

UNIVERSITA' degli STUDI di GENOVA

FACOLTA' di MEDICINA e CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia



TESI:

**BENEFICI E DANNI DEI FARMACI NELLA TERAPIA DEL
DIABETE 2**

Relatore:

Chiar.mo Prof. Renzo Cordera

Candidato:

Massimiliano Botto

Anno Accademico

2019-20

Ringrazio di cuore il Preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia , Prof. Gianmario Sambuceti, e il Prof. Renzo Cordera per avermi dato l'opportunità di partecipare a questo progetto e soprattutto per la disponibilità, competenza e fiducia concessami durante la sua realizzazione.

INTRODUZIONE	pag.4
CAPITOLO 1	pag.8
Definizione di diabete tipo 1, tipo 2, tipo 3	
CAPITOLO 2	pag.13
Caratteristiche biochimiche e cliniche	
CAPITOLO 3	pag.16
Significato delle complicanze nel DM 2, micro e macro.	
CAPITOLO 4	pag.21
Fisiopatogenesi e Clinica	
CAPITOLO 5	pag.34
Modalità di approccio terapeutico, non evidenza di maggiori risultati con controllo intenso e terapia aggressiva.	

CAPITOLO 6	pag.55
Attenzione alle complicanze cardio-vascolari , descrizione e spiegazione delle manifestazioni.	
CAPITOLO 7	pag.64
Descrizione dei meccanismi di azione dei vecchi farmaci e dei nuovi farmaci.	
CAPITOLO 8	pag.69
Vantaggi nuovi	
BIBLIOGRAFIA	pag.76

Introduzione

Il diabete è una patologia che riveste impegno nella ricerca e nella cura per la salute in tutto il mondo, a causa della elevata morbilità, disabilità, mortalità e qualità della vita compromessa. In particolare il Diabete di tipo 2 negli Stati Uniti colpisce circa il 10% della popolazione fra i 20 e i 79 anni e il 6% della popolazione italiana a cui si aggiunge un altro 2% circa di sommerso; inoltre, nello specifico vanno presi in considerazione i cambiamenti connessi all'evoluzione della medicina e i mutamenti della società che si riflettono sullo stile di vita e sulle caratteristiche della popolazione. La principale strategia per ridurre le complicanze del diabete di tipo 2 è stata il controllo glicemico intensivo. Tuttavia, il corpus di prove non mostra alcun beneficio significativo del controllo glicemico intensivo (rispetto al moderato) per gli esiti microvascolari e macrovascolari importanti per i pazienti, ad eccezione dei tassi ridotti di infarto miocardico non fatale. Il controllo glicemico intensivo, tuttavia, aumenta il rischio di grave ipoglicemia e comporta un onere aggiuntivo a causa di polifarmacia, effetti collaterali e costi. Inoltre, i dati provenienti dagli studi sugli esiti cardiovascolari hanno mostrato che questi e quelli renali possono ridurre la mortalità con l'uso di classi specifiche di farmaci che riducono il glucosio in gran parte indipendentemente dai loro effetti glicemici. Pertanto, fornire cure centrate sul paziente e basate sull'evidenza alle persone con diabete di tipo 2 richiede un cambio di paradigma e una deviazione dalla visione prevalentemente glucocentrica della gestione del diabete. Invece di dare la priorità al controllo glicemico intensivo, l'attenzione deve essere rivolta a garantire l'accesso a un'adeguata cura del diabete, allineando gli obiettivi glicemici agli obiettivi e alle situazioni dei pazienti, minimizzando le complicanze a breve e lungo termine, riducendo l'onere del trattamento e migliorando la qualità della vita.

La diagnosi di diabete non si basa su criteri statistici, bensì su criteri biologici ricavati da studi su popolazione, in cui la soglia di malattia si identifica con i livelli di glicemia a digiuno, emoglobina glicata e di glicemia post carico in cui si manifesta la retinopatia, che rappresenta la complicanza cronica più tipicamente correlata al diabete .

CRITERI DIAGNOSTICI

In *presenza* di sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia, calo ponderale), la diagnosi di diabete è posta con il riscontro, anche in una sola occasione di glicemia casuale ≥ 200 mg/dl (in- dipendentemente dall'assunzione di cibo).

In *assenza* dei sintomi tipici della malattia la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscon- tro, confermato in almeno due diverse occasioni di:

- **glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (per digiuno si intende almeno 8 ore di astensione dal cibo)**
- oppure*
- **glicemia ≥ 200 mg/dl 2 ore dopo carico orale di glucosio (eseguito con 75 g)**
- oppure*
- **HbA_{1c} ≥ 48 mmol/mol (6.5%), a condizione che il dosaggio dell'HbA_{1c} sia standardizzato, allineato IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) e che si tenga conto dei fattori che possano interferire con il dosaggio.**
-

Per formulare la diagnosi di diabete *non* sono necessarie le misurazioni di glicemia post-prandia- le o profilo glicemico, insulinemia basale o durante carico orale di glucosio, C-peptide, autoanti- corpi diretti contro l'insulina o lab cellula.

Oltre al diabete sono conosciuti altri stati di disglycemia. Per definire queste condizioni deve tuttavia essere evitato l'uso del termine "pre-diabete".

I seguenti valori dei principali parametri glicemici sono considerati meritevoli di attenzione in quanto identificano soggetti a rischio di diabete e malattie cardiovascolari:

- **glicemia a digiuno 100-125 mg/dl (alterata glicemia a digiuno o *impaired fasting glucose*, IFG);**
- **glicemia a 2 ore dopo carico orale di glucosio 140-199 mg/dl (ridotta tolleranza al glucosio o *impaired glucose tolerance*, IGT);**
- **HbA_{1c} 42-48 mmol/mol (6,00-6,49%) (solo con dosaggio allineato IFCC).**

Nei soggetti con IFG e/o IGT oppure HbA_{1c} con valori di 42-48 mmol/mol (6.00-6.49%) deve essere ricercata la presenza di altri fattori di rischio di diabete (obesità, familiarità per diabete, ecc.) al fine di programmare un intervento per ridurre il rischio di insorgenza della malattia. In tali soggetti è

anche opportuno ricercare la presenza di eventuali altri fattori di rischio cardiovascolare (dislipidemia, ipertensione, ecc...) per definire il rischio cardiovascolare globale e instaurare gli opportuni provvedimenti terapeutici.

Nei soggetti con IFG, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio di diabete, è utile eseguire la curva da carico orale di glucosio per una migliore definizione diagnostica e prognostica; non è infatti raro che tali persone abbiano valori di glicemia dopo carico compatibili con la diagnosi di diabete.

Una corretta diagnosi differenziale tra diabete di tipo 2 e altre forme di diabete (diabete di tipo 1 ad esordio tardivo, LADA, MODY) è importante per l'impostazione corretta della terapia del diabete.

Il diabete, va ricercato con attenzione in tutte le persone con sindrome metabolica, condizione caratterizzata da elevato rischio di sviluppare la malattia.

Informare i familiari dei pazienti affetti da diabete tipo 1 della possibilità di eseguire lo screening per il rischio di diabete tipo 1, ma solo nel contesto della ricerca.

Tutti i bambini con diagnosi di diabete nei primi 6 mesi di vita dovrebbero essere sottoposti a test genetici per la diagnosi di diabete neonatale.

I bambini e gli adulti diagnosticati in età precoce, che non hanno un diabete caratteristico di tipo 1 o tipo 2, presente in generazioni successive (suggestivo di un modello ereditario autosomico dominante) dovrebbero essere sottoposti a test genetici per MODY.

CAPITOLO 1

Definizione di **Diabete tipo 1, tipo 2, tipo 3, Diabete associato ad altre patologie,**

Diabete Gestazionale.

La classificazione eziologica del diabete (WHO 2006, ADA 2014) prevede la presenza di diverse forme di diabete.

Diabete Tipo 1 : (in passato detto *Insulino-Dipendente (IDDM)* o di *Tipo giovanile o infantile o magro o chetosico*) È causato da distruzione beta-cellulare, su base autoimmune o idiopatica, ed è caratterizzato da una carenza insulinica assoluta (la variante LADA, *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*, ha decorso lento e compare nell'adulto).

Diabete Tipo 2 : (in passato detto *Non Insulino-Dipendente (NIDDM)* o di *Tipo adulto o senile o grasso o non chetosico*) che non necessita di insulina (tranne in alcuni casi particolari); È causato da un deficit parziale di secrezione insulinica, che in genere progredisce nel tempo ma non porta mai a una carenza assoluta di ormone, e che si instaura spesso su una condizione, più o meno severa, di insulino-resistenza su base multifattoriale.

Diabete di tipo 3 : il diabete di tipo 3 è un termine utilizzato quando la malattia di Alzheimer è innescato da insulino-resistenza nel cervello. Questa condizione è più spesso utilizzato per descrivere le persone che hanno il diabete di tipo 2 e sono anche diagnosticati con il morbo di Alzheimer o demenza.

Diabete Gestazionale: una forma di diabete che compare durante la gravidanza e che solitamente (ma non sempre) si risolve con essa. Diabete diagnosticato nel secondo o terzo trimestre di gravidanza, che non è un diabete manifesto misconosciuto prima della gravidanza. È causato da difetti funzionali analoghi a quelli del diabete tipo 2; viene diagnosticato per la prima volta in gravidanza e in genere regredisce dopo il parto per poi ripresentarsi, spesso a distanza, preferenzialmente con le caratteristiche del diabete tipo 2.

Altri tipi di diabete

- a) difetti genetici della beta-cellula (MODY, diabete neonatale, DNA mitocondriale)
- b) difetti genetici dell'azione insulinica (insulino resistenza tipo A, leprecaunismo)
- c) malattie del pancreas esocrino (pancreatite, pancreatectomia, tumori, fibrosi cistica)
- d) endocrinopatie (acromegalia, Cushing, feocromocitoma, glucagonoma)
- e) indotto da farmaci o sostanze tossiche (glucocorticoidi, altri agenti immunosoppressori, tiazidici, dia- zossido, farmaci per il trattamento dell'HIV/AIDS)
- f) infezioni (rosolia congenita)
- g) forme rare di diabete immuno-mediato
- h) sindromi genetiche rare associate al diabete (Down, Klinefelter, Turner, Wolfram, Friedereich)

Diabete di tipo 1

Questa forma di diabete necessita di insulina sin dall'esordio: non è possibile vivere senza la somministrazione di insulina; infatti prima del 1921, anno in cui è stata scoperta l'insulina, questi diabetici avevano pochi mesi di vita (è per questo motivo che questa forma veniva chiamata insulino-dipendente). Questo tipo di diabete può insorgere a qualsiasi età, ma colpisce soprattutto i giovani al di sotto dei 20-30 anni (ecco perché veniva chiamato anche Diabete giovanile o infantile). Il diabete di Tipo 1 ha un'insorgenza improvvisa ed a causa della carenza di insulina si viene a determinare un notevole accumulo di glucosio nel sangue che, non potendo più essere trattenuto dai reni, passa nelle urine assieme ad una grande quantità di liquidi. Tutto ciò porta ad un aumento della quantità delle urine, disidratazione con conseguente sete intensa, debolezza, facile affaticamento, fame. Essendo in una situazione di carenza di insulina l'organismo di questi giovani diabetici non è in grado di utilizzare il glucosio come fonte di energia, per cui ricava l'energia di cui ha bisogno da altre sostanze: i grassi. Utilizzando i grassi come carburante si viene a determinare un dimagrimento (ecco perché diabete magro) ed inoltre, nelle forme più gravi, si ha una produzione eccessiva di sostanze acide derivanti dalla parziale trasformazione dei grassi a livello del fegato: i corpi chetonici (ecco perché diabete chetosico), che accumulandosi nel sangue possono aumentare il normale grado di acidità e portare a disturbi come dolori e crampi addominali, nausea, vomito, respiro frequente e profondo, stato confusionale, coma. Questa forma di diabete non è molto frequente, 1 caso ogni 1.000 abitanti, ma è quella che richiede più attenzione ed è sicuramente quella che sconvolge di più una famiglia quando un bimbo o un giovane si ammalano. Alla luce di quanto detto, è chiaro che nei bambini non bisogna trascurare i sintomi di bocca secca, sete molto forte, stanchezza intensa, dimagrimento, bisogno di urinare spesso e tanto anche durante la notte (i più piccoli riprendono a bagnare il letto nel sonno).

Cause

Nei diabetici di Tipo 1 il pancreas (le cellule beta) non produce più insulina; che cosa fa smettere le cellule beta di funzionare?

Le cause possono essere diverse da un individuo all'altro.

Ereditarietà

Questa forma di diabete non si trasmette dai genitori ai figli come può succedere per altre malattie, ma bensì si trasmette la predisposizione ad andare incontro al diabete tipo 1. Questo significa che chi ha un familiare con questa malattia ha più probabilità di altri ad ammalarsene. Se un genitore (non ha importanza se il padre o la madre) ha il diabete di tipo 1 la probabilità che la malattia si manifesti in un figlio sono 5-10 su cento. Se entrambi i genitori hanno il diabete tipo 1 le probabilità per i figli aumentano al 23%. Se un bambino ha il diabete tipo 1 le possibilità che anche un altro fratello o sorella si ammali sono alte potendo raggiungere il 30% nel caso di gemelli identici.

Autoimmunità

Abbiamo detto che la malattia non si eredita, ma si eredita la predisposizione. In cosa consiste la predisposizione?

Il sistema immunitario è un complesso sistema di difesa del nostro organismo, costituito da cellule (linfociti) e proteine (anticorpi) circolanti nel sangue. Questo sistema è in grado di proteggerci da eventuali infezioni perché riconosce come estranei eventuali agenti lesivi esterni quali i virus e i batteri. Purtroppo il sistema immunitario riconosce anche come estranei gli organi trapiantati determinandone il rigetto. Tuttavia è un sistema molto importante per la nostra vita, basti pensare a cosa succede se un virus non lo fa più funzionare come accade in caso di infezione da HIV: sindrome da immunodeficienza acquisita, comunemente chiamata AIDS. In alcuni casi il sistema immunitario è ereditariamente predisposto ad alterarsi (se si verificano determinate circostanze) e a non riconoscere più come proprie alcune cellule del nostro organismo.

Non è ancora stato chiarito se è il sistema immunitario che impazzisce o se sono alcune cellule del nostro organismo che cambiano aspetto e non vengono più riconosciute come proprie, ma qualunque sia il meccanismo, il risultato finale è che queste cellule (nel caso del diabete di tipo 1 le cellule beta del pancreas) vengono attaccate e rigettate e viene quindi a verificarsi una malattia autoimmune. Nei parenti in questo caso è possibile trovare oltre al diabete altre malattie autoimmuni.

Anche se il diabete tipo 1 si manifesta all'improvviso, la distruzione delle cellule beta è sicuramente iniziata da alcuni anni, a volte anche da dieci; è su questo periodo che precede la comparsa della malattia che si stanno concentrando gli studi scientifici per cercare di interrompere la progressione della distruzione delle cellule beta.

Virus o altri fattori

Sembra che alcuni virus, in particolare quelli del morbillo e della parotite, siano qualche volta capaci o di danneggiare le cellule beta o di modificarne l'aspetto tanto da renderle estranee al sistema immunitario che quindi le attacca. Sembra comunque che solo i soggetti che hanno ereditato un sistema immunitario predisposto vedrebbero scattare il meccanismo autoimmunitario.

Diabete di tipo 2

La causa di questa forma di diabete è un deficit, per lo più parziale, della secrezione di insulina, associata ad una resistenza dei tessuti periferici all'azione dell'insulina stessa. Infatti, questa forma di diabete normalmente all'esordio non necessita di terapia insulinica ed esordisce in modo molto subdolo dando pochi segni e permettendo una vita pressoché normale fino alla comparsa delle complicanze croniche. Tutto ciò porta inevitabilmente ad un ritardo nella diagnosi, a volte anche 10 o 20 anni, e conseguentemente nella cura; molto spesso la diagnosi viene fatta in modo fortuito in seguito ad esami fatti per altri motivi in assenza completa di sintomi specifici del diabete. In alcuni casi la diagnosi viene sospettata perché possono essere presenti dei sintomi dovuti al passaggio di glucosio nelle urine: poliuria (aumento del volume urinario), polidipsia (sete), polifagia (fame) ed affaticabilità; ma anche in questi casi non si può escludere che la malattia fosse già presente da anni.

Cause

Anche in questo caso esiste una suscettibilità genetica: infatti, circa il 30% dei familiari di primo grado di un paziente con diabete di tipo 2 presenta la malattia. Tuttavia la malattia è precipitata da fattori ambientali come l'obesità, l'apporto calorico e la sedentarietà. L'obesità, infatti, è presente in circa l'80% dei pazienti con diabete di tipo 2 e determina insulino-resistenza (ovvero rende meno efficace l'insulina); pertanto il paziente diabetico, per mantenere i valori glicemici nei limiti di norma, deve produrre una quantità di insulina maggiore rispetto ad un paziente non affetto; in tal modo, nel diabetico si determina una concentrazione elevata di insulina nel sangue detta iperinsulinismo. Tuttavia, l'aumento progressivo del peso (e quindi dell'insulino-resistenza) determina una richiesta di produzione insulinica sempre maggiore che i pazienti diabetici con un deficit, anche parziale, della secrezione di insulina non possono garantire. Pertanto, la quantità di insulina presente nel sangue (pur essendo, in termini assoluti, molto elevata) è inappropriatamente bassa per i livelli glicemici e ciò determinerà l'aumento dei valori glicemici e quindi la comparsa di diabete. In sostanza l'obesità agisce come un amplificatore che smaschera e rende clinicamente evidente il deficit della secrezione di insulina del paziente diabetico. In ogni modo, le differenze sostanziali fra le due forme principali di diabete possono essere riassunte nella seguente.

Diabete di tipo 3

Il diabete di tipo 3 è un termine utilizzato quando la malattia di Alzheimer è innescato da insulino-resistenza nel cervello. Questa condizione è più spesso utilizzato per descrivere le persone che hanno il diabete di tipo 2 e sono anche diagnosticati con il morbo di Alzheimer o demenza.

C'è già un consolidato legame tra il morbo di Alzheimer e il diabete di tipo 2. Dal momento che il morbo di Alzheimer può essere innescato da insulino-resistenza nel vostro cervello, alcune persone dicono che l'Alzheimer è semplicemente "il diabete nel vostro cervello."

Questa affermazione ha qualche scienza dietro di esso, ma è un po' di una semplificazione eccessiva.

Nel corso del tempo, il diabete non trattato può causare danni ai vasi sanguigni, compresi i vasi nel cervello. Dal momento che molte persone che hanno il diabete di tipo 2 non sanno

di avere la condizione, quelli con diabete di tipo 2 hanno un rischio più elevato di questo tipo di danni.

In questo caso il Diabete getta anche fuori l'equilibrio di sostanze chimiche nel cervello, che può scatenare il morbo di Alzheimer. E glicemia alta provoca l'infiammazione, che possono danneggiare le cellule cerebrali.

Per queste ragioni, il diabete è considerato un fattore di rischio per una condizione chiamata demenza vascolare . La demenza vascolare può essere una diagnosi autonoma con sintomi di una propria, oppure può essere un segnale di avvertimento di ciò che si svilupperà ulteriormente in malattia di Alzheimer.

La scienza di questo è ancora traballante. Per ora, ciò che è stato stabilito è che ci sono casi di Alzheimer e la demenza che non hanno alcun legame dimostrato di insulino-resistente.

DIABETE GESTAZIONALE

Il Diabete gestazionale è una forma di diabete che compare durante la gravidanza e che solitamente si risolve con essa; tuttavia questo tipo di patologia è indicativo di una predisposizione a sviluppare, prima o poi, una forma di diabete in forma conclamata.

CAPITOLO 2

Caratteristiche biochimiche e cliniche

METABOLISMO GLUCIDICO

Nei soggetti che seguono la comune dieta dei paesi occidentali, il 40-60% del fabbisogno energetico totale dell'organismo soddisfatto dall'ossidazione del glucosio. Questo rappresenta un substrato energetico pressoché esclusivo per il sistema nervoso centrale in un soggetto ben alimentato. Altri tessuti possono utilizzare sia il glucosio sia gli acidi grassi ed i corpi chetonici (prodotti dalla parziale ossidazione degli acidi grassi), ricorrendo in modo intercambiabile all'uno o all'altro di questi substrati a seconda della loro disponibilità nel sangue. In generale, il glucosio il principale substrato energetico durante una attività fisica intensa e nelle prime 4-6 ore dopo un pasto.

Le fonti di glucosio sono rappresentate dall'apporto alimentare (durante la fase postprandiale) e dalla gluconeogenesi e glicogenolisi (durante la fase postassorbimento). Il glucosio viene assunto nell'organismo direttamente attraverso il tratto digerente, dove si forma per idrolisi da diversi carboidrati. Altri zuccheri eventualmente assorbiti nell'intestino sono convertiti in glucosio dal fegato. Il glucosio viene inoltre sintetizzato a partire dagli aminoacidi glucogenici e dal glicerolo, lattato e piruvato nel fegato e, in minore misura, in altri organi in cui attiva la gluconeogenesi, come il rene. La produzione epatica giornaliera di glucosio di 200-300 g, a seconda della sua disponibilità negli alimenti e delle esigenze dell'organismo.

Il glucosio immagazzinato sotto forma di glicogeno. Il glicogeno depositato per la maggior parte nel fegato (60-130 g) e nel muscolo scheletrico (400-600 g), mentre presente in minor misura in altri tessuti. Il glicogeno muscolare costituisce una riserva di substrato per uso locale, ma non può essere utilizzato per liberare glucosio in circolo. Questo viene invece rilasciato dal fegato ed assunto dalle cellule di quasi tutti gli altri organi e tessuti.

Nei tessuti, il glucosio rapidamente convertito in glucosio 6-fosfato e metabolizzato attraverso quattro diverse vie: (1) convertito in piruvato e lattato attraverso la glicolisi anaerobia, (2) ossidato ad anidride carbonica ed acqua attraverso il ciclo degli acidi tricarbossilici, (3) ossidato a ribosio ed anidride carbonica attraverso la via degli esosi monofosfati, (4) convertito in acido glucuronico attraverso la via degli acidi uronici. Di consueto, il 10-20% del glucosio rilasciato dal fegato non viene ossidato completamente bensì convertito a lattato, piruvato, glicerolo ed aminoacidi, che tornano poi al fegato dove sono ritrasformati in glucosio. Alcuni tessuti, come gli eritrociti, la midollare del rene e il tessuto adiposo, ottengono di norma l'energia attraverso l'ossidazione parziale del glucosio a piruvato e lattato. Il muscolo scheletrico ricorre alla glicolisi anaerobia in condizioni di ipossia durante l'attività fisica intensa. Nel cervello e nel fegato il glucosio completamente ossidato ad anidride carbonica ed acqua.

