 14:56:19

me la tipologia dei pazienti arruolati, la breve durata del follow-up, la prevalenza di ipoglicemia e le strategie di trattamento usate possono aver influenzato i risultati ed impedito la dimostrazione di un beneficio legato al controllo glicemico intensivo. Si conclude che nuovi trial di intervento su coorti più giovani ed esenti da danno vascolare già causato da un diuturno scompenso metabolico potranno forse fornire risposte più definitive. Questi trial dovrebbero essere condotti adoperando agenti normoglicemizzanti di concezione più moderna che non espongano i pazienti al rischio di ipoglicemia o di aumento di peso e che, anzi, possano favorire il calo ponderale.

Parole chiave: Complicanze del diabete mellito; Diabete mellito di tipo 2; Emoglobina glicata; Ipoglicemia; Trial clinici randomizzati specifici.

Bibliografia

1. Stettler C, Allemann S, Jüni P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. Am Heart J 2006; 152: 27-38.
2. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al, for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545-59.
3. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al, for the ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560-72.
4. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al, for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009; 360: 129-39.
5. Riddle MC, Ambrosius W, Brillon DJ, et al, for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Investigators. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. Diabetes Care 2010; 33: 983-90.
6. Del Prato S. Megatrials in type 2 diabetes. From excitement to frustration? Diabetologia 2009; 52: 1219-26.
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1577-89.
8. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352: 837-53.
9. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 580-91.
10. Alvarez Guisasola F, Tofé Povedano S, Krishnarajah G, Lyu R, Mavros P, Yin D. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. Diabetes Obes Metab 2008; 10 (Suppl 1): 25-32.
11. Weber KK, Lohmann T, Busch K, Donati-Hirsch I, Riel R. High frequency of unrecognized hypoglycaemias in patients with type 2 diabetes is discovered by continuous glucose monitoring. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007; 115: 491-4.
12. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? Diabetes Metab Res Rev 2008; 24: 353-63.
13. Laitinen T, Lyyra-Laitinen T, Huopio H, et al. Electrocardiographic alterations during hyperinsulinemic hypoglycemia in healthy subjects. Ann Noninvasive Electrocardiol 2008; 13: 97-105.
14. Razavi Nematollahi L, Kitabchi AE, Stentz FB, et al. Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects. Metabolism 2009; 58: 443-8.
15. Desouza CV, Bolli G, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes and cardiovascular events. Diabetes Care 2010; 33: 1389-94.
16. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal R, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ 2010; 340: b4909.
17. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009; 19: 604-12.
18. Erdmann E, Dormandy J, Wilcox R, Massi-Benedetti M, Charbonnel B. PROactive 07: pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes. Results of the PROactive study. Vasc Health Risk Manag 2007; 3: 355-70.
19. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al, for the ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med 2010; 363: 1410-8.
20. Dingle H, Triggle CR. Endothelial dysfunction in diabetes: multiple targets for treatment. Pflugers Arch 2010; 459: 977-94.
21. Mack CP. An epigenetic clue to diabetic vascular disease. Circ Res 2008; 103: 568-70.
22. Schramm TK, Gislason GH, Køber L, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. Circulation 2008; 117: 1945-54.