2.1. GLUCOSIO

Il glucosio forma un legame emiacetalico interno stabile fra il gruppo aldeidico in posizione 1 e il gruppo alcolico in posizione 5 e da' luogo a due stereoisomeri, l' α -D-glucosio e il β -D-glucosio, che hanno un nuovo centro di asimmetria sull'atomo di carbonio in 1. La forma a catena aperta del glucosio si trova soltanto in minime quantita' nelle soluzioni acquose, ma un intermedio nell' interconversione delle forme α e β durante la mutarotazione.

L'insulina è una sostanza prodotta dal nostro organismo (più precisamente dalle cellule β poste nelle *isole di Langerhans del pancreas*), ed è paragonabile ad una chiave da inserire in una serratura per aprire una porta: se manca la chiave o non funziona bene non riusciremo ad aprire la porta.

In questa similitudine la "porta" rappresenta i canali per l'entrata delle sostanze nutritive all'interno delle cellule: se manca o non funziona l'insulina ("chiave") non si aprono i canali ed i nutrienti (come il glucosio) non riescono ad entrare nelle cellule. Infatti il nutrimento ed in particolare il glucosio, non riesce ad entrare in due importanti distretti del nostro corpo, i muscoli ed il tessuto adiposo (grasso). Non potendo entrare in questi distretti, si accumula nel sangue aumentando a tal punto da non poter essere più trattenuto dai reni, riversandosi quindi nelle urine insieme a grandi quantità di acqua. Quanto detto ci fa capire perché questa malattia fu chiamata Diabete che significa "passare attraverso": il cibo ingerito non viene utilizzato dall'organismo ma "passa attraverso" il corpo e viene eliminato con le urine.

In queste condizioni le urine, a causa della grande quantità di glucosio che si è riversato in esse, diventano dolci; ciò ci spiega perché questa forma di Diabete fu chiamata Mellito: questo aggettivo sta ad indicare appunto che le urine sono dolci "come il miele". Questo aggettivo serve a distinguere questa forma di Diabete dal "Diabete insipido". Il "Diabete insipido" è una malattia molto rara che non ha nulla a che vedere con il "Diabete mellito"; è caratterizzata da una elevata quantità di urine (fino a 20-25 litri al giorno) ma che non contengono glucosio (ecco perché "insipido"), e non si ha carenza di insulina o iperglicemia. La causa del "Diabete insipido" è un errore della filtrazione dell'acqua da parte dei reni, per un difetto dei reni stessi o per carenza dell'ormone antidiuretico che ne regola la funzione. Ecco dunque la causa dell'equivoco: anche qui c'è un "passare attraverso", ma ciò che passa attraverso il corpo è solo acqua e non nutrimento.

In condizioni fisiologiche il livello della glicemia è controllato dall'equilibrio tra produzione e utilizzazione del glucosio. La regolazione della glicemia risulta dell'interazione tra insulina e glucagone. L'insulina favorisce la conservazione dei fattori della nutrizione, promuovendo la sintesi del glicogeno e delle proteine e la lipogenesi. Il glucagone previene l'ipoglicemia attraverso la stimolazione della glicogenolisi e della gluconeogenesi. In seguito ad una consueta assunzione di cibo, l'aumento del glucosio e dell'insulina stimola la glicogeno sintetasi ed inibisce la glicogeno fosforilasi con conseguente netto aumento del glicogeno epatico. Dopo 3-4 ore dal pasto, i livelli di insulina e di glucosio iniziano a scendere e nel fegato torna a prevalere una netta immissione del glucosio in circolo. All'inizio, il 75% della produzione del glucosio epatico dipende dalla glicogenolisi e il 25% alla gluconeogenesi, ma col ridursi delle scorte di glicogeno nel fegato, il contributo della gluconeogenesi aumenta nettamente nel tempo. Col protrarsi del digiuno, la diminuzione dell'insulina plasmatica si accompagna ad un aumento della concentrazione degli acidi grassi e dei corpi chetonici che possono essere utilizzati come substrati energetici alternativi, limitando l'uso di glucosio.

Se la concentrazione di glucosio si abbassa sotto i valori normali, entra in funzione un

meccanismo di emergenza addizionale, costituito dalla secrezione di adrenalina. Questa attiva ulteriormente la glicogenolisi che, a sua volta, stimola la produzione di ACTH, che porta ad un incremento della concentrazione degli ormoni corticosteroidi e alla attivazione dei processi gliconeo genetici.

CAPITOLO 3

Significato delle complicanze nel DM 2, micro e macro.

Complicanze acute

In alcune circostanze lo scompenso del diabete è tale da evolvere in disturbi metabolici severi come la chetoacidosi, nel diabete tipo 1, e la sindrome iperosmolare non chetosica, nel diabete tipo 2. Tali complicanze acute, per quanto abbastanza rare, sono temibili perché mettono a repentaglio la vita del paziente e devono essere affrontate rapidamente e in maniera intensiva in regime di ricovero ospedaliero da parte di personale addestrato ed esperto.

Un'altra complicanza acuta del diabete, tanto più frequente quanto più il paziente è trattato in maniera intensiva, è l'ipoglicemia, una condizione che determina un notevole malessere al paziente e, in alcuni casi, richiede l'assistenza di altri e talora l'ospedalizzazione. Una severa ipoglicemia, nel soggetto fragile e con altre malattie, può risultare fatale. Da qui la necessità di addestrare il paziente e i suoi familiari a riconoscere l'ipoglicemia e a correggerla prontamente.

Complicanze croniche

Il diabete, se curato male o trascurato, soprattutto nelle persone predisposte, determina danni a vari organi e tessuti. Danni più o meno gravi, sono osservabili nell'occhio (retinopatia), nel rene (nefropatia), nei nervi (neuropatia), nelle arterie (vasculopatia) e nel cuore (cardiopatia) ma anche in altri organi e tessuti. Da questo punto di vista il diabete può essere definito una malattia sistemica (di tutto l'organismo). La malattia e le sue complicanze sono però curabili e questi danni possono essere minimi se vengono attuati i programmi di cura appropriati. Il diabete non deve essere trascurato perché le complicanze croniche della malattia, sia essa tipo 1 o tipo 2, possono essere lievi, moderate ma anche gravi, disabilitanti e fatali. Il diabete è la principale causa di cecità, di insufficienza renale con necessità di dialisi o trapianto, di amputazione non traumatica di un arto, e una delle principali cause di infarto del cuore e ictus cerebrale.

In certi casi le complicanze sono clinicamente presenti già al momento della diagnosi per il fatto che la stessa è posta mediamente con un ritardo di 5-10 anni rispetto al reale inizio dell'iperglicemia. Per evitare questo problema è necessario anticipare la diagnosi di diabete con controlli frequenti della glicemia soprattutto nei soggetti a maggiore rischio (predisposti alla malattia).

Anche le infezioni sono complicanze acute del diabete e possono contribuire alla comparsa di scompenso metabolico e al suo aggravamento fino alla chetoacidosi o alla sindrome iperosmolare non chetosica, oltre che meritare una particolare attenzione in quanto possono evolvere sfavorevolmente.

Malattie cardiovascolari

Le malattie cardiovascolari non sono un'esclusiva del diabete ma esse sono più frequenti nel diabetico rispetto al soggetto senza diabete. Le principali e più eclatanti manifestazioni cliniche delle malattie cardiovascolari sono l'infarto del miocardio, l'ictus cerebrale e

l'arteriopatia obliterante agli arti inferiori, tutti generati dalla presenza di alterazioni delle arterie di tipo aterosclerotico e dalla formazione di placche che restringono i vasi (stenosi) e sulle quali possono formarsi trombi che li possono occludere. I principali fattori di rischio dell'aterosclerosi e delle malattie cardiovascolari, oltre al sesso maschile e all'età avanzata, sono il fumo di sigaretta, l'ipertensione, l'ipercolesterolemia, la dislipidemia e il diabete.

Per prevenire le malattie cardiovascolari bisogna che il diabetico non fumi e raggiunga e mantenga gli obiettivi di cura della glicemia, dei lipidi, della pressione arteriosa. La prevenzione richiede anche esami periodici per valutare l'eventuale presenza del danno vascolare (es. ecodoppler delle carotidi o della arterie delle gambe) per instaurare i necessari approfondimenti diagnostici e le cure del caso (es. endoarteriectomia, angioplastica percutanea).

Retinopatia

La retinopatia è la più peculiare complicanza cronica del diabete. Senza il diabete la retinopatia non si sviluppa. E' caratterizzata da lesioni modeste (microaneurismi, microemorragie, essudati) oppure da lesioni più severe come la maculopatia, l'ischemia retinica, la proliferazione vascolare, l'emorragia, il distacco retinico. Il diabete può causare cecità. Le lesioni retiniche, spesso asintomatiche, vengono messe in evidenza mediante esame del fondo dell'occhio (visita oculistica, retinografia) ed eventuali approfondimenti (OCT, fluorangiografia).

Per prevenire la retinopatia o arrestarne o rallentarne l'evoluzione è fondamentale un buon controllo delle glicemie. La prevenzione si basa anche su un buon controllo della pressione arteriosa e della dislipidemia e l'astensione dal fumo di sigaretta.

Nefropatia

La nefropatia è un'altra complicanze cronica del diabete ed è caratterizzata da lesioni renali che aumentano la perdita di albumina con le urine (microalbuminuria, macroalbuminuria o proteinuria) e riducono la capacità del rene di filtrare il sangue con aumento della creatinina. La microalbuminuria non è esclusiva del diabete ma è un fattore di rischio di nefropatia più avanzata. Il diabete è una delle principali cause di insufficienza renale terminale con necessità di dialisi o trapianto di rene. Per prevenire la nefropatia o arrestarne o rallentarne l'evoluzione è fondamentale un buon controllo della pressione arteriosa (ancor di più in presenza di micro- o macro-albuminuria) e della glicemia. Va anche corretta la dislipidemia e deve esserci astensione dal fumo di sigaretta. In caso di nefropatia avanzata va ridotto l'apporto dietetico di proteine animali, sostituendole con proteine vegetali (es. legumi).

Neuropatia somatica

La neuropatia si instaura per il danno esercitato dalla cronica iperglicemia sui nervi. Ha varie manifestazioni cliniche ma le più frequenti sono a carico dei piedi e delle gambe dove vengono percepiti, soprattutto a riposo e alla sera, formicolii, trafitture, bruciori e altre sensazioni fastidiose. Il quadro clinico può durare anni così come scomparire dopo qualche settimana, mese o anno dall'esordio senza spiegazioni apparenti. Per prevenire la neuropatia somatica o arrestarne o rallentarne l'evoluzione è fondamentale un buon controllo della glicemia. Per alleviare i sintomi sono utilizzati vari farmaci orali (es. duloxetina, amitriptilina, gabapentin, pregabalin, ecc.).

Neuropatia autonoma

La neuropatia può interessare il sistema nervoso vegetativo che controlla la funzione degli organi interni (es. cuore, stomaco, vescica) e dei vasi sanguigni. I disturbi tipici sono la riduzione della pressione arteriosa passando da sdraiato in piedi (ipotensione ortostatica), la tachicardia fissa, il rallentamento nello svuotamento dello stomaco con gonfiore post-prandiale, difficoltà nello svuotamento della vescica, disturbo dell'erezione.

Per prevenire la neuropatia autonoma o arrestarne o rallentarne l'evoluzione è fondamentale un buon controllo della glicemia. Per alleviare i sintomi sono utilizzati vari farmaci.

Disfunzione erettile

L'arteriopatia e la neuropatia possono causare disturbi dell'erezione che possono avvantaggiarsi dell'uso di inibitori della fosfodiesterasi (Viagra, Cialis, Levitra).

ha un valore predittivo per evento cardiovascolare (CV) uguale o maggiore di altri fattori di rischio tradizionali quali la familiarità per cardiopatia ischemica, il fumo di sigaretta o la dislipidemia.

La valutazione della DE deve includere il suo grado di severità dal momento che questa si associa a maggior rischio di eventi CV maggiori, all'estensione della cardiopatia ischemica e al rischio di arteriopatia obliterante.

La presenza di DE nel diabete tipo 2 va ricercata già alla diagnosi e poi rivalutata una volta l'anno. Nel diabete tipo 1 la DE va ricercata in presenza di una lunga durata di malattia (>10 anni) o di complicanze croniche, in particolare neuropatia e vasculopatia.

La presenza di DE impone la necessità di instaurare un percorso diagnostico composto da:

- Anamnesi;
- Obiettività;
- Esami di laboratorio specifici (testosterone totale, SHBG, prolattina, TSH, PSA).
- La valutazione dell'ecodoppler penieno eseguita in condizioni di flaccidità e/o dopo stimolo con prostaglandina E1 (PGE1) può essere di aiuto per identificare pazienti a più alto rischio cardiovascolare.

Non sono in genere necessarie altre indagini a meno che non si preveda la necessità di interventi chirurgicamente.

In presenza di ipogonadismo (livelli di testosterone totale < 3.5 ng/ml o 12 nmol/L o testosterone libero calcolato < 225 pmol/L), una volta confermato anche eseguendo un dosaggio di LH, è necessario instaurare una terapia sostitutiva a base di testosterone, se non sono presenti controindicazioni.

Il trattamento medico prevede l'utilizzo dei farmaci inibitori della PDE-5 (sildenafil, vardenafil, tadalafil, avanafil) tenendo in considerazione le specifiche caratteristiche farmacocinetiche, le esigenze della coppia e la presenza di farmaci e patologie associate.

Il calo ponderale, l'attività fisica ed il miglioramento del controllo glicemico possono essere d'aiuto.

Piede diabetico

L'arteriopatia obliterante agli arti inferiori e/o la neuropatia somatica ed autonoma possono determinare alterazioni ai piedi di vario tipo e severità (ipercheratosi, distrofie ungueali e cutanee, callosità, ulcere, necrosi, artropatie, rimaneggiamenti ossei, ecc.). Le lesioni più severe possono essere complicate da infezioni cutanee, sottocutanee, ossee e vanno curate da team esperti. Le lesioni possono complicarsi fino a richiedere amputazioni di dita, parte del piede, gamba. Il diabete è la prima causa di amputazione non traumatica.

Non ci sono controindicazioni per una donna diabetica ad avviare e portare a termine una gravidanza. E' però auspicabile che il concepimento avvenga in un periodo di buon compenso del diabete. Idealmente il compenso glicemico dovrà essere buono anche durante la gravidanza e per questo sono richieste una terapia insulinica intensiva, una dieta attenta, uno scrupoloso autocontrollo glicemico e frequenti visite presso il team diabetologico (medico, infermiere, dietista).

Edema Maculare Diabetico (Diabetic Macular Edema: DME).

Oltre alla degenerazione maculare legata all'età, il DME è una malattia che si verifica quando, nei pazienti diabetici, i vasi sanguigni nella retina riversano fluidi e proteine nella macula (zona centrale della retina), provocando un ispessimento della stessa. DME può insorgere in qualsiasi fase della retinopatia diabetica, complicanza che interessa globalmente almeno il 30% della popolazione diabetica.

DME si instaura solitamente sotto forma di aree edematose che progrediscono fino ad occupare l'intera macula, e soprattutto la sua parte più centrale (fovea). Pertanto, il rilevamento e il trattamento precoce delle varie forme di DME risultano essere di vitale importanza.

“L'edema maculare diabetico è una malattia cronica e come tutte le malattie croniche richiedono un maggior impegno nel trattamento – afferma il Professor Edoardo Midena, Direttore della Clinica Oculistica e della Scuola di Specializzazione in Oftalmologia dell'Università degli Studi di Padova – Accompagna la vita del paziente e, il fatto che si manifesti lentamente, fa sì che la diminuzione progressiva della visione a volte venga meno percepita. In questa situazione, è importante la tempestività nell'intercettare questa malattia nelle fasi più iniziali”.

“Ci sono dei punti fissi che nessuno dovrebbe disattendere – continua il Professor Midena – Un medico che fa una diagnosi di diabete di tipo 2 dovrebbe far eseguire subito al paziente un esame della retina. Così come una donna con diabete in gravidanza. Ci sono, nel corso di una vita, momenti ‘topici’ in cui è necessario pensare a questo problema”.

Fra i sintomi del DME vi sono: visione offuscata o distorta, percezione sbiadita dei colori, alterazioni nella sensibilità al contrasto, aree di cecità nella visione centrale.

Nei casi di DME sospetto, l'OCT (tomografia ottica a radiazione coerente) è il test diagnostico più appropriato per una corretta valutazione e quantificazione della patologia.

Essendo la principale causa della perdita della vista nei soggetti con diabete di tipo 1 e 2, DME può avere un notevole impatto negativo sulla qualità della vita e sulla capacità di svolgere le attività quotidiane.

I dati sulla prevalenza del DME possono variare fortemente. Alcune stime suggeriscono che nel 2010 circa 21 milioni di persone al mondo soffrivano di DME e questa prevalenza aumenterà fino a raggiungere i 33 milioni entro il 2030. La Federazione Internazionale del diabete ha dichiarato che fra i pazienti affetti da diabete in Europa, circa l'11% sviluppa DME e l'1-3% soffre di significativa perdita della vista come conseguenza di questa condizione.

E' stato dimostrato che il fattore di crescita dell'endotelio vascolare o VEGF ha un ruolo centrale nella vasculopatia retinica che contribuisce alla fisiopatologia del DME. Un altro componente della famiglia del VEGF, il fattore di crescita placentare o PGF aumenta in modo proporzionale al grado di severità di questa malattia.

I paradigmi di trattamento del DME hanno avuto una rapida evoluzione in anni recenti.

CAPITOLO 4

Fisiopatogenesi e Clinica

Obesità e Diabete

Diversi studi hanno messo in evidenza la relazione intercorrente tra il diabete mellito di tipo 2 e l'indice di massa corporea (BMI); dal grafico seguente possiamo vedere che, per valori di BMI maggiori di 25, la curva si innalza e per valori superiori a 30 la curva diventa sempre più ripida, ad indicare un incremento del rischio relativo di diabete.

Il tessuto adiposo è organo endocrino in grado di produrre ormoni e citochine, quali il TNF-alpha, la resistina, IL-6, capaci di causare uno stato di infiammazione cronica e insulino-resistenza. Inoltre, nei soggetti affetti da obesità e sindrome metabolica, si riscontrano spesso valori diminuiti di adiponectina e uno stato di leptino resistenza. Ricordiamo che la leptina è un ormone ad attività oressizzante e inducente la sazietà mentre, l'adiponectina, è una proteina sintetizzata dall'adipocita con il compito di inibire la sintesi degli acidi grassi, stimolare la beta-ossidazione, promuovere l'azione dell'insulina più una serie di effetti benefici a livello cardiovascolare.

Questo dissesto metabolico conduce ad uno stato di insulino-resistenza che si ripercuote soprattutto a carico dei tessuti adiposo, muscolare ed epatico.

L'effetto anti-lipolitico che l'insulina esercita a livello del tessuto adiposo viene meno, con conseguente aumento della produzione e della liberazione, nel torrente ematico, di acidi grassi liberi (FFA) responsabili, a loro volta, dello stato di insulino-resistenza.

Il fegato, inondato dai FFA provenienti dal circolo portale, attiva la gluconeogenesi con conseguente immissione in circolo di glucosio.

Inoltre si ha un aumento della produzione di trigliceridi e colesterolo, in particolare di LDL, che hanno un impatto negativo sul sistema cardiovascolare.

Diversi studi hanno dimostrato che la dislipidemia, unitamente all'iperlipidemia, sono causa di un danno progressivo a carico delle beta-cellule pancreatiche (vedi in seguito).

NB: nelle forme pediatriche di insulino resistenza, più che il grasso viscerale, è il grasso sottocutaneo a giocare un ruolo fondamentale nella patogenesi della malattia.

Storia naturale del DM2, caratterizzato da 2 elementi essenziali:

- **Insulino-resistenza** : consiste in una inadeguata utilizzazione del glucosio da parte delle cellule che non rispondono normalmente alla stimolazione insulinica; il difetto può localizzarsi a livello pre-recettoriale, recettoriale o post-recettoriale.
- **Difetto della beta-cellula** : anche se inizialmente il difetto è relativo (carenza insulinica relativa), ovvero legata ad una produzione di insulina insufficiente a compensare la resistenza insulinica, a distanza di anni la beta cellula diminuisce progressivamente fino alla completa cessazione della produzione di insulina (carenza insulinica assoluta), come conseguenza del perpetuarsi di stimoli infiammatori e dannosi a carico della beta-cellula

La resistenza insulinica è prevalente rispetto al deficit di secrezione.

Nella prima fase di compenso la beta-cellula risponde all'insulino-resistenza con l'ipersecrezione di insulina (iperinsulinemia) sufficiente a mantenere il livello di glicemia su valori normali o leggermente elevati.

A distanza di 10-30 anni, si determina un danno pancreatico in cui il pancreas "si stanca" e la produzione di insulina diminuisce. Questa nuova e progressiva condizione, non è più in grado di assicurare un controllo ottimale dei valori ematici di glucosio con conseguente iperglicemia.

Quindi è possibile affermare che, la primissima alterazione del metabolismo glucidico, risiede nell'insulino resistenza. In seguito è possibile osservare una progressiva riduzione della produzione insulinica da parte della beta-cellula.

Probabilmente, lo stress a cui la beta-cellula è sottoposta nel corso degli anni, causa una diminuzione della sopravvivenza della stessa. Infatti, ad un esame anatomico-patologico delle isole pancreatiche, è possibile osservare una riduzione della massa beta cellulare pari al 25-50%. Studi condotti su roditori hanno messo in evidenza, come causa dell'aumento del numero di apoptosi, l'azione lesiva dell'iperglicemia e dell'iperlipidemia.

La glucotossicità legata all'iperglicemia, è in grado di indurre sostanziali modificazioni a carico della beta-cellula. Queste alterazioni consistono nell'aumento dell'espressione genica di fattori pro-apoptotici, di citochine pro-infiammatorie, dello stress ossidativo e nella riduzione della secrezione insulinica indotta dal glucosio (riduzione della sensibilità della beta-cellula al glucosio).

La lipotossicità conseguente all'iperlipidemia, potenziata dall'iperglicemia, incrementa lo stress ossidativo a livello cellulare.

Diminuita estrazione o maggiore produzione di glucosio

Entrambe le componenti giocano un ruolo fondamentale nella patogenesi del diabete mellito di tipo 2. Tuttavia l'insulina è responsabile solo del 25% del controllo dell'estrazione del glucosio ematico da parte del tessuto adiposo e muscolare, agendo sull'espressione di membrana del GLUT-4. Infatti, l'uptake di glucosio da parte di questi tessuti, avviene, seppur in minor misura, anche in assenza di insulina grazie ai recettori GLUT-1.

Al contrario, l'immissione in circolo del glucosio, avviene ad opera del fegato ed è strettamente dipendente dall'insulina.

Questo vuol dire che quest'ormone controlla buona parte della produzione epatica di glucosio e della sua immissione in circolo, ma molto poco la sua scomparsa.

Quindi, il principale responsabile dell'iperglicemia, è la produzione epatica di glucosio.

TECNICHE PER LA DETERMINAZIONE DELLA INSULINO-RESISTENZA

- **EUGLICEMIC GLUCOSE CLAMP:** infusione continua di insulina con infusione variabile di glucosio in modo da mantenere la glicemia costante. La resistenza all'insulina è inversamente proporzionale alla quantità di glucosio necessaria a mantenere l'euglicemia
- **IVGTT + MINIMAL MODEL:** iniezione endovenosa di glucosio e determinazione, in tempi ravvicinati, di glicemia ed insulinemia. L'analisi è effettuata attraverso un

modello matematico dell'effetto della glicemia sulla secrezione insulinica e dell'insulina sul metabolismo del glucosio.

Sintomi del Diabete di tipo 2

Il diabete è, in tutto il mondo, la principale causa di cecità, amputazioni non traumatiche degli arti inferiori, neuropatia periferica e malattia renale allo stadio terminale ed è un importante fattore di rischio per la malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) e la mortalità ASCVD, che rappresenta il 43% di tutti i decessi correlati al diabete nelle persone di età inferiore ai 70 anni. A livello globale, oltre 425 milioni di persone vivono con il diabete e si prevede che la sua prevalenza aumenterà di almeno il 50% entro il 2045. Il diabete era responsabile di un decesso ogni otto secondi nel 2017 e ha rappresentato una spesa globale di \$ 727 miliardi (£ 590 miliardi; € 662 miliardi) o \$ 11 638 a persona.

L'impennata inarrestabile del diabete è multifattoriale, guidata dalla crescente prevalenza dell'obesità, dai cambiamenti nei modelli di attività fisica e dietetica e dall'invecchiamento della popolazione. Migliorare i risultati sanitari, garantire l'accesso alle cure, alleviare l'onere della malattia e contenere i costi del diabete e delle sue complicanze sono pertanto una priorità assoluta per pazienti, clinici, sistemi sanitari e società. La stragrande maggioranza delle persone con diabete ha il diabete di tipo 2, caratterizzato da insulino-resistenza progressiva e conseguente iperglicemia. Studi epidemiologici precoci nel diabete di tipo 2 hanno suggerito che il rischio a lungo termine di complicanze microvascolari e macrovascolari aumenta progressivamente con l'aumento delle concentrazioni di glucosio. Questo approccio glucoentrico è stato rafforzato dai primi studi randomizzati controllati precoci (RCT) di terapia intensiva per la riduzione del glucosio: la Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e lo United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS).

- soggetto quasi sempre in sovrappeso od obeso (85-90% dei casi) con distribuzione del grasso di tipo androide
- in una piccola percentuale di casi può trattarsi di un paziente normopeso
- esordio lento e insidioso; i primi sintomi possono essere quelli delle complicanze a lungo termine (malattia micro e macro-vascolare)
- anamnesi quasi sempre negativa per poliuria e polidipsia
- quasi sempre glicosuria e quasi mai chetonuria
- rarissimi gli episodi di chetoacidosi diabetica
- dislipidemia
 - ipertensione arteriosa
 - patologie cardiovascolari (angina, infarto miocardico)
 - infezioni cutanee croniche (nelle donne può presentarsi sottoforma di vulvovaginite da Candida)
 - infezioni urinarie ricorrenti (cistiti)
 - parestesie e stanchezza
 - dolore neuropatico

Diabete mellito di tipo 2 , diagnosi

Difficilmente il paziente si presenta con poliuria e polidipsia, di solito si arriva alla diagnosi indirettamente, nel caso di accertamenti per altre malattie (ad esempio malattie intercorrenti acute o complicanze delle malattie croniche).

Tuttavia, essendo maggiore la probabilità di complicanze alla prima diagnosi, è necessario un approfondimento diagnostico e non soffermarci alla sola diagnosi di diabete mellito.

Esame obiettivo

- Altezza e peso (in relazione con i parametri normali per età nel bambino e nell'adolescente)
- Circonferenza addominale
- Maturazione sessuale (se in peripubertà)
- Pressione arteriosa in clino- e ortostatismo (confronto con i parametri normali per l'età nel bambino e nell'adolescente)
- Esame oftalmoscopico del fundus
- Esame del cavo orale
- Palpazione tiroidea
- Semeiotica cardiaca e polmonare
- Palpazione addominale (per evidenziare epatomegalia)
- Valutazione dei polsi con palpazione e auscultazione per la ricerca di eventuali soffi vascolari
- Esame dei piedi
- Esame della cute (in particolare nei siti di iniezione insulinica)
- Esame neurologico con valutazione dei riflessi osteotendinei e delle soglie sensitive della percezione pressoria, vibratile, termica e dolorifica

Valutazione oftalmologica:

- test di amsler
- esame del fundus oculi
- micro perimetria del fundus
- fluoroangiografia retinica

Valutazione cardiologica:

- test da sforzo
- se il paziente accusa episodi anginosi: coronarografia

Criteria diagnostici del DM2 :

In *presenza* di sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia, calo ponderale), la diagnosi di diabete è posta con il riscontro, anche in una sola occasione di glicemia casuale ≥ 200 mg/dl (in- dipendentemente dall'assunzione di cibo).

In *assenza* dei sintomi tipici della malattia la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscon- tro, confermato in almeno due diverse occasioni di:

- o **glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (per digiuno si intende almeno 8 ore di astensione dal cibo)**

oppure

- o **glicemia ≥ 200 mg/dl 2 ore dopo carico orale di glucosio (eseguito con 75 g)**

oppure

- o **HbA_{1c} ≥ 48 mmol/mol (6.5%), a condizione che il dosaggio dell'HbA_{1c} sia standardizzato, allineato IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) e che si tenga conto dei fattori che possano interferire con il dosaggio.**
- o **Per formulare la diagnosi di diabete *non* sono necessarie le misurazioni di glicemia post-prandia- le o profilo glicemico, insulinemia basale o durante carico orale di glucosio, C-peptide, autoanti- corpi diretti contro l'insulina o la b cellula.**

Con il termine “screening” si intende un esame sistematico, condotto con mezzi clinici, strumentali o laboratoristici, nella popolazione nel suo insieme o in un sottogruppo di essa, volto all'identificazione di patologie in fase preclinica, indicatori di malattia o indicatori di condizioni di rischio. Lo screening è quindi, per definizione, un processo di valutazione di soggetti asintomatici eseguito allo scopo di individuare quelli più probabilmente affetti dalla malattia di interesse. Risulta errato considerare un test di screening alla pari di un test diagnostico, essendo quest'ultimo riservato solo ai soggetti positivi alle procedure di screening. In linea generale, l'OMS ha definito i criteri che rendono un test di screening raccomandabile; tale condizione si realizza se il test è semplice da eseguire, facile da interpretare, accettabile dalla persona a cui è proposto, di elevata accuratezza diagnostica, ripetibile nel tempo e dotato di un favorevole rapporto costo/beneficio (Holland WW, 2006). A livello internazionale è stata ampiamente dibattuta la questione relativa all'utilità e alle più idonee modalità di attuazione di programmi di screening del diabete tipo 2 (American Diabetes Association, 2017; Canadian Diabetes Association, 2013; International Diabetes Federation, 2012; US Preventive Task Force, 2008; Colagiuri S, 2009; NICE Public Health Guidelines 38). Il tema è particolarmente attuale in considerazione dell'incremento dei nuovi casi di diabete, registrato sia nelle aree in via di sviluppo sia in quelle industrializzate, come l'Italia, e dell'impatto degli elevati costi sociali della malattia. Secondo alcuni, la strategia più efficace di riduzione dei costi correlati al diabete dovrebbe essere incentrata su campagne informative sugli stili di vita da eseguire a larga scala (*population-based approach*); ciò allo scopo di diminuire il numero di nuovi casi grazie agli effetti della riduzione, anche molto limitata, della glicemia. L'alternativa è rappresentata dall'approccio individua- le, condotto esclusivamente in soggetti ad elevato rischio di sviluppare la malattia.

(*screen and treat*). Esiste una estrema eterogeneità nei programmi di prevenzione del diabete messi in atto in diversi paesi, con alcuni di essi, come la Finlandia, che utilizzano entrambi gli approcci, mentre altri, come UK, USA e Australia promuovono lo screening su base individuale (Saaristo T, 2010; England NHS, 2014; England NHS, 2015; Diabetes Australia, 2016; center for Disease Control and Prevention, 2016; Borch-Johnsen K, 2009). A tale riguardo, una recente revisione sistematica con meta-analisi ha dimostrato come la politica di “*screen and treat*” sia in grado di beneficiare solo alcuni dei soggetti ad elevato rischio, sottolineando l’importanza che essa venga integrata con programmi preventivi a livello di popolazione (Barry E, 2017).

Dati osservazionali suffragano, infatti, l’ipotesi di un ruolo rilevante della riduzione, anche modesta, dei valori di glicemia, estesa a tutta la popolazione, nei confronti della diminuzione di insorgenza di nuovi casi di diabete. Tirosh e coll. analizzando dopo un periodo di follow-up di 12 anni i dati di soggetti di età compresa tra 26 e 45 anni e con glicemia basale inferiore a 100 mg/dl, hanno dimostrato un rischio di insorgenza di diabete aumentato di 8 volte per soggetti con **valori di glicemia compresi tra 91 e 99 mg/dl e valori di trigliceridi ≥ 150 mg/dl rispetto a soggetti con valori di glicemia < 86 mg/dl e trigliceridi < 150 mg/dl**(Tirosh A, 2005).

Recentemente, uno studio italiano ha dimostrato che le persone con normale tolleranza glucidica, ma con valori di glicemia maggiori di 155 mg/dl, 1 ora dopo il test da carico orale di glucosio, hanno un aumento del 400% del rischio di sviluppare diabete rispetto ai soggetti di controllo, con normale tolleranza al glucosio e valori di glicemia 1 ora dopo carico orale di glucosio inferiori a 155 mg/dl. Nello stesso studio questi soggetti avevano un rischio maggiore anche rispetto a quelli con alterata glicemia a digiuno e presentavano due aspetti patogenetici, tipici del diabete tipo 2, ovvero: una riduzione della sensibilità insulinica e una ridotta funzione secretoria da parte delle beta-cellule pancreatiche (Fiorentino TV, 2015).

L’efficacia di una precoce identificazione del diabete o delle condizioni di disglycemia attraverso un test di screening di massa dei soggetti asintomatici non è stata però provata definitivamente. La US Preventive Services Task Force (USPSTF) (US Preventive Task Force, 2008) non raccomanda uno screening di routine, ma lo propone solo a soggetti asintomatici con una pressione arteriosa maggiore di 135/80 mmHg, e ciò per il fatto di dover ottenere obiettivi pressori con target stringenti sin da quando la diagnosi di diabete è posta.

L'importanza di un precoce riconoscimento e trattamento della malattia è supportata dall'osservazione che il diabete di tipo 2 clinicamente manifesto è preceduto da una lunga fase asintomatica, in cui si instaura il danno a carico dei tessuti bersaglio, con conseguente comparsa delle complicanze del diabete già al momento della diagnosi. Essa è inoltre sostenuta da numerose evidenze che indicano la possibilità di ottenere un migliore stato di benessere cardiovascolare negli anni successivi alla diagnosi. In un grande studio randomizzato controllato condotto in Europa (Addition-Europe), pazienti seguiti da medici di medicina generale con età compresa tra 40 e 69 anni sono stati sottoposti a screening per diabete e poi randomizzati alla cura di routine del diabete o a un trattamento intensivo dei fattori di rischio multipli. Dopo 5,3 anni di follow-up i fattori di rischio cardiovascolari erano modestamente ma significativamente migliorati con il trattamento intensivo. L'incidenza del primo evento cardiovascolare e il tasso di mortalità non erano tuttavia significativamente differenti tra i gruppi (Griffin SJ, 2011). I dati di questo stesso studio sono stati utilizzati in un modello di simulazione computerizzata che ha dimostrato l'importanza dello screening e della diagnosi precoce di diabete nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari, ancor più dello stesso trattamento della malattia (Herman WH, 2015) e, se lo screening viene condotto a 30-45 anni di età, il suo vantaggio in termini di costo-efficacia (Khan R, 2010). A oggi non esistono dati a supporto dello screening di massa, attuato sull'intera popolazione. La strategia più idonea è pertanto rappresentata dalla identificazione delle categorie a elevato rischio di sviluppare il diabete. Lo screening per il diabete, attraverso la valutazione informale dei fattori di rischio o attraverso questionari validati, come il Diabetesrisk test (American Diabetes Association, 2017), è quindi raccomandato per indirizzare il clinico ad effettuare o meno un test diagnostico per diabete.

Al di là delle condizioni di prediabete, fattori di rischio per lo sviluppo del diabete di tipo 2 sono: l'età avanzata, l'obesità, l'inattività fisica, un pregresso diabete gestazionale, l'ipertensione arteriosa o la dislipidemia aterogena (bassi livelli di colesterolo HDL ed elevati livelli di trigliceridi), l'appartenenza ad alcune razze/etnie (afro-americani, indiani americani, ispanici/latini, asiatici americani) e la familiarità per diabete, visto che il diabete di tipo 2 è associato ad una forte predisposizione genetica ancor più del diabete di tipo 1 (American Diabetes Association, 2017). Recentemente, le linee guida congiunte per la gestione clinica della steatosi epatica non alcolica (NAFLD) delle società europee EASL-EASD-EASO hanno fortemente raccomandato lo screening del diabete di tipo 2 nei pazienti con tale condizione (European Association of the Study of the Liver (EASL), 2016).

Oltre alla presenza di IFG, considerata il principale fattore di rischio per lo sviluppo di diabete, come documentato dallo studio di Brunico (Bonora E, 2004), tra i fattori di rischio noti, assume una particolare rilevanza il BMI (body mass index, indice di massa corporea). Evidenze italiane suggeriscono che un incremento di BMI di 1 kg/m² aumenta dell'8,4% il rischio di sviluppare diabete tipo 2. Tale rischio risulta inoltre aumentato del 3,5% per ogni incremento di 1 cm di circonferenza vita (Bombelli F, 2011). Lo screening dovrebbe essere raccomandato ad adulti di ogni età con BMI ≥ 25 kg/m² e uno o più dei fattori di rischio noti per diabete. In aggiunta ai fattori di rischio riportati, alcuni farmaci quali antipsicotici e glucocorticoidi, sono noti aumentare il rischio di diabete tipo 2.

Tabella 2.1 Soggetti ad alto rischio di diabete

Criteria per lo screening del diabete mellito tipo 2 nell'adulto

BMI ≥ 25 kg/m² (≥ 23 kg/m² negli asiatici americani) e una o più tra le seguenti condizioni:

- inattività fisica;
- familiarità di primo grado per diabete tipo 2 (genitori, fratelli);
- appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio;
- ipertensione arteriosa ($\geq 140/90$ mmHg) o terapia antipertensiva in atto;
- bassi livelli di colesterolo HDL (< 35 mg/dl) e/o elevati valori di trigliceridi (> 250 mg/dl);
- steatosi epatica non alcolica (NAFLD)
- nella donna: parto di un neonato di peso > 4 kg o pregresso diabete gestazionale;

- sindrome dell'ovaio policistico o altre condizioni di insulino-resistenza come l'*acanthosis nigricans*;
- evidenza clinica di malattie cardiovascolari;
- HbA_{1c} $\geq 5,7\%$, IGT o IFG in un precedente test di screening;

Criteria per lo screening del diabete mellito di tipo 2 nell'età evolutiva

Sovrappeso (BMI $> 85^{\circ}$ percentile per età e sesso, peso per altezza $> 85^{\circ}$ percentile, o peso $> 120\%$ del peso ideale per l'altezza) più almeno due dei seguenti fattori di rischio:

- Storia familiare di diabete tipo 2 in parenti di primo e secondo grado;
- appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio;
- segni di insulino-resistenza o condizioni associate a insulino-resistenza (*acanthosis nigricans*, ipertensione, dislipidemia, sindrome dell'ovaio policistico, peso alla nascita basso per l'età gestazionale);
- storia materna di diabete o diabete gestazionale durante la gestazione.
- Età di inizio: 10 anni o all'esordio della pubertà se la pubertà comincia più precocemente
- Frequenza :ogni 2 anni
- Test: glicemia a digiuno, OGTT, HbA_{1c}

C'è un più basso BMI sia associato a un più alto rischio di sviluppare il diabete in alcune razze ed etnie. In un grande studio coinvolgente una popolazione multi-etnica, un tasso di incidenza di diabete conferito da un BMI di 30 kg/m² nella razza bianca equivaleva a un cut-off di BMI di 24 kg/m² per i sudasiatici, 25 kg/m² per la popolazione cinese e 26 kg/m² per quella afroamericana (Chiu M, 2011). Sulla base di tali osservazioni, l'ultimo aggiornamento degli Standards dell'ADA (American Diabetes Association, 2017) ha ridotto il valore di BMI per il quale sottoporre a screening per diabete la popolazione degli asiatici americani, portandolo a 23 kg/m² (vs. 25 kg/m²), riconoscendo questa popolazione a rischio più elevato di sviluppare diabete per livelli di BMI inferiori rispetto alla popolazione generale.

Alcuni Autori includono, tra i soggetti ad alto rischio di sviluppare il diabete, quelli sottoposti a radioterapia addominale (es. linfonodi paraaortici, TBI - total body irradiation) per tumore trattato in età evolutiva. Vi sono infatti numerose evidenze che la RT addominale aumenti il rischio di sviluppare diabete in età adulta, in questi cancer survivors, con un RR da 3 a 12,6. Il caso più emblematico è quello del linfoma di Hodgkin a esordio in età pediatrica (Meacham LR, 2009; van Nimwegen FA, 2014).

Altre condizioni che espongono al rischio di diabete (American Diabetes Association, 2017) sono rappresentate dall'uso di farmaci quali i glucocorticoidi, i diuretici tiazidici e gli antipsicotici atipici (Erickson SC, 2012). Inoltre, vista la forte associazione tra paraodontopatia e diabete, è stata esplorata l'utilità dello screening in questo contesto, con stime di circa il 30% di pazienti con qualche grado di disglucemia in questa peculiare popolazione (Lalla E, 2011; Lalla E, 2013; Herman WH, 2015).

Per il fatto che l'età rappresenta un fattore di rischio maggiore per diabete, lo screening per i soggetti senza nessun altro fattore di rischio dovrebbe iniziare non più tardi dell'età di 45 anni.

Per quanto riguarda i bambini e gli adolescenti, la rapida crescita dell'incidenza di diabete tipo 2 anche in queste fasce di età, soprattutto nelle minoranze etniche, richiama la necessità di estendere lo screening ai soggetti più giovani che presentino un elevato rischio.

Per quanto riguarda i test da utilizzare per lo screening, alla glicemia plasmatica a digiuno o alla glicemia a 2 ore durante OGTT, tradizionalmente considerati, si è aggiunta negli ultimi anni la misura dell'emoglobina glicata.

Nel 2009, un International Expert Committee – che includeva rappresentanti dell'ADA, dell'IDF e dell'EASD – ha raccomandato l'uso dell'HbA_{1c} per la diagnosi di diabete, con il limite ≥ 48 mmol/mol (6,5%) (International Expert Committee, 2009), e l'ADA ha adottato questo criterio nel 2010 (American Diabetes Association, 2010).

Studi epidemiologici mostrano una simile relazione tra HbA1c e rischio di retinopatia, così come è stato dimostrato per i limiti di FPG e FPG (fasting plasma glucose) a 2 ore. L'HbA1c ha diversi vantaggi rispetto a FPG e OGTT, inclusi maggiore comodità (digiuno non richiesto), maggiore stabilità preanalitica, minore variabilità nei periodi di stress e malattia. Tali vantaggi devono essere bilanciati dai maggiori costi, dall'in- completa correlazione tra HbA1c e glicemia media in alcuni soggetti, e da differenze di razza/etnia (Ziemer DC, 2010; Kumar PR, 2010). I dati dello studio National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES), inoltre, indicano come il cut-off di HbA1c ≥ 48 mmol/mol (6,5%) identifichi un terzo in meno dei casi di diabete rispetto al cut-off di glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (Cowie CC, 2010), mentre, lo studio di Brunico ha evidenziato che valori di HbA1c fra 6,0 e 6,5% conferiscono un rischio di diabete superiore a quello associato alla presenza di IFG (Bonora E, 2011).

Recentemente, sulla base di dati che mostrano un aumento del rischio di diabete al crescere dei valori di HbA1c anche al di sotto del cut-off per diabete, l'ADA ha definito il range di HbA1c tra 39 mmol/mol (5,7%) a 46 mmol/mol (6,4%) per la definizione di "pre-diabete" (International Expert Committee, 2009; Nathan DM, 2009; Sacks DB, 2011). Per quanto riguarda il timing dello screening, sebbene non sia ancora stato definito l'intervallo di tempo più appropriato per ripetere un test di screening, qualora il precedente non sia diagnostico, tale periodo viene fissato a 3 anni. Il rationale per stabilire un intervallo di 3 anni è quello che, qualora il diabete si sviluppasse durante questo arco di tempo, vi è comunque una bassa probabilità che esso si accompagni alle complicanze della malattia.

Una recente analisi ha infatti dimostrato come ripetere lo screening ogni 3 o 5 anni sia cost-effective (Khan R, 2010). Nel caso di elevato rischio di diabete (presenza di IFG, IGT o HbA1c fra 39 mmol/mol [5,7%] e 46 mmol/mol [6,4%]), il test di screening andrebbe però ripetuto dopo un anno.

Lo screening dovrebbe essere eseguito all'interno di un ambiente sanitario, per consentire alle persone con test positivo di avere adeguato accesso a follow-up e processi di cura appropriati. Screening di comunità, al di fuori dell'ambiente sanitario, potrebbero inoltre essere inefficienti, se proposti a soggetti a basso rischio o a soggetti con diagnosi di diabete già nota.

A tutt'oggi non esistono dati che consentano di privilegiare la scelta di un test di screening rispetto a un altro, e la scelta va effettuata sulla base di criteri di opportunità e disponibilità delle varie opzioni.

Un'alternativa più costosa, proposta da diversi ricercatori (Huy, 2010; Selvin E, 2011; Fajans SS, 2011; Heianza Y, 2011), è quella di misurare sia la glicemia a digiuno che l'emoglobina glicata, simultaneamente o in sequenza, soprattutto nei pazienti a più alto rischio di sviluppare diabete. Tale approccio consente di individuare un numero maggiore di soggetti con diabete rispetto all'uso di un solo test, risultando tuttavia gravato da ben più alti costi sanitari.

Nessun trial clinico ha valutato gli effetti e la cost-effectiveness di strategie di screening sequenziali per individuare nuovi casi di diabete tipo 2. È stato recentemente condotto uno studio su popolazione non affetta da diabete che ha utilizzato un modello matematico denominato Archimedes per stimare la cost-effectiveness di diverse strategie di screening che comprendevano la misura di glicemia a digiuno, pressione arteriosa e profilo lipidico, rispetto a una strategia di non screening. Le strategie differivano per età di inizio e frequenza di screening. Gli autori hanno concluso che nella popolazione statunitense lo screening per diabete tipo 2 risulta essere cost-effective quando iniziato nell'età compresa tra 30 e 45 anni e ripetuto ogni 3-5 anni (Kahn R, 2010).

Negli ultimi anni sono stati condotti studi per definire indici in grado di consentire una più agevole identificazione dei soggetti a rischio di diabete. Il vantaggio degli strumenti basati su questi indici è dato dalla loro agevole somministrazione alla popolazione generale in occasione di comuni visite ambulatoriali. I questionari auto-compilati, per esempio, prevedono di calcolare personalmente il proprio indice di rischio e, se elevato, di segnalarlo al proprio medico curante. Tra questi, è da segnalare il Diabetes Risk Score, applicato alla popolazione finlandese (Lindstrom J, 2003). Lo studio IGLOO, condotto in Italia su 1377 soggetti di età 55-75 anni, ha confermato l'applicabilità di tale

strumento alla popolazione italiana con uno o più fattori di rischio cardiovascolare (sensibilità 86%, potere predittivo negativo 93%).

In questo studio, l'utilizzo dello score come test iniziale, seguito da glicemia a digiuno solo nei soggetti con score >9 e da OGTT in quelli con glicemia a digiuno compresa tra 100 e 125 mg/dl ha consentito l'identificazione dell'83% dei casi di diabete e del 57% dei casi di IGT (glicemia a digiuno eseguita nel 64% dei soggetti e OGTT nel 38%) (Franciosi M, 2005).

1) **I benefici dell'identificazione e della diagnosi precoce** dei casi di diabete asintomatico non sono ancora chiaramente quantificati e possono variare in base ai contesti e alle popolazioni. Gli elementi salienti del dibattito in corso sullo screening del diabete possono essere riassunti come di seguito proposto. *Elementi a favore dello screening del diabete*

- Il diabete tipo 2 presenta una lunga fase asintomatica durante la quale la malattia può essere diagnosticata solo se attivamente ricercata attraverso una procedura di screening.
 - Sono disponibili test non invasivi, semplici e poco costosi per lo screening del diabete.
 - La percentuale di diabete non diagnosticato varia fra il 30 e il 50% dei casi di diabete tipo 2 e la fase preclinica non è benigna; è infatti frequente che i pazienti presentino già complicanze croniche della malattia al momento in cui viene posta la diagnosi.
-
- È dimostrato che il compenso glicemico ottimale fin dalle prime fasi della malattia e la correzione dei fattori di rischio cardiovascolare associati al diabete sono efficaci nel ridurre l'incidenza e la progressione delle complicanze del diabete.
 - Le complicanze acute e croniche del diabete hanno un grave impatto sulla qualità di vita dell'individuo, nonché sulla salute pubblica.
 - Nel corso dello screening per diabete possono essere identificati soggetti con alterazioni della glicemia non diagnostiche per diabete (IGT, IFG e HbA1c fra 39 mmol/mol [5,7%] e 46 mmol/mol [6,4%]) nei quali interventi sullo stile di vita possono consentire di prevenire/ritardare lo sviluppo della malattia conclamata.

2. Elementi a sfavore dello screening

- Alla diagnosi di diabete può far seguito in alcuni casi la comparsa di ansia e ridotto benessere psicologico.
- Dispendio di tempo ed energia da parte del paziente per eseguire test aggiuntivi necessari a confermare la diagnosi e per le visite di follow-up.
- Possibili effetti avversi del trattamento.
- Carenza di evidenze sulla maggior efficacia di interventi messi in atto nella fase preclinica della malattia rispetto a quelli instaurati dopo la diagnosi clinica.

CAPITOLO 5

Modalità di approccio terapeutico, non evidenza di maggiori risultati con controllo intenso e terapia aggressiva.

Considerazioni Generali

Per una cura adeguata del diabete è necessaria una gamma di competenze che non possono essere fornite da una sola figura professionale. È quindi logico ritenere che i risultati migliori si ottengano quando il paziente può avvalersi dell'apporto di professionisti diversi (medico di medicina generale, medico diabetologo, altri specialisti, infermiere, dietista, podologo, psicologo e/o psichiatra). L'integrazione di tutte queste professionalità in un team coordinato è un elemento fondamentale per la qualità della cura.

Le evidenze disponibili da una serie di studi osservazionali italiani condotti nel corso degli anni mostrano che la partecipazione attiva dei centri diabetologici alla cura delle persone del diabete, accanto alla medicina generale, si associa ad una consistente riduzione della mortalità (Zoppini G 1999; Bruno G 2005; Baviera M 2017; Bonora E 2018).

Approccio terapeutico

Il mantenimento di livelli glicemici ottimali nei pazienti con DM di tipo 1, ottenuta mediante controllo intensivo, è in grado di ritardare significativamente l'insorgenza e di rallentare la progressione delle complicanze. Il controllo intensivo può ridurre anche le complicanze del DM di tipo 2.

Le attuali strategie di cura prevedono continui sforzi per raggiungere il fisiologico controllo della glicemia e spesso delle condizioni associate, quali: l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia e il sovrappeso.

Studi clinici controllati e randomizzati hanno dimostrato l'efficacia nel DM di tipo 1, della terapia insulinica intensiva che prevede 3 o più iniezioni giornaliere o l'uso di una pompa insulinica.

Lo schema intensivo è risultato ottimale anche per i pazienti con DM di tipo 2, e carenza insulinica.

La terapia intensiva ed il buon controllo glicemico, sono importanti anche in corso di malattie acute intercorrenti, quali infezioni severe, ischemia cerebrale, periodi perioperatori.

Per ogni paziente la terapia dev'essere individualizzata per garantire il raggiungimento ed il mantenimento degli obiettivi glicemici previsti e ridurre la frequenza degli effetti collaterali e delle reazioni avverse.

Pertanto i pazienti necessitano di programmi terapeutico-educazionali, attuati da un gruppo coordinato di specifiche figure professionali sanitarie.

Questi programmi prevedono :

- (1) Appropriata frequenza di automonitoraggio della glicemia (AMG),
- (2) Terapia medica nutrizionale (TMN),
- (3) Attività fisica regolare,
- (4) Regimi di somministrazioni insulinica di tipo fisiologico, cioè iniezioni giornaliere multiple di Analoghi dell'insulina ad azione ultrarapida (per es. lispro), di insulina ad azione rapida (per es. regolare), ad azione intermedia (per es. NPH o lenta) o a lunga durata d'azione (per es. ultralenta) o infusione sottocutanea continua d'insulina,
- (5) Regimi di terapia insulinica meno complessi, o ipoglicemizzanti orali, nei pazienti con DM di tipo 2,
- (6) Educazione continua,
- (7) Verifica periodica degli obiettivi terapeutici e Valutazione dei livelli di emoglobina glicata (HbA1c)

Stile di vita

Lo studio Diabetes Prevention Program (DPP) rappresenta la più forte evidenza ad oggi disponibile che le modifiche dello stile di vita siano in grado di prevenire l'insorgenza del diabete di tipo 2 (The Diabetes Prevention Program Research Group, 2002). Evidenze prodotte dagli studi epidemiologici osservazionali (Nurses' Health Study) (Hu FB, 2001), di intervento non controllati e controllati (The Diabetes Prevention Program Research Group, 2002; Hu FB, 2001; Pan XR, 1997; Tuomiletho J, 2001; Ramachandran A, 2006) hanno raggiunto simili conclusioni. Interventi per migliorare lo stile di vita, che includano un'attività fisica aerobica di moderata intensità e della durata di almeno 20-30 minuti al giorno o 150 minuti alla settimana e il calo ponderale del 5-10%, riducono del 60% circa l'incidenza del diabete mellito tipo 2 e rappresentano, pertanto, uno strumento preventivo particolarmente efficace per arrestare o rallentare l'epidemia di diabete.

L'adozione e il mantenimento di un programma di attività fisica può essere facilitato da programmi di educazione terapeutica in cui venga misurato regolarmente il livello di attività fisica svolta (Di Loreto C, 2003). L'attività fisica può essere favorita da programmi di esercizi strutturati e tecnologie portatili, come pedometri ed accelerometri, che potrebbero essere di aiuto ai pazienti, soprattutto a livello motivazionale. L'attività fisica dovrebbe essere rapportata alle condizioni del paziente, e modulata in base a specifici obiettivi e limitazioni (Garber AJ, 2017; Colberg SR, 2010; De Feo PP, 2013).

Inoltre, diverse evidenze supportano l'importanza di un adeguato periodo di riposo (approssimativamente 7 ore a notte) nel ridurre il rischio cardiometabolico, mentre la deprivazione da sonno è associata ad un peggioramento dell'insulino-resistenza e dei fattori di rischio ad essa correlati, inclusa la glicemia (MCNeil J, 2013; Cappucio FP, 2011; Patel SR, 2006; Gottlieb DJ, 2006; Chaput JP, 2007; AyasNT, 2003).

Per quanto riguarda le abitudini alimentari, molti studi epidemiologici hanno tentato di valutare la relazione tra quantità/qualità degli acidi grassi della dieta e il rischio di diabete tipo 2. La maggior parte delle evidenze disponibili indica che più della quantità totale, è importante la qualità di questi nutrienti: in particolare, gli acidi grassi saturi aumentano il rischio di diabete tipo 2, mentre la parziale sostituzione di questi con acidi grassi insaturi (poli- e monoinsaturi) lo riducono (Raccomandazioni nutrizionali, 2005). Nell'ambito di questi ultimi, un discorso a parte meritano gli acidi grassi n-3 e/o il consumo di pesce, dal momento che diverse evidenze indicano come il regolare consumo di pesce riduca il rischio di sviluppare diabete tipo 2. Anche la dieta Mediterranea, relativamente ricca di acidi grassi monoinsaturi, è in grado di prevenire l'insorgenza del diabete (Salas-Salvado 2011; Salas-Salvado 2016; Bloomfield HE, 2016).

Per quanto riguarda i carboidrati, la maggioranza degli studi epidemiologici osservazionali suggerisce che una dieta ricca in fibre e in alimenti a basso indice glicemico è protettiva nei confronti del rischio di diabete tipo 2. Inoltre, un elevato consumo di noci (Afshin A, 2014), bacche (Mursu J, 2014), yogurt (Chen M, 2014), caffè e tè (Mozaffarian D, 2016) sono associati ad un ridotto rischio di diabete di tipo 2, mentre il consumo di carni rosse e bevande zuccherate ne aumentano il rischio (Ley SH, 2014).

I due studi più importanti di prevenzione primaria del diabete tipo 2, il DPS (Finnish Diabetes Prevention Study) (Lindstrom J, 2006; Lindstrom J 2006) e il DPP (Diabetes Prevention Program) (The Diabetes Prevention Program Research Group, 2002) prevedevano, come base dell'intervento multifattoriale sullo stile di vita, una riduzione del consumo di grassi saturi e un aumento delle fibre vegetali oltre alla riduzione ponderale e all'aumento dell'attività fisica. È verosimile che la riduzione dell'incidenza di diabete tipo 2 ottenuta in questi studi sia dovuta in parte anche alle modificazioni della dieta (Lindstrom J, 2006; Lindstrom J 2006); tuttavia, non è possibile definire quanto dei risultati ottenuti derivi dall'attuazione dei singoli interventi. Recenti analisi del DPS dimostrano che, indipendentemente dalla pratica dell'esercizio fisico e dai valori iniziali di glicemia, i soggetti che seguivano una dieta ridotta in grassi e con elevato contenuto di fibre mostravano una maggiore riduzione ponderale e una minore incidenza di diabete in confronto ai soggetti che seguivano una dieta ricca in grassi e povera di fibre.

I farmaci attualmente disponibili per la terapia del DM di tipo 2 permettono di attuare una terapia personalizzata. In tale contesto vanno considerati non solo i benefici derivanti dagli specifici effetti anti-iperglicemici di tali farmaci e la possibilità di ridurre gli eventi cardiovascolari e la mortalità, ma anche altri aspetti quali durabilità ed effetti avversi (ipoglicemia, aumento di peso, etc.). L'insulina basale offre la possibilità di controllare la glicemia a digiuno, ma la sua utilità nel controllo delle escursioni glicemiche post-prandiali appare limitata. Gli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1 RAs) stimolano la secrezione insulinica glucosio-mediata, sopprimono la secrezione di glucagone, ritardano lo svuotamento gastrico e riducono il senso di fame. L'uso combinato di GLP1-RAs e insulina basale permette di controllare i livelli glicemici post-prandiali, ridurre il peso, ridurre il fabbisogno di insulina basale senza aumentare il rischio di ipoglicemia.

La modalità di approccio terapeutico parte dal considerare il ruolo, le indicazioni e le evidenze che sostengono l'uso della combinazione di insulina e GLP-1 RAs per ottimizzare il controllo glicemico e raggiungere gli obiettivi previsti dalle linee-guida correnti

Le linee guida contemporanee, che sostengono che la persona con diabete è in prima linea nel processo decisionale.1234567 Tuttavia, le linee guida spesso raggiungono conclusioni discordanti sugli obiettivi glicemici desiderati e / o non riescono a specificare perché, come

e con quali strumenti è possibile ottenere praticamente l'individualizzazione della cura del diabete. Fornisce consigli pratici su come pazienti e clinici possano combinare le migliori evidenze disponibili sulla gestione del diabete con le esigenze, gli obiettivi, i valori, le preferenze e i contesti clinici e psicosociali dei pazienti.

Sulfaniluree e Biguanidi vengono considerati i farmaci di prima scelta nel trattamento del diabete di Tipo 2:

Sulfaniluree

Stimolano la secrezione insulinica principalmente inibendo i canali per il K⁺ delle cellule B; inoltre riducono la produzione epatica di glucosio e migliorano la sensibilità verso l'insulina a livello recettoriale e post-recettoriale.

Utilizzazione nei casi in cui non sia stato possibile un adeguato controllo glicemico con le modificazioni dello stile di vita. (controindicazioni DM tipo1-insufficienza epatica o renale-donne gravide-stress acuti : interventi chirurgici maggiori, infezioni gravi - precedenti reazioni avverse ad altre solfaniluree).

ADR : ipoglicemia, iponatremia, modesto aumento ponderale, aumento insulinemia, effetti cardiaci (interazione con subSUR2)

Biguanidi (metformina , fenformina)

migliorano l'utilizzazione periferica di glucosio. Inibiscono la neoglucogenesi. Riducono anche le concentrazioni di trigliceridi, colesterolo totale e LDL.

Determinano una maggiore reattività periferica all'azione dell'insulina (incremento legame recettoriale con l'insulina , amplificazione dell'effetto post-recettoriale), controllo dell'assorbimento intestinale del glucosio , inibizione gluconeogenesi, ,ribilanciamento del metabolismo lipidico, azione anticoagulante e fibrinolitica, reattività periferica all'azione dell'insulina.

La metformina impedisce, nel ciclo dell'acido citrico, la sintesi dell'ATP.Pertanto, in condizioni di anaerobiosi, il glucosio viene maggiormente metabolizzato ad acido lattico. Si ha una aumentata utilizzazione del glucosio e quindi un diminuito fabbisogno di insulina.

Farmacocinetica: emivita plasmatica di circa 2 ore, scarsissimo legame alle proteine plasmatiche, assenza di metaboliti intermedi, eliminazione per via renale.

Indicazioni: in monoterapia in soggetti con DM tipo 2, obesi, con iperglicemia a digiuno moderata, che non riescono a raggiungere il compenso glicemico con la dieta e l'esercizio. In combinazione con solfaniluree, qualora queste ultime siano piu' in grado di ottenere un buon controllo glicemico. In combinazione con insulina per ridurre la richiesta di insulina.

Inibitori dell'alfa-glucosidasi

Questo gruppo di farmaci, il cui principale rappresentante è l'Acarbose, si caratterizza per la particolarità d'azione, che si esplica a livello intestinale riducendo l'assorbimento di glucosio. In che modo?

Tutti i cibi, in particolare i farinacei, quindi la pasta, il pane, le patate e tutti i derivati dei cereali, contengono carboidrati o zuccheri complessi (come amido, destrina, disaccaridi), che consistono in medie o lunghe catene di zuccheri semplici (glucosio).

Per essere assorbiti dall'intestino, però, questi carboidrati devono essere frazionati nelle loro unità base costitutive, cioè in molecole di glucosio, e questo avviene grazie all'azione di particolari enzimi, le α -glucosidasi, che hanno il compito di rendere digeribili gli zuccheri complessi.

Gli inibitori di questi enzimi mirano, quindi, a ridurre il frazionamento ed il successivo assorbimento degli zuccheri assunti con l'alimentazione.

Per questo motivo l'Acarbose non è un vero e proprio farmaco ipoglicemizzante, poichè non è in grado di abbassare la glicemia sotto i limiti normali, anche a dosi massicce; queste sostanze sono più dei *modulatori dei rialzi glicemici che si verificano in concomitanza con l'assunzione di cibo*: il picco postprandiale di glucosio plasmatico viene appiattito sia negli individui normali che nei diabetici.

Come le sulfoniluree queste sostanze vanno assunte prima dei pasti.

Il principale effetto indesiderato legato all'uso di Acarbose è la formazione di gas (flatulenza) che disturba, ovviamente, il paziente e che in alcuni casi costituisce un deterrente all'uso di queste sostanze. In genere, tuttavia, questo effetto collaterale tende a diminuire con il tempo.

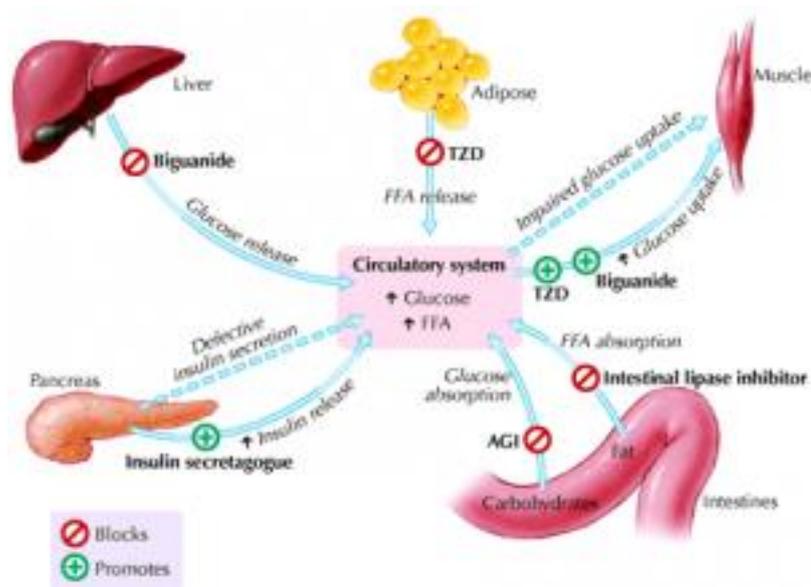
Tiazolidinedioni o glitazoni

Abbassano l'insulino-resistenza nei tessuti periferici, ma è stato descritto un effetto di riduzione sulla produzione epatica di glucosio. Aumentano il trasporto di glucosio nel muscolo e nel tessuto adiposo aumentando la sintesi e la traslocazione di specifiche forme delle proteine di trasporto del glucosio. Attivano geni regolatori del metabolismo degli acidi grassi liberi nei tessuti periferici

Meccanismo di azione : agonisti selettivi del recettore nucleare PPAR- γ (peroxisomeproliferator-activatedreceptor-gamma).

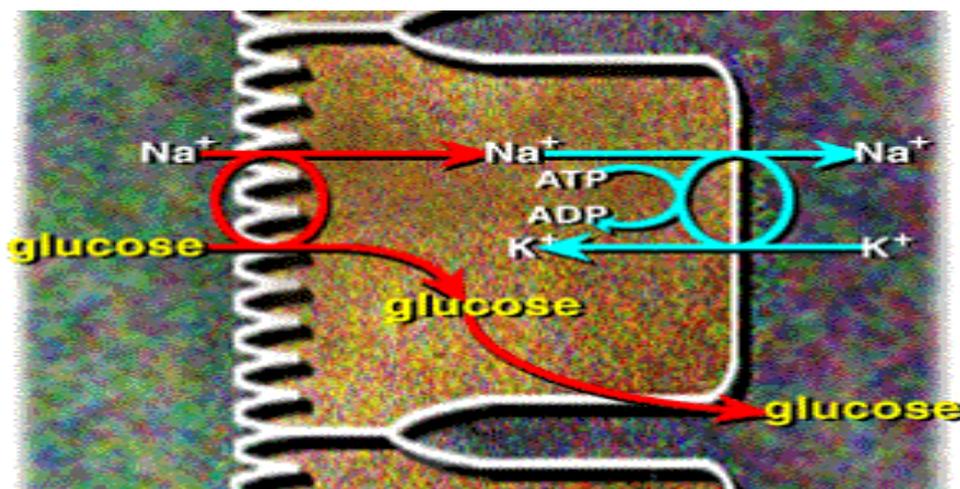
Indicati in monoterapia nelle fasi iniziali della malattia,, in combinazione con l'insulina per riderne il fabbisogno, in combinazione con metformina o sulfoniluree qualora queste non fossero in grado di ottenere il controllo metabolico o non fossero tollerate.

Pioglitazone e rosiglitazone non dovrebbero essere usati in pazienti a rischio di scompenso cardiaco o con scompenso cardiaco. Inoltre, i glitazoni non dovrebbero essere utilizzati in pazienti con insufficienza epatica



Tiazolidinedioni o Glitazoni o Tiazolidindioni (Rosiglitazone, Pioglitazone)

I Tiazolidinedioni (TZD), detti anche Glitazoni, riducono le resistenze periferiche all'insulina e producono un abbassamento della glicemia. Questi farmaci stimolano, cioè, la captazione del glucosio da parte delle cellule dei tessuti muscolare e adiposo (in pratica favoriscono l'ingresso nella cellula e il successivo utilizzo di glucosio plasmatico).



Rosiglitazone e Troglitazone ritirati dal commercio.

Il Rosiglitazone è stato ritirato dal commercio per effetti iatrogeni nei pazienti con sindrome coronarica acuta, soprattutto se impiegato insieme all'insulina, poiché il suo utilizzo si associava ad un aumento del rischio di ischemia cardiaca. E' stato inoltre osservato un aumento significativo di fratture del piede, della mano e del braccio in pazienti trattate con Rosiglitazone.

Rimasto in commercio il Pioglitazone ,

La diminuzione di sensibilità, e quindi di efficacia, nei soggetti con diabete mellito di Tipo 2 all'azione ipoglicemizzante dei farmaci antidiabetici in commercio (come per le Sulfaniluree), ha creato la necessità di nuove alternative terapeutiche in grado di garantire un controllo glicemico più duraturo.

La ricerca si è orientata verso lo studio degli ormoni che vengono secreti (rilasciati) a livello gastrointestinale in seguito al consumo di cibo e in grado di *influenzare la secrezione pancreatica di insulina.*

Il dapagliflozin o BMS-512148-05 (Forxiga , cp. 5 mg., 10 mg,)

è un farmaco orale per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 appartenente ad una nuova classe di farmaci inibitori del trasportatore renale del sodio-glucosio 2 (SGLT2).

Il farmaco nell'aprile del 2012 ha avuto parere favorevole dall'EMA all'immisione in commercio.

La molecola è stata studiata e sviluppata da Bristol-Myers Squibb e AstraZeneca.

Il dapagliflozin rappresenta il primo farmaco immesso in commercio in Italia appartenente ad una classe di molecole in grado di ridurre i livelli plasmatici di glucosio agendo direttamente sui reni e sulla loro funzione di riassorbitori del glucosio eliminato dal nostro organismo.

Questi nuovi farmaci, studiati partendo da una sostanza naturale che si trova nella corteccia degli alberi di mele (la florizina), agiscono, infatti, inibendo una proteina responsabile del 90% del riassorbimento del glucosio da parte dei reni, il co-trasportatore di sodio-glucosio 2 (SGLT2).

Il dapagliflozin permette quindi, favorendo la glicosuria, cioè l'eliminazione del glucosio con le urine, una riduzione della glicemia sia a digiuno che dopo i pasti, indipendente dall'insulina, con un rischio di ipoglicemie pressoché nullo.

Gli effetti indesiderati descritti, oltre a quelli già citati, sono stati nausea, capogiri, costipazione, ipersudorazione, aumento della frequenza delle minzioni, tutti peraltro poco comuni.

Per i pazienti che assumono dapagliflozin, in caso di patologie e condizioni intercorrenti che possano portare a perdita di liquidi, sono raccomandati il controllo della pressione sanguigna e degli esami di laboratorio e la temporanea interruzione del trattamento finché la perdita di liquidi non viene corretta.

Incretine (GLP-1)

Si tratta di sostanze dette Incretine, fra cui il GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1) di rilevante importanza per il controllo glicemico, in quanto potenzia la secrezione (rilascio in circolo) insulinica glucosio-dipendente.

Nei soggetti con diabete di Tipo 2 vi è una ridotta secrezione di GLP-1: l'obiettivo è quello di reintegrare questa carenza!

Exenatide (Bydureon 2 mg. , sospensione iniettabile)

L'exenatide è un agonista dell'ormone peptide glucagone-like-1 (GLP-1) che potenzia la secrezione di insulina, inibisce la secrezione di glucagone e rallenta lo svuotamento gastrico. In pazienti con diabete di tipo 2 non controllato da metformina, da una sulfanilurea o da entrambi i farmaci, l'exenatide, somministrata per via sottocutanea prima dei pasti principali, ha la stessa efficacia dell'insulina nel migliorare il controllo glicemico. Contrariamente all'insulina che tende ad aumentare il peso, l'exenatide si associa ad un calo ponderale, in parte indotto dagli effetti indesiderati gastrointestinali; nei diabetici obesi o sovrappeso, questo può rappresentare un vantaggio nei confronti dell'insulina, che va altrimenti sempre considerata la migliore opzione terapeutica per esperienza consolidata e costo (3 volte inferiore). L'exenatide provoca nausea in quasi la metà dei pazienti e ha una efficacia e sicurezza a lungo termine non note.

Classe A del PTN. Prescrizione soggetta a diagnosi e piano terapeutico, da parte di strutture diabetologiche territoriali od ospedaliere.

Indicazioni registrate con procedura centralizzata europea: Diabete mellito di tipo 2 in associazione a metformina e/o una sulfanilurea in pazienti che non hanno raggiunto un adeguato controllo con la dose massima tollerata di queste terapie orali.

Proprietà

farmacologiche

In risposta all'assunzione di cibo, le cellule del tratto gastrointestinale rilasciano alcuni ormoni peptidici (incretine); uno di questi è il peptide glucagone-like-1 (GLP-1)¹. In virtù della somiglianza strutturale nella catena aminoacidica col GLP-1 umano, l'exenatide si lega al recettore del GLP-1 attivandolo; in tal modo aumenta la secrezione di insulina dalle cellule beta del pancreas, sopprime la secrezione di glucagone e rallenta lo svuotamento gastrico². In pazienti diabetici, il farmaco induce una modesta diminuzione della glicemia a digiuno e riduce marcatamente i livelli di glicemia postprandiale. Studi condotti su animali hanno evidenziato un aumento dello sviluppo delle cellule beta pancreatiche in risposta al trattamento con exenatide; non è noto se questo si verifichi nei pazienti diabetici³. Dopo somministrazione sottocutanea, exenatide raggiunge il picco della concentrazione plasmatica in 2 ore, con una emivita media di circa 2,4 ore^{1,2}. Viene eliminato principalmente per filtrazione glomerulare con successiva degradazione proteolitica.

Efficacia clinica

Verso

placebo

Tre studi randomizzati, in doppio cieco, della durata di 30 settimane, hanno confrontato l'exenatide, alla dose di 5 mcg e 10 mcg due volte al giorno, col placebo su un totale di 1.382 pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati (HbA_{1c} basale 8,2-8,7) da una sulfanilurea⁴, da metformina⁵ o da una combinazione di entrambe⁶. Nel primo (n=377), a raggiungere l'obiettivo di una HbA_{1c} <7% è stato il 33% dei pazienti trattati con 5 mcg, il 41% di quelli trattati con 10 mcg e il 9% di quelli assegnati al placebo⁴. Nel secondo studio (n=272), i risultati sono stati molto simili, con percentuali del 32% (5 mcg), 46% (10 mcg) e 13% (placebo)⁵. Nel terzo (n=733), l'exenatide, aggiunta all'associazione di metformina e una sulfanilurea, ha consentito di portare sotto il valore limite del 7% l'HbA_{1c} il 27% dei pazienti (5 mcg) e il 34% (10 mcg) contro il 9% con placebo⁶. La riduzione dell'HbA_{1c} è stata mantenuta per 82 settimane nel sottogruppo di diabetici trattati con 10 mcg per 2/die che hanno completato lo studio di estensione non controllato². In un trial randomizzato della durata di 16 settimane, condotto su 354 diabetici di tipo 2, l'aggiunta di exenatide (5 mcg per 2/die per 4 settimane, seguito da 10 mcg per 2/die) ad un tiazolidindione (pioglitazone e rosiglitazone) ha determinato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA_{1c} basale

rispetto al placebo (-0,8% contro +0,1%)⁷.

Verso

insulina

Uno studio randomizzato, in aperto, ha confrontato l'exenatide, 10 mcg 2 volte al giorno, con l'insulina glargine, somministrata una volta al giorno alla dose necessaria per mantenere la glicemia a digiuno sotto i 100 mg/dl⁸. Lo studio, della durata di 6 mesi, ha arruolato 551 pazienti con diabete non adeguatamente controllato dall'assunzione combinata di metformina e una sulfanilurea. La percentuale di pazienti che hanno raggiunto l'obiettivo di una HbA_{1c} < 7% è stata simile tra i due trattamenti: 46% con exenatide e 48% con insulina glargine; la riduzione media dell'HbA_{1c} è stata dell'1,1% in entrambi i gruppi e ha consentito di concludere per la "non inferiorità" dell'exenatide⁸. Un altro studio randomizzato, in aperto, crossover (16 settimane per periodo), avente la stessa impostazione e stessa tipologia di pazienti (n=138), non ha rilevato differenze tra exenatide e insulina glargine nell'effetto ipoglicemizzante⁹.

In un altro studio randomizzato, in aperto, della durata di un anno, realizzato su 501 pazienti con inadeguato controllo glicemico nonostante il trattamento con metformina e una sulfonilurea, l'exenatide (5 mcg 2 volte/die per 4 settimane, poi 10 mcg 2 volte/die) è risultata "non inferiore" all'insulina bifasica aspart (+ insulina isofano, 2 somministrazioni/die, dose media 24 UI/die), in termini di riduzione dell'HbA_{1c} (1% circa per entrambi) e di pazienti che hanno raggiunto il livello target <7 di HbA_{1c} (26% per entrambi)¹⁰.

Effetti indesiderati

Negli studi, la percentuale di pazienti che hanno sospeso l'exenatide per la comparsa di effetti indesiderati è stata dell'8%; un terzo dei ritiri si è verificato durante la prima settimana di terapia, soprattutto a causa di nausea e vomito. La nausea è stata la reazione avversa più frequente (40-50% dei pazienti); la sua frequenza e gravità si sono ridotte col prosieguo della terapia. Vomito e diarrea hanno avuto una incidenza del 13%. Una analisi combinata dei 3 studi controllati con placebo indica che dopo 7 mesi di trattamento, la perdita media di peso è di 1,4 kg e 1,9 kg con exenatide, 5 mcg e 10 mg per 2/die, contro 0,7 kg con placebo. Una riduzione media del peso di 2,3 kg e di 2,5 kg è stata osservata dopo 6 mesi e 1 anno con exenatide contro un aumento di 1,8 kg e 2,9 kg associati rispettivamente all'insulina glargine e all'insulina aspart. Il calo ponderale è verosimilmente legato sia alla nausea che al rallentamento dello svuotamento gastrico e al conseguente senso di sazietà indotti dal farmaco. L'incidenza complessiva di ipoglicemia da lieve a moderata, rilevabile soprattutto durante il primo mese di terapia, è stata del 15% con 5 mcg per 2/die e del 25% con 10 mcg per 2/die. Quando l'exenatide è stata associata ad una sulfanilurea, l'ipoglicemia è risultata 3 volte superiore rispetto al placebo (27% vs. 9%). L'incidenza di ipoglicemia è stata simile a quella osservata con l'insulina glargine (7 episodi/paziente/anno) e con l'insulina aspart (5 episodi/paziente/anno).

In linea con la potenziale immunogenicità dei farmaci peptidici, i pazienti trattati con *Byetta* possono sviluppare anticorpi anti-exenatide. Nei tre studi clinici controllati con placebo, il 38% dei pazienti ha avuto un titolo basso di anticorpi anti-exenatide che non hanno ridotto l'effetto ipoglicemizzante del farmaco. Nel 3% dei pazienti con titoli anticorpali più alti, la risposta ipoglicemica è risultata assente². Non è noto se la presenza di tali anticorpi possa influire negativamente sull'efficacia dell'exenatide sul lungo termine. Altri effetti indesiderati comparsi nel corso del trattamento sono stati vertigini, cefalea, dispepsia e reazioni nella sede

di iniezione.
Dopo la commercializzazione del farmaco negli Stati Uniti, ad ottobre 2007 la FDA aveva ricevuto 30 segnalazioni di pancreatite associata all'utilizzo di exenatide, tanto che era stata distribuita a riguardo un'informativa per i medici. In alcuni dei casi segnalati i pazienti non presentavano fattori di rischio se non l'assunzione del farmaco. Da ottobre 2007 ad agosto 2008 l'FDA ha ricevuto altre 6 segnalazioni di pancreatite acuta emorragica o necrotizzante e 2 pazienti sono deceduti.

Gravidanza

Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva: a dosi da 3 a 12 volte superiori a quelle utilizzate nell'uomo, l'exenatide ha ridotto lo sviluppo fetale e causato anomalie scheletriche. Il rischio potenziale nell'uomo non è noto e il farmaco non deve essere usato in gravidanza.

Interazioni

L'exenatide rallenta il tempo di svuotamento gastrico e può ridurre la biodisponibilità di farmaci assunti per via orale; in particolare gli antibiotici e i contraccettivi orali dovrebbero essere assunti almeno un'ora prima di iniettare l'exenatide.

Dosaggio

La dose iniziale raccomandata è di 5 mcg due volte al giorno 60 minuti prima dei due pasti principali. Se necessario, dopo 1 mese, il dosaggio può essere aumentato a 10 mcg per 2/die.

Liraglutide

Lixisenatide è utilizzabile per via iniettiva sottocutanea.

La dulaglutide (**Trulicity**)

(nella fase sperimentale conosciuta anche con la sigla LY-2189265) è un agonista del recettore GLP-1 (glucagon-like peptide 1). Il GLP-1 è un ormone, più precisamente una incretina, che interviene nella normalizzazione dei livelli di zucchero nel sangue. La molecola è impiegata nel trattamento del diabete mellito di tipo 2. È utilizzabile per via iniettiva sottocutanea, negli adulti con diabete di tipo 2 e una sola volta alla settimana, per migliorare il controllo glicemico. Rimane indispensabile che il paziente si attenga ad una dieta controllata ipoglicemica e svolga quotidianamente esercizio fisico. Dulaglutide può essere utilizzato sia in monosomministrazione che in combinazione con altre terapie per il diabete di tipo 2, in particolare la metformina, le sulfaniluree, i tiazolidinedioni, l'insulina basale e l'insulina rapida assunta in concomitanza con i pasti. La Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti ha approvato il medicinale per uso umano nel settembre del 2014. In quel paese il farmaco è stato prodotto e commercializzato dalla società farmaceutica Eli Lilly con il nome commerciale di *Trulicity*.

Dulaglutide è un agonista recettoriale a lunga durata d'azione del GLP-1 (glucagon like peptide 1). La molecola consiste di 2 catene identiche legate da ponti disolfuro, ciascuna delle quali contiene una sequenza modificata di analogo del GLP-1 umano legata covalentemente da un piccolo peptide linker ad un frammento (Fc) modificato della catena pesante delle immunoglobuline umane G4 (IgG4). La porzione di analogo del GLP-1 di dulaglutide ha un'omologia di circa il 90 % con il GLP-1 umano nativo (7-37). Il GLP-1 nativo ha un'emivita di 1,5-2 minuti a causa della degradazione da parte della DPP 4 e della clearance renale. Al contrario del GLP-1 nativo, dulaglutide è resistente alla degradazione da parte della DPP 4, ed ha grandi dimensioni che ne rallentano l'assorbimento e ne riducono la clearance renale. Questi aspetti ingegneristici portano ad una formulazione solubile ed un'emivita prolungata di 4,7 giorni, che rendono la molecola adatta ad una somministrazione sottocutanea una volta a settimana. Inoltre, la molecola di dulaglutide è stata ingegnerizzata per prevenire la risposta immunitaria dipendente dal recettore Fcγ e per ridurre il potenziale immunogenico. Dulaglutide esercita diverse azioni anti-iperglicemiche del GLP-1. In presenza di concentrazioni glicemiche elevate, dulaglutide aumenta l'AMP ciclico intracellulare (cAMP) nelle cellule beta pancreatiche determinando rilascio di insulina. Dulaglutide sopprime la secrezione di glucagone, che è noto essere inappropriatamente elevato nei pazienti con diabete di tipo 2. Concentrazioni più basse di glucagone determinano una riduzione dell'output epatico di glucosio. Dulaglutide rallenta, inoltre, lo svuotamento gastrico.

Il composto trova indicazione nel trattamento degli adulti affetti da diabete mellito in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico. Dulaglutide non è indicata per il trattamento dei soggetti con diabete mellito di tipo 1 o in coloro che manifestano tendenza alla chetoacidosi diabetica. Dulaglutide può essere utilizzata sia in monoterapia sia in combinazione con altri medicinali per il trattamento del diabete di tipo 2, in particolare metformina, sulfaniluree, tiazolidinedioni, inibitori del SGLT2, insulina ad azione lenta e insulina ad azione rapida assunta in concomitanza con i pasti.

Gli effetti indesiderati che si registrano più comunemente comprendono disturbi gastrointestinali, come la dispepsia, una riduzione dell'appetito, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea. Generalmente l'uso di dulaglutide è associato ad una moderata incidenza di effetti gastrointestinali e ad una bassa incidenza di ipoglicemia, il rischio di ipoglicemia aumenta se il farmaco è usato in combinazione con sulfoniluree o insulina. Raramente i pazienti che usano analoghi del GLP-1RA possono avere reazioni avverse gravi, segnatamente pancreatite acuta (i cui sintomi includono un dolore addominale persistente e grave, che a volte si irradia al dorso e si accompagna a vomito).

Oltre che nei soggetti con ipersensibilità verso il principio attivo, la dulaglutide risulta controindicata nei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1. È inoltre controindicata nei pazienti che presentano un incremento dei corpi chetonici nel sangue o nelle urine (chetoacidosi diabetica e nei soggetti con gravi patologie dello stomaco o dell'intestino. Il farmaco, infine, non deve essere assunto come terapia di prima linea in quei pazienti le cui problematiche di controllo glicemico possono essere gestite e risolte semplicemente con una adeguata dieta alimentare e l'incremento dell'esercizio fisico.

Glinidi (Meglitinidi)

Hanno lo stesso meccanismo d'azione delle sulfaniluree però, contrariamente a quest'ultime, stimolano la liberazione di insulina solo in presenza di glucosio.

Somministrate prima dei pasti.

Farmacocinetica : sono assorbite rapidamente nel tratto gastrointestinale. Legame molto alto con le proteine plasmatiche. Emivita di 1-1,5h.

(controindicazioni : Insufficienza renale o epatica)

ADR : ipoglicemia, modesto aumento ponderale, cefalea, disturbi gastroenterici lievi

Repaglinide: legame rapido e di breve durata ad un recettore della membrana betacellulare

Nateglinide: maggiore intensità e minore durata dell'azione secretagoga

Inibitori SGLT-2

*La diminuzione di sensibilità, e quindi di efficacia, nei soggetti con **diabete mellito di Tipo 2** all'azione ipoglicemizzante dei farmaci antidiabetici in commercio (come per le Sulfaniluree), ha creato la necessità di nuove alternative terapeutiche in grado di garantire un controllo glicemico più duraturo.*

La ricerca si è orientata verso lo studio degli ormoni che vengono secreti (rilasciati) a livello gastrointestinale in seguito al consumo di cibo e in grado di *influenzare la secrezione pancreatica di insulina.*

Con l'avvento degli inibitori SGLT2 (trasportatori sodio-glucosio tipo 2) è incrementata la possibilità terapeutica a disposizione del diabetologo, la letteratura e l'esperienza clinica è a favore di un razionale impiego degli SGLT2. Rimane, quindi, importante identificare il paziente che può ottenere i massimi benefici con questa classe di farmaci. Dagli studi di preregistrazione questi farmaci possono essere impiegati sia in monoterapia associati a dieta ed esercizio fisico, ma anche a metformina e sulfaniluree, a inibitori del DPP-4 (dipeptidil peptidasi 4) e agonisti del recettore del GLP-1 (glucagon-like peptide-1) e all'insulina. I limiti riguardano la rimborsabilità.

Nella pratica clinica, gli inibitori SGLT2 riducono l'emoglobina glicosilata (indipendentemente da età, durata della malattia e livelli di glicata di partenza), permettono un significativo calo ponderale, riducono la pressione arteriosa e riducono i livelli di uricemia.

A livello renale, svolgono azione nefroprotettiva, ma la loro efficacia si riduce al ridursi della funzionalità renale. Pertanto, è necessario porre una maggiore attenzione nei confronti dei pazienti fragili con insufficienza renale severa. Sulla base dell'esperienza clinica sono ben tollerati se si mantiene un'adeguata idratazione. Si possono però riscontrare delle infezioni delle vie urinarie o micosi genitale, specie nelle prime settimane di trattamento, e raramente si riscontrano ipoglicemie con l'uso di questi farmaci (nello specifico le ipo-glicemie si presentano esclusivamente se associati a sulfaniluree o insulina). Recentemente le agenzie regolatorie EMA (Agenzia Europea dei Medicinali), FDA (Food and Drug Administration), AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) hanno comunicato un aumentato rischio di chetoacidosi normoglicemica, di osteoporosi e di aumentato rischio di amputazione con l'uso di questi farmaci, ma fenotipizzando e selezionando bene i pazienti, tutti questi rari eventi avversi possono essere esigui, gestiti e governati.

In conclusione, gli SGLT2 hanno un profilo di sicurezza positivo, con ridotta incidenza di eventi avversi gravi e con una potenziale riduzione del rischio cardiovascolare.

La terapia del diabete mellito tipo 2 (T2DM) negli ultimi dieci anni ha avuto un'impennata di conoscenze importanti che ha consentito al diabetologo di migliorare il suo approccio alla malattia diabetica e questa rivoluzione appare come la migliore risposta a molte delle suddette problematiche presenti nella patologia diabetica.

La nostra comprensione della fisiopatologia del diabete è progredita nel tempo.

Attualmente sono stati identificati otto difetti fisiopatologici, definiti "l'inquietante ottetto", coinvolti nello sviluppo del diabete 1. Inclusi in questi otto difetti, sono i reni e l'associata omeostasi renale del glucosio, che fino a ora erano stati trascurati 2. Con l'avanzare delle conoscenze sull'influenza del rene nel metabolismo del glucosio è stata avviata la sperimentazione di farmaci capaci di migliorare il controllo glicemico attraverso la promozione della glicosuria 2. In quest'ottica si pone la recente introduzione di farmaci inibitori dei trasportatori sodio-glucosio (SGLT2i) a livello renale. Gli SGLT2i agiscono a livello del tubulo contorto prossimale del rene, dove bloccano il riassorbimento del glucosio e del sodio e permettono una eliminazione del glucosio per via urinaria. Essi incrementano l'escrezione renale di glucosio, quindi, in maniera insulino-indipendente e, pertanto, questi farmaci hanno un meccanismo d'azione complementare ad altri farmaci antidiabetici (Fig. 1). Gli SGLT2i, oltre a migliorare il compenso glicemico, riducono il peso corporeo e la pressione arteriosa con basso rischio di ipoglicemia.

Efficacia

Il profilo complessivo degli inibitori del cotrasportatore del sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) suggerisce che questa classe di farmaci rappresenta una scelta affidabile come terapia di seconda linea per i pazienti adulti con diabete di tipo 2; tuttavia, questa classe è associata a possibili effetti collaterali che dovrebbero essere considerati con attenzione. Lo ha detto George L. Bakris, direttore dell'ASH Comprehensive Hypertension Center dell'University of Chicago, a margine del Cardiometabolic Health Congress, a Boston, dove l'esperto ha fatto il punto su questo tema.

"Sia gli agonisti del recettore del GLP-1 sia gli inibitori dell'SGLT2 hanno mostrato di offrire alle persone che hanno il diabete di tipo 2 un beneficio in termini di riduzione della mortalità superiore a quello di qualsiasi altra classe di ipoglicemizzanti" ha affermato Bakris. "Dato il profilo generale, sicuramente sarebbero da preferire come agenti di seconda linea alle sulfoniluree e, probabilmente, anche ai tiazolidinedioni, come pure ad alcuni altri agenti".

Gli SGLT2i sono farmaci che agiscono inibendo il co-trasportatore sodio-glucosio SGLT2, localizzato nella parte prossimale del tubulo contorto, e responsabile per circa il 90% del riassorbimento del glucosio. Pertanto agiscono riducendo la soglia plasmatica renale per il glucosio e inducendo glicosuria, con conseguente effetto di riduzione della glicemia.

L'EMA (Agenzia Europea dei Medicinali) al momento ha approvato la commercializzazione di canagliflozin, dapagliflozin ed empagliflozin.

Gli SGLT2i attualmente disponibili dunque sono:

- dapagliflozin: Forxiga®: 10 mg;
- canagliflozin: Invokana®: 100 mg e 300 mg;
- empagliflozin: Jardiance®: 10 mg e 25 mg.

Essi si differenziano, come descrivono rispettivamente le loro schede tecniche, per la selettività SGLT2 vs SGLT1: Forxi-ga® > 1400 volte, Invokana®: non descritto in RCP, Jardiance® 5000 volte.

La selettività è considerata un fattore importante in quanto l'SGLT2 è pressoché esclusivamente espresso a livello renale, mentre l'SGLT1 è anche espresso in maniera importante a livello intestinale e la sua inattivazione potrebbe indurre malassorbimento di glucosio e galattosio.

Tutti questi farmaci vengono assunti una volta al giorno e, pur essendo approvati per uso sia in monoterapia che in varie combinazioni con altri ipoglicemizzanti, sono in realtà rimborsate in Italia solo in monoterapia, in combinazione con metformina e/o in combinazione con insulina. L'efficacia degli SGLT2i dipende da una funzionalità renale adeguata, e, pertanto, la soglia di inizio della terapia è un eGFR (velocità di filtrazione glomerulare stimata) > 60 mL/min/1,73 m².

Questi farmaci hanno invece un'efficacia direttamente legata ai livelli di HbA1c di partenza che arriva anche oltre il punto percentuale di riduzione, superando quella ben nota regola per cui i farmaci ipoglicemizzanti orali finora noti, nei trial regolatori non arrivavano mai a superare la riduzione di 0,8% di punti percentuali di emoglobina glicata. Gli SGLT2i sono stati studiati sia in monoterapia sia come terapia aggiuntiva a metformina, pioglitazone, metformina e sulfanilurea, metformina e pioglitazone, metformina e DPP-4 (dipeptidil peptidasi 4) inibitori e insulina (con e senza ipoglicemizzanti orali). La riduzione media della HbA1c è risultata compresa tra 0,6-1,2%.

L'efficacia di tali farmaci sul compenso glicemico si è mantenuta anche negli studi protratti alla 104^a settimana. Tale effetto è duraturo nel tempo, come dimostrano i dati per il dapagliflozin su efficacia su glicemia, peso e pressione arteriosa in uno studio pubblicato che è stato condotto fino a 4 anni. Un importante vantaggio degli SGLT2i nei pazienti diabetici è il calo ponderale associato a questa terapia. La maggior parte dei trial clinici con gli SGLT2i ha dimostrato un significativo calo ponderale nei pazienti trattati rispetto ai pazienti di controllo o trattati con placebo. Una recente meta-analisi, comprendente la maggior parte degli studi disponibili sugli SGLT2i, ha documentato un calo ponderale di 1,74 kg vs placebo e di 1,11 kg rispetto a trattamenti attivi. Dal momento che la inibizione dei SGLT2 induce glicosuria, questo calo di peso potrebbe essere dovuto alla diuresi osmotica oppure a una perdita calorica, logica conseguenza della glicosuria e calcolabile intorno a 200-300 kcal al giorno.

Misurazioni della massa grassa con tecniche radiologiche in pazienti trattati con dapagliflozin o placebo associati a precedenti trattamenti con metformina hanno mostrato consistenti riduzioni del 75% rispetto a un 50% nel gruppo placebo. Sia il calo ponderale che la riduzione della massa grassa erano associate all'aumento della glicosuria, confermando l'ipotesi che il calo ponderale sia attribuibile alla perdita di glucosio con le urine. È stato confermato inoltre che il dapagliflozin, in associazione a sulfaniluree, TZD e insulina, può attenuare il noto effetto collaterale di aumento ponderale da parte di questi farmaci. Il T2DM è frequentemente associato a ipertensione arteriosa, la quale può contribuire alle complicanze micro- e macrovascolari. Nei trial con SGLT2i si è osservata una riduzione della pressione arteriosa.

Una recente meta-analisi ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa della pressione arteriosa sistolica di 4 mmHg nei soggetti in trattamento con SGLT2i, rispetto al gruppo di controllo. La riduzione della pressione diastolica era anche significativa con una differenza media di -1,6 mmHg rispetto ai controlli. L'esatto meccanismo di riduzione della pressione arteriosa rimane da chiarire, ma l'effetto della diuresi osmotica e il calo di peso sono probabilmente i fattori responsabili. Una post-hoc analisi presentata all'EASD

(European Association for the Study of Diabetes) del 2015 e in seguito pubblicata ha dimostrato che in pazienti con T2DM e ipertensione in trattamento con Dapagliflozin rispettivamente a un dosaggio di 5 e 10 mg/die, rispetto al placebo si ottiene una maggiore riduzione di HbA1c e di pressione arteriosa sistolica (SBP).

I pazienti analizzati avevano ipertensione stabile, vari livelli di albuminuria al basale ed erano trattati con ACE-inibitori o ARB e avevano ricevuto dapagliflozin 5 mg (n = 85), 10 mg (n = 165) o placebo (PBO; n = 185) per 12 settimane. L'effetto del trattamento con dapagliflozin su albuminuria ed eGFR a 12 settimane ha prodotto una maggiore riduzione dell'albuminuria rispetto al placebo (-4 mmHg), nonostante una leggera ma reversibile diminuzione di eGFR. L'analisi secondaria di questi dati ha dimostrato che l'effetto del trattamento con dapagliflozin sull'albuminuria sembra essere indipendente dalle variazioni di HbA1c, pressione arteriosa sistolica ed eGFR, marcatori di rischio cardiovascolare e renale. Questo risultato si è ottenuto in aggiunta alla terapia antipertensiva in corso con un ACE-inibitore o un sartano, che è considerato lo standard di cura per le persone diabetiche ipertese. Molti meccanismi pleiotropici sono stati indicati per avanzare ipotesi meccanicistiche sul potenziale effetto cardiovascolare degli SGLT2i. Nell'uso clinico si apprezza inoltre un'azione molto rapida di riduzione della glicemia ma nullo rischio ipoglicemico intrinseco, e recenti evidenze condotte dal gruppo del professore Ralph De Fronzo hanno evidenziato che il capostipite di queste molecole, il dapagliflozin, riducendo la glicemia migliora la funzione beta cellulare dopo sole 2 settimane di trattamento. Questa innovazione focalizza il rene come importante attore nella fisiopatologia del diabete. Infatti, a livello renale, il meccanismo di riassorbimento del glucosio risulta aumentato nei soggetti diabetici e, inducendo glicosuria, è teoricamente possibile sulla base di queste evidenze anche impattare sul decorso della malattia diabetica.

Effetti collaterali

Il trattamento con questi farmaci si associa a un rischio aumentato di infezioni delle vie urinarie (UTIs) e infezioni genitali non sessualmente trasmesse proprio a causa di un effetto di diuresi osmotica determinata direttamente dalla glicosuria indotta dagli SGLT2i. In entrambi i casi queste infezioni erano più frequenti nelle donne e generalmente accadevano presto nei trial e rispondevano molto bene ai trattamenti standard, non conducendo a sospensione del farmaco. In considerazione del meccanismo d'azione degli SGLT2i, il trattamento con tali farmaci comporta un rischio lievemente aumentato di deplezione di volume e la conseguente necessità di mantenere un adeguato apporto idrico. L'ipotensione correlata a perdita di volume è stata osservata più frequentemente in soggetti anziani, con moderata insufficienza renale o trattati con diuretici dell'ansa. Pertanto è sconsigliato l'uso di tali farmaci nei pazienti che assumono diuretici dell'ansa o che sono depleti di volume ed è consigliabile il monitoraggio della volemia nei casi di malattie intercorrenti che potrebbero condurre a deplezione di volume. Non ci sono al momento chiare evidenze che gli SGLT2i inducano demineralizzazione ossea o aumentino il tasso di fratture in pazienti con diabete e funzione renale normale o leggermente ridotta, mentre le fratture ossee sono state più frequenti nei pazienti trattati con moderata compromissione della funzione renale (eGFR compreso tra > 30 e < 60 ml/min/1,73 m²).

Il dapagliflozin o BMS-512148-05 (Forxiga , cp. 5 mg., 10 mg,)

è un farmaco orale per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 appartenente ad una nuova classe di farmaci inibitori del trasportatore renale del sodio-glucosio 2 (SGLT2).

Il farmaco nell'aprile del 2012 ha avuto parere favorevole dall'EMA all'immisione in commercio.

La molecola è stata studiata e sviluppata da Bristol-Myers Squibb e AstraZeneca.

Il dapagliflozin rappresenta il primo farmaco immesso in commercio in Italia appartenente ad una classe di molecole in grado di ridurre i livelli plasmatici di glucosio agendo direttamente sui reni e sulla loro funzione di riassorbitori del glucosio eliminato dal nostro organismo.

Questi nuovi farmaci, studiati partendo da una sostanza naturale che si trova nella corteccia degli alberi di mele (la florizina), agiscono, infatti, inibendo una proteina responsabile del 90% del riassorbimento del glucosio da parte dei reni, il co-trasportatore di sodio-glucosio 2 (SGLT2).

Il dapagliflozin permette quindi, favorendo la glicosuria, cioè l'eliminazione del glucosio con le urine, una riduzione della glicemia sia a digiuno che dopo i pasti, indipendente dall'insulina, con un rischio di ipoglicemie pressoché nullo.

Gli effetti indesiderati descritti, oltre a quelli già citati, sono stati nausea, capogiri, costipazione, ipersudorazione, aumento della frequenza delle minzioni, tutti peraltro poco comuni.

Per i pazienti che assumono dapagliflozin, in caso di patologie e condizioni intercorrenti che possano portare a perdita di liquidi, sono raccomandati il controllo della pressione sanguigna e degli esami di laboratorio e la temporanea interruzione del trattamento finché la perdita di liquidi non viene corretta.

Empagliflozin

Si tratta di un inibitore del cotrasportatore 2 di glucosio sodico (SGLT-2) e agisce aumentando la perdita di zucchero attraverso le urine. Può essere usato insieme a Metformina o Insulina. È preso per via orale. Ha come effetti collaterali: infezioni del tratto urinario, infezioni fungine dell'inguine e dolori articolari, gangrena di Fournier.

Canagliflozin

Inibitore SGLT-2, aumenta l'escrezione di glucosio, si usa in monoterapia o in combinazione con metformina, sulfaniluree, pioglitazone e insulina. Ha come effetti collaterali: infezioni del tratto urinario, infezioni fungine dell'inguine e dolori articolari, gangrena di Fournier.

(commercializzato negli Stati Uniti d'America con il nome *Invokana*) è un farmaco per il trattamento del diabete mellito di tipo 2. È stato sviluppato da Mitsubishi Tanabe Pharma ed è commercializzato sotto licenza da Janssen, una divisione della Johnson & Johnson.

Nel marzo del 2013, il canagliflozin è diventato il primo inibitore del SGLT2 ad essere approvato negli Stati Uniti.

Farmacodinamica

Il Canagliflozin è un inibitore del trasportatore di membrana sottotipo 2 della proteina di trasporto selettivo del sodio glucosio (SGLT2), che è responsabile per almeno il 90% del riassorbimento del glucosio nel rene. Esso blocca il riassorbimento del glucosio dal rene, aumentando l'escrezione di glucosio e abbassandone quindi i livelli ematici nelle persone affette da diabete.

Indicazioni

Il canagliflozin è stato studiato come monoterapia o in combinazione con altre terapie del diabete tipo 2 quali metformina, sulfaniluree, pioglitazone e insulina. Il farmaco non deve essere usato per trattare le persone con chetoacidosi diabetica o in quelle con insufficienza renale grave, malattia renale cronica terminale e nei pazienti in dialisi.

Effetti avversi

Gli effetti avversi più comuni del farmaco sono infezione vaginale e infezione delle vie urinarie da candida nel 10% dei pazienti. Inoltre l'effetto diuretico del farmaco può determinare, in alcuni casi, una riduzione del volume intravascolare che porta a ipotensione posturale o ortostatica. Questo può causare vertigini o lipotimia (svenimenti), più comuni nei primi tre mesi di terapia. Sono segnalati anche casi di gangrena di Fournier (fascite necrotizzante del perineo).

Combinazione insulina glargine e lixisenatide (iGlarLixi , Lyxumia) per il diabete di tipo 2.

combinazione insulina glargine 100 Unità/ml e lixisenatide (iGlarLixi) ha raggiunto l'obiettivo primario dello studio LixiLan-G dimostrando una riduzione della glicemia media (HbA1c) statisticamente superiore dopo 26 settimane, rispetto ai trattamenti continui con GLP-1 RA. I pazienti passati alla terapia con iGlarLixi hanno raggiunto un livello di emoglobina glicata inferiore al <7%, cioè il target raccomandato dall'American Diabetes Association

La combinazione insulina glargine e lixisenatide iGlarLixi , Suliqua , ha ridotto significativamente la glicemia rispetto al trattamento con agonisti del recettore del GLP-1 nello studio LixiLan-G.

La combinazione insulina glargine 100 Unità/ml e lixisenatide (iGlarLixi) ha raggiunto l'obiettivo primario dello studio LixiLan-G dimostrando una riduzione della glicemia media (HbA1c) statisticamente superiore dopo 26 settimane, rispetto ai trattamenti continui con GLP-1 RA

Nello studio LixiLan-G che ha valutato pazienti adulti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati dai trattamenti con agonisti del recettore GLP-1 (GLP-1 RA), iGlarLixi (insulina glargine 100 Unità/ml e lixisenatide) ha raggiunto l'obiettivo primario dello studio dimostrando una riduzione della glicemia media (HbA1c) statisticamente superiore dopo 26 settimane, rispetto ai trattamenti continui con GLP-1 RA.

Lo studio includeva un trattamento con GLP-1 RA giornaliero o settimanale come comparatore. Un numero maggiore di pazienti passati a iGlarLixi ha raggiunto livelli di emoglobina glicata (HbA1c) inferiori al 7%, rispetto a coloro i quali sono rimasti nella precedente terapia con GLP-1 RA. Un numero superiore di pazienti passati ad iGlarLixi ha raggiunto l'endpoint composito che consiste in un livello di emoglobina glicata (HbA1c) al di sotto del 7% senza ipoglicemia sintomatica documentata (bassi livelli di zucchero nel sangue).

Lo studio ha mostrato un profilo di sicurezza coerente con i profili stabiliti dei trattamenti studiati: gli eventi avversi maggiormente riscontrati sono stati eventi gastrointestinali (cioè nausea, diarrea e / o vomito) e ipoglicemia.

I risultati completi dello studio di fase III sono stati resi noti per la prima volta il 9 giugno 2019 come presentazione orale al 79° congresso ADA (American Diabetes Association) di San Francisco.

«Ci impegniamo a fornire alle persone che vivono con il diabete un’ampia gamma di soluzioni in grado di personalizzare la propria terapia», ha affermato Rachele Berria, Global Head of Diabetes Medical Affairs in Sanofi. “Questo primo studio che ha messo a confronto iGlarLixi con i trattamenti GLP-1 RA a somministrazione sia giornaliera sia settimanale offre ai medici nuovi dati che possono aiutare a considerare iGlarLixi come parte di un percorso terapeutico individuale».

iGlarLixi

iGlarLixi è un farmaco iniettabile con prescrizione che contiene due farmaci antidiabetici, insulina glargine e lixisenatide, che può migliorare il controllo della glicemia (glucosio) negli adulti con diabete di tipo 2, se usato con dieta ed esercizio fisico. iGlarLixi è commercializzato nell’UE come Suliqua®, negli Stati Uniti come Soliqua® 100/33 e come Soliqua in altre aree geografiche dove è stato approvato.

Lo studio LixiLan-G sulla combinazione insulina glargine e lixisenatide iGlarLixi nel diabete di tipo 2

Lo studio LixiLan-G ha arruolato 514 pazienti adulti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con un GLP-1 RA (liraglutide o exenatide una/due volte al giorno, exenatide a rilascio prolungato una volta alla settimana, albiglutide o dulaglutide) e metformina (con o senza pioglitazone, con o senza un inibitore SGLT2). I pazienti sono stati randomizzati tra il gruppo dei pazienti destinati a passare al trattamento con iGlarLixi e quelli destinati a continuare il precedente trattamento con GLP-1 RA, mantenendo eventuali altri farmaci antidiabetici assunti prima di essere arruolati nello studio. L’aderenza al trattamento assegnato è stata monitorata e rinforzata durante tutta la durata dello studio.

L’obiettivo principale dello studio era quello di dimostrare una riduzione dell’emoglobina glicata (HbA_{1c}) superiore nei pazienti trattati con iGlarLixi rispetto a quella rilevata nei pazienti in trattamento con GLP-1 RA dopo 26 settimane.

Gli obiettivi secondari includevano il confronto tra l’efficacia complessiva e la sicurezza di iGlarLixi rispetto al proseguimento del trattamento con GLP-1 RA.

Dopo 26 settimane, nei pazienti trattati con iGlarLixi è stata registrata una riduzione superiore del + 0,6% di emoglobina glicata rispetto a quelli ancora in trattamento con un GLP-1 RA:

	Suliqua	GLP-1 RA
HbA _{1c} media al basale	7.86%	7.88%
HbA _{1c} media a 26 settimane	6.7%	7.4%
Riduzione in termini di HbA _{1c}	-1.02%	-0.38%
Variazione media LS	-0.64%	
95% Intervallo di Confidenza	-0.77 to -0.51	
p-value	<0.0001	

Un numero maggiore di pazienti passati a iGlarLixi ha raggiunto un livello di emoglobina glicata al di sotto dell'obiettivo del 7% raccomandato dall'ADA rispetto a quelli trattati con solo GLP-1 RA (differenza: 36%, $p < 0,0001$).

Lo studio ha anche valutato target compositi che comprendevano emoglobina glicata al di sotto del 7% senza eventi ipoglicemici sintomatici documentati (rispettivamente < 54 mg/dL o ≤ 70 mg/dL):

	Suliqua	GLP-1 RA
% di pazienti con $HbA_{1c} < 7\%$	62%	26%
% di pazienti con $HbA_{1c} < 7\%$ senza ipoglicemia sintomatica documentata (≤ 70 mg/dL)	43%	25%
% di pazienti con $HbA_{1c} < 7\%$ senza ipoglicemia sintomatica documentata (< 54 mg/dL)	57%	25%

Dati di sicurezza su iGlarLixi

Lo studio ha dimostrato un profilo di sicurezza coerente con i precedenti studi: il 22% dei pazienti passati ad iGlarLixi ha registrato casi di nausea, diarrea e vomito, eventi avversi che hanno registrato il 10% dei pazienti che ha proseguito con il trattamento con GLP-1 RA. Il tasso di eventi di ipoglicemia è stato coerente con i profili di sicurezza stabiliti per entrambi i trattamenti: il 9% dei pazienti trattati con iGlarLixi ha registrato almeno un evento, tasso che nei pazienti in trattamento con GLP-1 RA è rimasto $< 1\%$.

I partecipanti trattati con iGlarLixi sono stati seguiti per altre 26 settimane, per la valutazione della sicurezza a lungo termine. I dati di questo periodo di estensione saranno presentati ai prossimi congressi internazionali.

Una qualche forma di microangiopatia correla con un'umentata incidenza di un primo evento coronarico sia nell'uomo sia nelle donne. I pazienti diabetici, anche in assenza di diagnosi di coronaropatia, presentano lesioni coronariche significative allo studio autoptico nel 50-80% dei casi. L'estensione del danno arteriosclerotico è sovrapponibile a quello di coloro che, da vivi, avevano avuto una diagnosi di coronaropatia, ma non di diabete. In uno studio italiano di imaging coronarico, i pazienti diabetici tipo 2 presentano una minor percentuale di stenosi non ostruttive, ovvero $< 50\%$, rispetto alla controparte non diabetica e una maggior percentuale di coinvolgimento trivasale e trivasale più tronco comune, mentre il coinvolgimento monovasale e bivasale è simile a quello osservato nel paziente non diabetico.

Il Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) è stato uno studio costato 280 milioni di dollari condotto dal National Institutes of Health (NIH). Lo scopo dello studio era di paragonare l'incidenza e l'evoluzione delle complicanze diabetiche seguendo una terapia intensiva (4-6 iniezioni di insulina e controlli della glicemia quotidiani) rispetto alla terapia convenzionale (1-2 iniezioni di insulina e controlli quotidiani della glicemia). Lo studio ha concluso che i livelli più bassi di glicemia, ottenuti con la terapia intensiva, possono ritardare e persino prevenire le complicanze diabetiche. Ciò nonostante, resta il fatto che, i casi di cecità, amputazioni, attacchi cardiaci e insufficienza renale causati dal diabete – come riportato dal NIH- continuano ad aumentare. Le compagnie assicurative e le strutture sanitarie prendono atto di questo dato e, con poche

eccezioni, concludono che ” insegnare ai diabetici” a seguire un regime intensivo di iniezioni e una dieta rigida, risolverà il problema.

Questa filosofia è stata alla base della gestione del diabete e di conseguenza la “colpa” delle complicanze è passata dalla malattia stessa alla persona che ne è colpita. Una lettura dettagliata del DCCT ci dirà perché la teoria della terapia intensiva non si è poi tradotta in una pratica efficace.

E’ stato sostenuto che il DCCT avrebbe seguito per 10 anni 1441 diabetici casualmente selezionati.

In realtà lo studio è iniziato nel 1983 con solo 278 partecipanti e i primi due anni sono stati spesi per programmare lo studio e la totalità dei 1441 partecipanti non è stata raggiunta fino al 1989, e cioè solo 4 anni prima che lo studio si concludesse. Dei 278 partecipanti iniziali, 8 si sono ritirati e 11 sono morti. Questi tristi dati statistici sono stati causati, in larga parte, da gravi ipoglicemie. Vennero allora fatti cambiamenti nei criteri di selezione per partecipare allo studio, onde escludere dal trial chiunque fosse soggetto a questa comunissima complicanza. Questa esclusione porta ad avanzare dubbi sulla “casualità” di tale processo di selezione.

In pratica il Gruppo di Ricerca del DCCT stabilì che la terapia intensiva non è consigliata per i ragazzi al di sotto dei 13 anni, per le persone affette da malattie cardiache o da complicanze conclamate, per gli anziani e per i soggetti con una storia di frequenti e gravi ipoglicemie.

Lo stesso Gruppo di Ricerca del DCCT ha stabilito che solo il 17% della popolazione diabetica insulino-dipendente americana sarebbe idoneo a seguire una terapia intensiva. Ciò nonostante, la terapia intensiva è alla base della metodologia terapeutica attuale per tutti i diabetici.

Quella della terapia intensiva è una grande teoria, che fallisce però miseramente quando si cerca di metterla in pratica. I due principali punti che portano al fallimento di questo programma sono (1) il fattore umano e (2) l’ipoglicemia grave.

Perché la terapia intensiva abbia successo, una persona deve fare 3 o più iniezioni di insulina al giorno (o essere microinfusa), controllare la glicemia 4 o più volte al giorno e seguire delle rigide istruzioni dietetiche.

Il principio che sta sotto l’assunto che un’educazione diabetica maggiore migliorerebbe la capacità o la voglia di una persona a seguire una terapia insulinica intensiva si basa sull’idea che sia ragionevole aspettarsi da una persona che voglia fare tutto questo, per tutto il resto della sua vita.

All’inizio del 1998 il NIH ha pubblicato le sue raccomandazioni finali. Una di queste raccomandazioni “per ottenere i risultati desiderati” è di “attuare strategie e teorie comportamentali per massimizzare l’autocontrollo del diabete”.

Le loro raccomandazioni invitano a “individuare e sviluppare strategie rivolte a favorire l’adesione a tale programma , superando le barriere sociali e culturali”, e a “studiare modi per diminuire le patologie psichiatriche e sociali associate nei diabetici (per es. depressione, disordini alimentari, disfunzioni familiari)”.

Forse il modo migliore per verificare la validità di queste “teorie e strategie comportamentali” sarebbe quello di seguire 1441 soggetti non diabetici per 10 anni mentre cercano di conformarsi ad un regime di iniezioni, restrizioni, ed incertezza così come ci si aspetta faccia la popolazione diabetica. La conclusione sarebbe, ne sono sicura, che l’idea stessa è irragionevole e che le patologie

associate quali depressione, disordini alimentari e disfunzioni familiari sono, dopo tutto, umane.

La disparità tra i risultati del DCCT e il continuo aumento delle complicanze secondarie mette in rilievo l'unica ed innegabile verità : solo una cura per il diabete potrà avere un impatto significativo sul costo umano che viene pagato a questa malattia.

Capitolo 6

EPIDEMIOLOGIA E PREVALENZA DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELLA POPOLAZIONE DIABETICA

La malattia cardiovascolare (MCV) è la prima causa di morte nei pazienti con diabete mellito (DM): nei pazienti con DM, rispetto a coloro senza la malattia, il rischio per cardiopatia ischemica è pari a 2.00, a 2.27 per ictus ischemico, a 1.56 per ictus emorragico e a 1.73 per morte cardiovascolare (CV), rispettivamente. La prevalenza di MCV nei pazienti con DM di tipo 2 è tale che il DM può considerarsi un equivalente di MCV1. Il DM è un fattore di rischio per macroangiopatia ma soprattutto per microangiopatia. Il 37% dei pazienti con DM di tipo 2 presenta una complicanza microvascolare: il 29% è affetto da una sola complicanza, il 7% da due complicanze e meno dell'1% da tre. Le complicanze microvascolari più frequenti sono quelle renali fra gli uomini (25% rispetto al 19% nelle donne) e quelle oculari nelle donne (20% negli uomini e 23% nelle donne). La presenza di una complicanza microvascolare predice in modo indipendente la coronaropatia: questo è vero sia per la nefropatia sia per la retinopatia. Una riduzione della funzione renale con o senza microalbuminuria è associata ad aumentato rischio per MCV. La presenza di retinopatia proliferante si associa, rispetto all'assenza di retinopatia, ad un rischio di 25 volte superiore di amputazione non traumatica agli arti inferiori. Una qualche forma di microangiopatia correla con un'aumentata incidenza di un primo evento coronarico sia nell'uomo sia nelle donne. I pazienti diabetici, anche in assenza di diagnosi di coronaropatia, presentano lesioni coronariche significative allo studio autoptico nel 50-80% dei casi. L'estensione del danno arteriosclerotico è sovrapponibile a quello di coloro che, da vivi, avevano avuto una diagnosi di coronaropatia, ma non di diabete. In uno studio italiano di imaging coronarico, i pazienti diabetici tipo 2 presentano una minor percentuale di stenosi non ostruttive, ovvero <50%, rispetto alla controparte non diabetica e una maggior percentuale di coinvolgimento trivasale e trivasale più tronco comune, mentre il coinvolgimento monovasale e bivasale è simile a quello osservato nel paziente non diabetico.

Il Verona Diabetes Study ha evidenziato come la cardiopatia ischemica è responsabile del 35% dei decessi nella popolazione diabetica, mentre il 24% dei decessi è attribuibile a ictus. Nello studio di Brunico, la prevalenza di cardiopatia ischemica nei maschi di età compresa tra 40 e 79 anni, con normale tolleranza ai carboidrati, era pari all'8%; nei maschi con

alterata tolleranza ai carboidrati era pari al 26% e al 35% nei pazienti con diabete conclamato⁸. Nelle donne, le rispettive percentuali erano 5% nella normale tolleranza ai carboidrati, 13% nell'alterata tolleranza ai carboidrati e 30% nel diabete conclamato. Nel 2007 lo studio DAI (Diabetes and Informatics) ha documentato che la prevalenza di cardiopatia ischemica era dell'8.3% negli uomini e del 10.3% nelle donne di età media rispettivamente di 65 ± 9 e 67 ± 9 anni; la prevalenza di infarto del miocardio da solo o con intervento di rivascularizzazione era del 10.8% negli uomini e del 3.9% nelle donne. Nello studio d'incidenza si sono verificati in totale 881 eventi di cardiopatia ischemica, con un tasso pari a 28.8×1000 anni/persona negli uomini e pari a 23.3 nelle donne. L'incidenza di cardiopatia ischemica ricorrente era pari a 39.5 per 1000 persone-anno nei maschi e a 57.1 nelle donne.

Gli episodi di infarto miocardico, di ischemia cardiaca maggiore e gli eventi fatali risultavano significativamente più frequenti negli uomini. Inoltre, in questo studio, era enfatizzata l'associazione tra macro- e microangiopatia confermando il comune terreno fisiopatologico tra le due forme di malattia vascolare. Il ruolo della microangiopatia come importante fattore di rischio per macroangiopatia è stato recentemente confermato in uno studio di popolazione che ha dimostrato come, durante un follow-up medio di 5.5 anni, dopo aggiustamento per i principali fattori di rischio, il rischio per un endpoint composito (tempo al primo evento CV maggiore che includeva morte CV, infarto miocardico non fatale, o ictus non fatale) era di 1.39 per presenza di retinopatia, 1.40 per neuropatia periferica e 1.35 per nefropatia. La presenza di tre patologie microvascolari rispetto a nessuna si associava ad un rischio per l'endpoint primario pari a 1.99. Nello studio RIACE (Renal Insufficiency And Cardiovascular Events), uno studio osservazionale che ha analizzato i dati basali di 15 773 pazienti diabetici di tipo 2, nella coorte di pazienti totalmente esenti da complicanza renale la prevalenza di qualsiasi evento coronarico è risultata del 10.2% e la prevalenza di infarto miocardico del 7.2%: tali prevalenze incrementano progressivamente con l'aumentare delle categorie di rischio per malattia renale. In conclusione, i dati disponibili in letteratura dimostrano come la presenza di DM è intrinsecamente legata alla MCV e come la prevalenza di quest'ultima sia direttamente proporzionale non solo al grado di compenso metabolico dello stesso, ma anche alla presenza di complicanze microangiopatiche.

FISIOPATOLOGIA DELLE COMPLICANZE VASCOLARI DEL DIABETE

Il DM si associa a un'aterosclerosi precoce, a rapida evoluzione e diffusa le cui cause sono molteplici. Anche se negli ultimi anni vi è stata una progressiva riduzione della mortalità per MCV, questa rimane comunque la causa principale di decesso nei pazienti affetti da questa malattia. Come ricordato in precedenza, i pazienti affetti da DM possono presentare sia una macro- sia una microangiopatia, isolate o, molto spesso, associate: la prima è principalmente determinata dai tradizionali fattori di rischio, quali dislipidemia ed ipertensione arteriosa, la cui azione negativa viene incrementata dalla presenza di iperglicemia; la microangiopatia è invece causata quasi esclusivamente dall'iperglicemia. In entrambe, la prima alterazione rilevabile è la disfunzione endoteliale provocata da un'eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS). I principali fattori che spiegano l'origine di uno stato di stress ossidativo sono: un'eccessiva produzione mitocondriale di ROS, l'attivazione della proteinchinasi C, l'attivazione delle vie dei polioli e dell'esosamina, l'aumentata sintesi di prodotti avanzati di glicazione. L'iperproduzione mi-tocondriale di ROS amplifica ulteriormente la loro produzione mediante attivazione sia della nicotinamide adenindinucleotide fosfato (NADPH) ossidasi

sia della sintasi endoteliale dell'ossido nitrico (eNOS) disaccoppiata. In presenza di iperglicemia l'eNOS invece di produrre NO produce perossinitriti e radicali liberi dell'ossigeno.

I ROS diffondono all'interno del nucleo, dove causano un danno al genoma e l'attivazione della poli (ADP-ribosio) polimerasi (PARP): la poliADP ribosilazione della gliceraldeide-3-fosfato deidrogenasi (GADPH) da parte di PARP riduce l'attività di GADPH con conseguente accumulo di intermedi glicolitici precoci che, a loro volta, riattivano le vie implicate nella generazione di ROS. L'aumentata ossidazione di glucosio e di acidi grassi liberi, anch'essi elevati in presenza di DM, attiva il fattore nucleare delle T cellule attivate il quale, a sua volta, promuove il processo aterosclerotico. L'iperglicemia stimola anche il processo di NETosi come viene chiamato un particolare tipo di morte cellulare che consiste nel rilascio, da parte dei neutrofili circolanti, di materiale nucleare combinato ad enzimi che vengono così a formare delle reti (NET: neutrophil extracellular traps). Fisiologicamente i NET intrappolano i batteri e i microrganismi svolgendo così un importante processo di difesa immunitaria; l'attivazione eccessiva di NETosi, come nel DM, può invece indurre danno endoteliale e tissutale con conseguente trombosi, danno da ischemia/riperfusion e instabilità della placca aterosclerotica. La placca nel paziente diabetico è, infatti, particolarmente in stabile: presenta un core necrotico più ampio, un cappuccio più sottile, un aumentato contenuto in lipidi, un aumentato numero di cellule immunocompetenti. Tali alterazioni sono spiegate da un aumentato stato proinfiammatorio, da un'aumentata attività della dipeptidil peptidasi (DPP)-4, dalla presenza di insulino-resistenza che si correla inversamente con lo spessore del cappuccio, dalla presenza di alterazioni lipo-proteiche sia quali- che quantitative. Nel DM vi è anche una polarizzazione del fenotipo macrofagico in senso proinfiammatorio ovvero un aumento dell'espressione del recettore per l'interleuchina-1, dei ligandi per chemochine, l'attivazione di Toll-like-receptor e del fattore nucleare κ B. Infine nel DM è presente una ridotta "riparazione" endoteliale da parte di cellule staminali chiamate cellule progenitrici endoteliali. Tali cellule sono ridotte nel paziente con DM e, non solo si associano a maggiore severità del danno aterosclerotico, ma predicono anche la mortalità CV. In conclusione, nel DM vi è l'attivazione di molteplici vie di segnale maladattative che comportano dapprima attivazione e disfunzione endoteliale, poi rapida progressione della malattia aterosclerotica con caratteristiche peculiari, quale la placca instabile, che espone i pazienti affetti da questa malattia a un aumentato rischio sia di MCV sia di mortalità CV.

INSORGENZA E PROGRESSIONE DELLA PATOLOGIA ATEROGENA E COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI

Nei pazienti con DM, la MCV è così prevalente che, molto spesso, l'esordio clinico delle due patologie coincide: di regola ciò non dovrebbe assolutamente accadere ma, purtroppo, assai spesso avviene. Arnold et al. in uno studio di registro americano hanno dimostrato che tra 2853 pazienti ricoverati per infarto miocardico acuto, il 38% presentava DM e il 18% di questi presentava DM all'esordio. Un ulteriore 31% presentava prediabete e solo il 31% aveva una normale tolleranza ai carboidrati. I pazienti con DM erano più anziani, con maggiori comorbilità e insufficienza cardiaca. I pazienti con DM sia noto sia non noto presentavano una maggior mortalità a 3 anni. La patologia vascolare a più precoce insorgenza è l'arteriopatia obliterata agli arti inferiori (16.2%): il DM è infatti un fattore di rischio maggiore per lo sviluppo di MCV in qualsiasi distretto vascolare, ma soprattutto alle arterie degli arti inferiori. I pazienti con DM presentano un rischio doppio d'ischemia agli arti inferiori rispetto ai non diabetici: nel DM l'ischemia agli arti inferiori è multifocale, distale e caratterizzata molto spesso da calcificazioni alla tunica media. Nello studio German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index, il 26.3% dei pazienti con DM sviluppava arteriopatia obliterante contro il 15.3% dei soggetti non diabetici.

La progressione dell'ischemia si associa frequentemente ad ulcera del piede, gangrena e aumenta significativamente il rischio di amputazioni. In uno studio comprendente 1000 pazienti consecutivi sottoposti a rivascolarizzazione per ischemia critica agli arti inferiori, la presenza di DM comportava un rischio del 40% maggiore di complicanze post-chirurgiche. Nel mondo occidentale, il DM è la prima causa di amputazioni non traumatiche: a 5 anni la sopravvivenza dopo un'amputazione è inferiore al 50%. Per tali motivi è importante uno screening clinico per escludere o confermare l'arteriopatia obliterante agli arti inferiori poiché nei pazienti diabetici affetti da tale patologia, è assolutamente necessario ottenere uno stretto controllo di tutti i fattori di rischio. Anche la malattia cerebrovascolare è assai frequente nei pazienti con DM. Il rapporto intima-media carotideo è tradizionalmente considerato un predittore di futuri eventi CV maggiori sia nei pazienti con DM sia nei soggetti senza DM. Nello studio IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study), la progressione dello spessore medio-intimale era significativamente maggiore nei pazienti con DM rispetto ai non diabetici: ciò suggerisce uno stretto rapporto tra DM e progressione della malattia cerebrovascolare.

Nel trial INTERSTROKE, uno studio caso-controllo svolto in 22 nazioni, la presenza di DM aumentava il rischio di ictus ischemico del 35% rispetto ai soggetti senza diabete. Analogamente, l'Emerging Risk Factors Collaboration ha evidenziato come il DM era associato ad un aumento pari a 2.27 volte di ictus ischemico; la presenza di DM aumentava anche la ricorrenza di ictus e la compromissione cognitiva. Un problema rilevante nel DM è la presenza di cardiopatia ischemica asintomatica: oltre il 60% di infarto miocardico può essere clinicamente silente e rilevato unicamente dall'ECG; l'ischemia silente è la conseguenza di una neuropatia autonoma e sensitiva che può essere presente in più del 30% dei pazienti i quali spesso lamentano solamente dispnea, fatica o una sintomatologia atipica. Nei pazienti con DM, l'ischemia silente può associarsi a stenosi coronarica significativa nel 35-70% dei casi: tuttavia è ancora controverso se lo screening per coronaropatia nei pazienti asintomatici sia ragionevole dal punto di vista del rapporto costo-efficacia. Lo studio DIAD (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics) non ha dimostrato differenza negli eventi tra coloro che erano stati screenati e quelli non screenati: a tutt'oggi le linee guida sia dell'American Heart Association (AHA) sia dell'American Diabetes Association (ADA) non suggeriscono lo screening nei pazienti diabetici asintomatici. Tale atteggiamento è in parte giustificato dal fatto che tutti i pazienti diabetici, sia malati sia non malati, devono ricevere un trattamento intensivo per abbattere tutti i principali fattori di rischio per MCV.

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia e della European Association for the Study of Diabetes suggeriscono invece lo screening in pazienti asintomatici a rischio molto elevato, in particolare in coloro che presentano arteriopatia obliterante agli arti inferiori, microalbuminuria, malattia renale cronica, retinopatia proliferante e disfunzione erettile. In particolare la presenza di microangiopatia è spesso presente in pazienti con MCV in atto: Reinhard et al. hanno dimostrato che metà dei pazienti con DM asintomatici presentano una MCV significativa in almeno un territorio vascolare, con una prevalenza maggiore di coronaropatia. Inoltre i pazienti con MCV e microalbuminuria hanno spesso una coronaropatia più severa e diffusa. Numerosi studi hanno dimostrato un'associazione tra disfunzione erettile e MCV nei pazienti con DM; in particolare, la disfunzione erettile sembra essere un predittore indipendente di ischemia miocardica silente in pazienti apparentemente non complicati. In conclusione appare ragionevole sottoporre a screening diagnostico per coronaropatia i pazienti diabetici asintomatici, con o senza microangiopatia, che presentano sintomi atipici, alterazioni elettrocardiografiche, o in cui vi sia evidenza di una MCV estesa.

IL CONTROLLO DEI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI

Un corretto stile di vita è la conditio sine qua non per la prevenzione e il controllo della MCV nei pazienti con DM: sia il Diabetes Prevention Program sia il Finnish Prevention Program hanno dimostrato che lo stile di vita è più efficace della terapia farmacologica nel ridurre l'incidenza di diabete. L'obesità aumenta il rischio di MCV soprattutto modificando negativamente altri fattori di rischio quali dislipidemia e ipertensione arteriosa: questa influenza negativa rende ragione di circa il 45% dell'aumento di malattia coronarica nei pazienti obesi. Un obiettivo fondamentale è il conseguimento di un peso corporeo ideale mantenendo un indice di massa corporea (BMI) compreso tra 18.5 e 24.9 kg/m².

Per quanto riguarda la dieta, le diverse linee guida enfatizzano il consumo di vegetali e frutta e una riduzione dei grassi saturi: vi sono chiare evidenze come la dieta mediterranea sia protettiva nei confronti della MCV. È inoltre importante moderare l'assunzione di alcool (~30 g/die), abolire i grassi saturi a favore del mono- e polinsaturi, limitare gli zuccheri semplici; non vi sono invece dimostrazioni che l'integrazione con vitamine porti ad un qualche beneficio. In pazienti con importante obesità (BMI >35 kg/m²), specie se con complicanze in atto, la chirurgia bariatrica può essere considerata un metodo efficace per indurre e mantenere la perdita di peso.

Secondo le linee guida dell'International Diabetes Federation, la chirurgia bariatrica può essere considerata in pazienti obesi con DM e BMI >30 kg/m² che non abbiano raggiunto i target terapeutici con trattamento medico ottimale. Le nuove linee guida dell'AHA raccomandano la chirurgia bariatrica in adulti con BMI ≥35 kg/m² e portatori di comorbidità quali il diabete e che siano fortemente motivati. La chirurgia bariatrica, grazie alla capacità di indurre un sostenuto calo ponderale, è in grado di ridurre l'incidenza di MCV. La terapia antiaggregante, sebbene abbia effetti modesti in prevenzione primaria, induce un beneficio consistente in pazienti con rischio CV a 10 anni >10%. Per quanto riguarda l'attività fisica, il Copenhagen City Heart Study ha dimostrato come, rispetto ai non-jogger sedentari, coloro che attuano jogging da 1 a 2.4h la settimana presentano una riduzione significativa della mortalità rispetto ai non-jogger con una frequenza ottimale di jogging da 2 a 3 volte la settimana. È importante enfatizzare l'abolizione del fumo: in una recente metanalisi Pan et al. hanno dimostrato che nei pazienti diabetici il fumo attivo è caratterizzato dall'aumento della mortalità totale (rischio relativo [RR] 1.55, intervallo di confidenza [IC] 95% 1.46-1.64) e di quella CV (RR 1.49, IC 95% 1.29-1.71). Sia gli standard di cura italiani per il diabete sia gli standard di cura americani affermano chiaramente che un paziente diabetico deve interrompere il fumo. La coesistenza di DM e ipertensione aumenta il rischio di sviluppare insufficienza cardiaca, nefropatia, e microangiopatia. Trial d'intervento come lo UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) e l'HOT (Hypertension Optimal Treatment) hanno dimostrato che la riduzione della pressione arteriosa riduce il rischio sia macro- sia microvascolare. Al contrario, altri trial non hanno dimostrato una riduzione del rischio in seguito al trattamento aggressivo (pressione arteriosa omerale sistolica <130 mmHg) della pressione arteriosa.

Nello studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), 4733 pazienti con DM di tipo 2 sono stati randomizzati ad un trattamento pressorio intensivo (pressione arteriosa sistolica [PAS] <120 mmHg) o convenzionale (PAS <140 mmHg); l'endpoint primario era composto da infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, o morte CV. Dopo 12 mesi la PAS nel gruppo trattato intensivamente era pari a 119 mmHg e a 133 mmHg nel gruppo trattato convenzionalmente: ciononostante non si è osservata alcuna differenza tra i due gruppi nell'endpoint primario. È risultata invece significativamente

diversa l'incidenza di ictus, che era inferiore nel gruppo trattato intensivamente. Analogamente, nello studio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Dia- micron Modified Release Controlled Evaluation), dove è stata valutata l'efficacia di una combinazione a dose fissa perindopril/indapamide, dopo 4.3 anni di follow-up i pazienti in trattamento intensivo presentavano una riduzione di un endpoint combinato di micro- e macroangiopatia; se però gli endpoint erano analizzati separatamente non si osservavano differenze significative. Questi risultati sul rischio CV erano confermati da una metanalisi condotta su 37 736 pazienti da 13 trial. Osservazione costante è invece la riduzione di ictus in funzione della riduzione dei valori pressori. Nel paziente diabetico è necessaria la somministrazione di più farmaci per il controllo della pressione arteriosa; purtroppo alcune associazioni possono portare a un numero di effetti avversi maggiore rispetto al beneficio atteso. Sia lo studio ACCORD sia lo studio ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial) hanno dimostrato che l'uso contemporaneo di più antipertensivi era associato a un aumento di effetti avversi seri quali ipotensione, sincope e peggioramento della funzione renale. Le linee guida dell'Ei-ghth Joint National Committee raccomandano che nei pa-zienti con DM di tipo 2 il target pressorio sia <140/90 mmHg e anche più basso (120/75 mmHg) nei pazienti con malattia renale cronica senza peraltro causare effetti avversi.

Recentemente è stato pubblicato lo studio SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), uno studio di confronto in aperto fra una terapia intensiva dell'ipertensione (target PAS <120 mmHg) rispetto a un approccio di cura standard (PAS <140 mmHg), condotto in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare (MCV, nefropatia, rischio CV a 10 anni $\geq 15\%$ secondo Framingham, età ≥ 75 anni). Anche se non sono stati arruolati pazienti diabetici, dopo un follow-up mediano di 3.3 anni, l'endpoint primario (infarto del miocardio, sindrome coronarica acuta, ictus, scompenso cardiaco acuto, morte per cause CV) era significativamente inferiore nel gruppo trattato intensivamente (5.2 vs 6.8%, riduzione del rischio assoluto pari a 1.6%). Anche alla luce di quest'ultimo trial, sembra pertanto difficile definire con esattezza un target pressorio valido per tutti i pazienti con DM di tipo 2 ipertesi. Analogamente ai target glicemici, anche i target pressori devono essere calibrati sul fenotipo del paziente, sulle comorbilità e sull'aspettativa di vita. Le attuali linee guida raccomandano nei pazienti diabetici l'uso o di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina o di un bloccante il recettore AT1 dell'angiotensina II. Nel paziente con DM la riduzione del colesterolo LDL è l'obiettivo primario del trattamento ipolipemizzante: tale affermazione si basa sui numerosi trial clinici che hanno dimostrato come la riduzione del colesterolo LDL con statine ha comportato una significativa riduzione di eventi CV maggiori (MACE). Questi risultati positivi sono stati osservati indipendentemente dai livelli basali di colesterolo LDL e dai livelli delle altre componenti dell'assetto lipidico. I trigliceridi sono spesso elevati nei pazienti con DM e rappresentano un target secondario del trattamento ipolipemizzante. Le linee guida ADA raccomandano un valore target dei trigliceridi di 150 mg/dl, mentre le linee guida 2013 ACC/AHA non offrono nessuna specifica raccomandazione per il trattamento della trigliceridemia al fine di ridurre il rischio CV. I fibrati sono i farmaci più comunemente usati per ridurre i trigliceridi. Quattro sono i trial condotti su pazienti con cardiopatia ischemica o DM e nessuno ha dimostrato un beneficio certo dalla riduzione dei livelli di trigliceridi circolanti se non in coloro con elevati livelli di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo HDL. Nei pazienti con DM di età compresa tra 40 e 75 anni senza apparente MCV e con colesterolo LDL compresa tra 70-189 mg/dl, è raccomandato l'uso di statina a moderata efficacia; una statina ad alta efficacia è invece indicata per i pazienti con DM di età compresa tra 40 e 75 anni con un rischio per MCV $\geq 7.5\%$. Il beneficio del trattamento

con statine in pazienti con età <40 o >75 anni deve essere valutato in base alle caratteristiche del paziente.

EVOLUZIONE DELLA TERAPIA ANTIDIABETICA CONSIDERANDO I RISULTATI DEI TRIAL SUGLI OUTCOME CARDIOVASCOLARI

La metformina è il farmaco di prima scelta nel trattamento del paziente con DM di tipo 2: questa priorità si basa sui risultati dell'UKPDS che, in un sottostudio, ha dimostrato una riduzione significativa del 39% nell'incidenza di infarto miocardico nei pazienti in sovrappeso. L'uso della metformina è stato però recentemente criticato sia per l'esiguo numero di pazienti a suo tempo inclusi nello studio UKPDS, sia perché il trattamento combinato di metformina e sulfaniluree era associato a un'aumentata mortalità. Nell'UKPDS, l'uso di sulfaniluree, nonostante un'aumentata incidenza di ipoglicemie, non comportava un maggior numero di episodi di infarto miocardico rispetto a coloro che non erano trattati con questi farmaci. Lo studio ADVANCE ha dimostrato che il trattamento intensivo della glicemia basato sull'impiego di gliclazide a rilascio modificato riduceva un endpoint combinato di complicanze macro- e microvascolari soprattutto per la riduzione di nuova nefropatia o peggioramento della stessa. Nello studio ORIGIN (Outcome Reduction With an Initial Glargine Intervention), l'uso precoce di insulina basale per conseguire una basalizzazione insulinica ottimale non comportava alcun effetto sugli eventi CV rispetto ad un controllo della glicemia con strategie standard. Un'ulteriore strategia offerta dalle attuali linee guida disponibili è rappresentata dai tiazolidinedioni: nello studio PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macro-vascular Events), il pioglitazone, un PPAR-gamma agonista, quando aggiunto ad un regime antiiperglicemizzante preesistente non comportava apparentemente alcun beneficio su di un endpoint composito complesso. Quando invece era considerato un endpoint secondario costituito da infarto miocardico, ictus e mortalità CV, nel gruppo trattato con pioglitazone si osservava una riduzione del 16% nonostante un aumento dell'incidenza di scompenso cardiaco. Al contrario l'uso di rosiglitazone, l'altro tiazolidinedione, si associava ad un aumento del rischio di infarto miocardico; analogamente, outcome CV negativi sono stati riportati per agonisti combinati PPAR-alfa e gamma come il tesaglitazar e il muraglitazar. Nel 2008, in seguito alla pubblicazione sul rosiglitazone e al ritiro dello stesso dal mercato, la Food and Drug Administration (FDA) ha emesso delle linee guida richiedendo che, prima o dopo l'immissione in commercio, tutti i nuovi farmaci antidiabetici siano valutati per la loro sicurezza CV. Tutti i trial di sicurezza CV per gli inibitori della DPP4 hanno raggiunto l'endpoint di non inferiorità rispetto al placebo per un endpoint combinato di mortalità CV, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale (3 punti MACE). Nello studio SA-VOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53) è stato osservato un aumento del 27% (significativo) dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco, senza peraltro un aumento della mortalità. Il problema dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco da inibitori della DPP4 è stato ulteriormente analizzato in numerosi studi osservazionali e metanalisi, molti dei quali hanno escluso tale associazione; a tutt'oggi non sono comunque ancora chiare le basi fisiopatologiche dello scompenso cardiaco nei pazienti randomizzati a saxagliptina. Lo studio ELIXA (Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndromes) ha dimostrato che il trattamento di pazienti con DM di tipo 2 e recente sindrome coronarica acuta con lixisenatide, un agonista del recettore del glucagon-like receptor 1 (GLP-1RA) a breve durata d'azione, era sicuro dal punto di vista CV e non gravato da un'aumentata incidenza di scompenso cardiaco. Un notevole entusiasmo ha invece suscitato la pubblicazione degli ultimi tre studi di sicurezza CV: l'EMPA-REG OUTCOME, il LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes:

Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) e il SUSTAIN-6 (Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes). Anche in questi tre trial, come nei precedenti, pazienti con DM di tipo 2 ad alto rischio sono stati randomizzati per determinare la sicurezza CV di un inibitore del cotrasportatore renale di sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), empagliflozin, nell'EMPA-REG OUTCOME, e di due GLP-1RA, liraglutide nel LEADER e semaglutide nel SUSTAIN-6. Nell'EMPA-REG OUTCOME, l'endpoint primario è stato il classico 3 punti MACE: i pazienti erano randomizzati a due diverse dosi di empagliflozin (10 e 25 mg, rispettivamente). Rispetto al placebo, empagliflozin ha ridotto l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco del 35%. I pazienti randomizzati a empagliflozin hanno inoltre presentato una riduzione del 38% della mortalità CV e una riduzione del 32% della mortalità per tutte le cause. Tra le ipotesi proposte per spiegare questi importanti effetti dell'inibitore del SGLT2 vi è la loro capacità di indurre natriuresi, di ridurre la pressione arteriosa e il peso corporeo, di aumentare l'ematocrito, i livelli di corpi chetonici e le concentrazioni di glucagone. Un ulteriore, recente studio, ha dimostrato che empagliflozin è in grado, rispetto al placebo, di arrestare la progressione.

Confronto tra LEADER, EMPA-REG OUTCOME e SUS di nefropatia diabetica, di preservare la velocità di filtrazione glomerulare e di ridurre la progressione a insufficienza renale terminale. La base fisiopatologica di questa protezione sarebbe legata al ripristino del feedback tubulo-glomerulare, con conseguente vasocostrizione dell'arteriola afferente e calo della pressione intraglomerulare.

Nello studio LEADER, l'endpoint primario era simile (3 punti MACE) a quello previsto per l'EMPA-REG OUTCOME. Rispetto a placebo, liraglutide ha significativamente ridotto del 13% l'endpoint primario, del 22% la morte CV, del 15% la mortalità per tutte le cause senza effetti significativi su infarto non fatale, ictus non fatale e ospedalizzazione per scompenso.

Analogamente all'EMPA-REG OUTCOME, tali effetti sono stati osservati parallelamente ad una riduzione modestissima dell'emoglobina glicata, modesta della PAS e del peso corporeo. È oggetto di dibattito il perché un risultato positivo si è osservato con liraglutide e nel LEADER e non per lixisenatide nell'ELIXA. Confrontando nei due studi le differenze medie osservate tra verum e placebo, l'efficacia di liraglutide si è dimostrata superiore a lixisenatide per quanto riguarda sia il calo di emoglobina glicata (-0.4 vs -0.3%), sia del peso (-2.3 vs -0.7 kg), sia della PAS (-1.2 vs -0.8 mmHg) e nonostante un incremento della frequenza cardiaca (+3 vs +0.4 b/min). Non è possibile affermare se queste differenze, anche se modeste, siano alla base dei diversi risultati riportati nei due studi e neppure se si possa parlare di effetto di classe; il dato confortante è che nel LEADER i segnali di protezione CV sembrano essere più omogenei di quanto osservato nell'EMPA-REG OUTCOME dove vi era un modesto segnale per un aumento di ictus.

Bisogna però notare che negli effetti avversi, anche se molto ridotti, vi era un aumento dei casi di neoplasia pancreatico nel gruppo trattato con liraglutide rispetto al placebo. A differenza dell'EMPA-REG OUTCOME, dove le curve di Kaplan-Meier per mortalità CV si separano relativamente presto nel corso dello studio, nello studio LEADER le curve per l'endpoint composito si separano in tempi più tardivi (12-18 mesi dopo) e non vi era alcun effetto sullo scompenso: ciò potrebbe suggerire che, contrariamente a empagliflozin, liraglutide sia in grado di influire direttamente sulla malattia vascolare nonostante una minor riduzione pressoria indotta dal farmaco e una perdita di peso pressoché sovrapponibile. Anche semaglutide, un GLP-1RA a somministrazione monosettimanale, è risultata superiore al placebo rispetto al classico endpoint a 3 punti MACE. In questo trial, sono stati randomizzati 2735 pazienti con MCV accertata, malattia renale cronica o entrambi; l'endpoint primario si aveva nel 6.6% nel gruppo in semaglutide e nell'8.9% nel

gruppo placebo (hazard ratio [HR] 0.74; IC 95% 0.58-0.95; p per non inferiorità <0.001). La mortalità totale e CV erano simili nei due gruppi mentre l'ictus non fatale era significativamente inferiore nel gruppo in trattamento con semaglutide (HR 0.61; IC 95% 0.38-0.99; p=0.04).

Anche gli endpoint renali erano significativamente più bassi nel gruppo in semaglutide, mentre vi era, paradossalmente, un aumento di eventi retinici (HR 1.76; IC 95% 1.11-2.78; p=0.02). Analogamente al LEADER, anche nel SUSTAIN-6 la divaricazione temporale nell'endpoint primario si osservava dopo 1 anno di trattamento. Nel gruppo randomizzato a semaglutide vi era un numero inferiore di eventi avversi seri sebbene più pazienti abbiano interrotto il trattamento per gli effetti gastrointestinali. Alcuni concetti meritano però di essere riproposti. Questi trial sono stati condotti in pazienti con pregresso evento: è pertanto possibile che gli stessi effetti positivi possano essere previsti anche in pazienti in prevenzione primaria? Si possono considerare simili, le diverse molecole della stessa classe? Ci sono, nell'ambito dei pazienti con DM, dei sottogruppi che rispondono meglio o peggio all'effetto di questi farmaci? L'uso di questi farmaci è poi sconsigliato in pazienti con malattia renale cronica: qual è l'approccio terapeutico più corretto in questi pazienti? I trial di sicurezza CV tuttora in corso ci potranno molto probabilmente fornire delle risposte adeguate.

CONCLUSIONI

I trial di sicurezza CV hanno avuto il pregio di ampliare la nostra conoscenza sull'efficacia e la sicurezza di molti farmaci antidiabetici innovativi nei pazienti con DM ad alto rischio CV; ci hanno anche svelato alcuni effetti indesiderati su specifici aspetti della patologia CV. Tutti hanno comunque dimostrato una rassicurante sicurezza CV: gli studi EMPAREG OUTCOME, LEADER e SUSTAIN-6 hanno dimostrato un beneficio CV di empagliflozin, liraglutide e semaglutide oltre l'effetto benefico esercitato da tutti gli altri farmaci cardioprotettivi. Questi risultati devono pertanto indurci a modificare il nostro approccio nei confronti del paziente con DM con e senza malattia CV in atto: purtroppo le attuali linee guida non consentono di identificare il farmaco più appropriato in funzione di uno specifico fenotipo di paziente anche in base all'eventuale presenza di comorbidità. I risultati dei trial di sicurezza CV come pure quelli dei più vecchi trial di efficacia, devono pertanto permettere al clinico di conseguire non solo il compenso glicemico ottimale e di mantenerlo nel tempo, ma anche la protezione CV minimizzando gli eventuali effetti avversi, quali aumento di peso, ipoglicemia e scompenso cardiaco. Questo è il ruolo, e anche la scommessa, di tutti coloro coinvolti nell'attività cardio-metabolica.

CAPITOLO 7

Descrizione dei meccanismi di azione dei vecchi farmaci e dei nuovi farmaci.

È importante sottolineare che questi studi hanno definito il controllo intensivo del glucosio plasmatico anziché del glicemia emoglobina A1c (HbA1c): glucosio a digiuno 70-120 mg / dL (3,9-6,7 mmol / L) e glucosio postprandiale inferiore a 180 mg / dL (10 mmol / L) nel braccio di trattamento intensivo DCCT; e glicemia a digiuno inferiore a 106 mg / dL (<6 mmol / L) contro inferiore a 270 mg / dL (<15 mmol / L) rispettivamente nei bracci di trattamento intensivo e standard UKPDS.

Tuttavia, la maggior parte delle linee guida cliniche ha quindi utilizzato questi risultati per raccomandare un controllo intensivo come definito da HbA1c inferiore al 6,5-7,0% (48-53 mmol / mol), estrapolando da risultati migliori raggiunti da pazienti con HbA1c medio 7,0% (53 mmol / mol) rispetto al 9,0% (75 mmol / mol) in DCCT o 7,9% (63 mmol / mol) in UKPDS.

Le evidenze emerse nell'ultimo decennio, tuttavia, hanno mostrato che gli sforzi aggressivi spesso necessari per raggiungere un basso Evidenza emergenti nell'ultimo decennio, tuttavia, hanno dimostrato che gli sforzi aggressivi spesso necessari per raggiungere bassi livelli di HbA1c possono in definitiva portare a risultati clinici peggiori, un rischio maggiore di grave ipoglicemia e maggiore onere del trattamento. Allo stesso tempo, per la maggior parte degli adulti con diabete di tipo 2 accertato e alto rischio di ASCVD, il vantaggio di perseguire un trattamento intensivo (HbA1c <6-7% (42-53 mmol / mol) , a seconda dello studio) rispetto agli obiettivi glicemici convenzionali (HbA1c 7-8,5% (53-69 mmol / mol)) sugli esiti difficili importanti per i pazienti (gli esiti che i pazienti apprezzano e apprezzano, al contrario degli esiti surrogati o intermedi) possono essere trascurabile.

Più recentemente, studi sugli esiti cardiovascolari (CVOT) progettati per esaminare la sicurezza cardiovascolare dei farmaci ipoglicemizzanti, hanno mostrato che i microvascolari (ad esempio i reni) e i macrovascolari (per es. ampio, ASCVD, insufficienza cardiaca) risultati di salute possono essere significativamente migliorati senza abbassare sostanzialmente l'HbA1c. Poiché il paradigma della gestione del diabete si sposta dal centrarsi sul glucosio, Abbiamo definito il controllo glicemico intensivo come una strategia di trattamento utilizzata per colpire HbA1c 6,5-7,0% (48-53 mmol / mol) o inferiore, indipendentemente dal numero e dal tipo di farmaci utilizzati, e il controllo glicemico convenzionale come target di HbA1c superiore al 7,0% (53 mmol / mol) ma inferiore a 8,0-8,5 (64-69 mmol / mol). Il rischio di valutazione del bias è stato effettuato in modo indipendente e in duplice uso con la versione 2.0 dello strumento Cochrane per il rischio di bias per studi randomizzati inclusi nella revisione (RoB 2) .

Evidenza precoce per un controllo glicemico intensivo nel diabete di tipo 2

Negli studi epidemiologici, l'iperglicemia cronica è associata ad un aumentato rischio di complicanze microvascolari e macrovascolari del diabete che sono importanti per i pazienti, tra cui la malattia renale allo stadio terminale, retinopatia / cecità proliferativa, neuropatia clinica, amputazione, ictus, infarto miocardico, insufficienza cardiaca, e ASCVD e tutte cause di mortalità. Tuttavia, sebbene più di 10 meccanismi fisiopatologici siano stati attribuiti al diabete, la sua diagnosi e il suo monitoraggio dipendono quasi esclusivamente da elevate concentrazioni di glucosio nel sangue basate sulla sua associazione epidemiologica con la retinopatia, diabete principale che definisce complicanza. L'ipotesi razionale secondo cui il trattamento della quasi euglicemia avrebbe minimizzato il rischio di complicanze è stata quindi perseguita dai primi anni '60 fino agli anni '90, quando è stata sostenuta dall'estrapolazione dei risultati positivi del DCCT.

Il DCCT, condotto tra i pazienti con diabete di tipo 1, è stato il primo RCT a esaminare specificamente il controllo glicemico intensivo mirando al glucosio a digiuno 70-120 mg / dL (3,9-6,7 mmol / L) e al glucosio postprandiale al di sotto di 180 mg / dL (10 mmol / L) rispetto alle cure abituali contemporanee.

Risultati positivi di questo studio sono spesso usati per razionalizzare la ricerca di un intenso controllo glicemico nel diabete di tipo 2, nonostante chiare e sostanziali differenze tra le due malattie. Il primo studio per esaminare in modo specifico il controllo glicemico intenso tra gli adulti con diabete di tipo 2 è stato lo studio Kumamoto, in cui 110 pazienti non diabetici trattati con insulina sono stati randomizzati a una o due iniezioni di insulina ad azione intermedia ogni giorno con l'obiettivo di non mostrare i sintomi di ipoglicemia o iperglicemia o a più iniezioni giornaliere di insulina con un target HbA1c il più vicino possibile al 7% (53 mmol / mol). Iniezioni giornaliere multiple di insulina hanno portato a una riduzione assoluta del rischio del 10-25% in neuropatia, nefropatia e retinopatia a sei anni. La conclusione dello studio Kumamoto è stata che le soglie glicemiche ottimali per prevenire incidenti e malattie microvascolari progressive erano HbA1c inferiore al 6,5% (48 mmol / mol), glucosio a digiuno inferiore a 110 mg / dL (6,1 mmol / L) e glucosio postprandiale di due ore inferiore a 180 mg / dL (10 mmol / L).

Poco dopo, lo studio UKPDS molto più ampio condotto su 3867 adulti con diabete di tipo 2 di nuova diagnosi ha mostrato che l'intenso, rispetto al controllo glicemico convenzionale, ha portato a una riduzione assoluta del rischio del 3,2% in tutte le complicanze legate al diabete a 10 anni. Questi studi, oltre al DCCT, hanno rafforzato il paradigma di abbassare il glucosio a concentrazioni pressoché normali e hanno portato alla maggior parte delle linee guida di pratica clinica contemporanea a sostenere un target HbA1c inferiore al 7,0% (53 mmol / mol) in tutti i pazienti con diabete. Negli ultimi due decenni, sono stati condotti RCT multipli per esaminare meglio l'effetto del controllo glicemico intensivo sugli endpoint e sulla mortalità microvascolari e macrovascolari. Questi sono stati raccolti e sintetizzati da 13 revisioni sistematiche e meta-analisi, che comprendono 24 studi randomizzati e 37 167 pazienti, esaminando i benefici e i potenziali danni del controllo glicemico intensivo rispetto a quello convenzionale nei pazienti con diabete di tipo 2 (fig 1; tabella supplementare). La maggior parte va dal basso rischio di parzialità ad alcune preoccupazioni circa la parzialità. Nelle sezioni che seguono,

presentiamo i dati di sintesi dei risultati relativi agli esiti microvascolari e macrovascolari nel diabete di tipo 2.

Esiti

microvascolari

Nessuna delle nove revisioni sistematiche (12 studi comprendenti 179 partecipanti) a rischio moderato o basso di bias ha trovato beneficio dal controllo glicemico intensivo sugli esiti microvascolari importanti per i pazienti, come malattie renali allo stadio terminale, neuropatia clinica o cecità. Considerando che Herrera -Gómez et al. hanno mostrato una riduzione del rischio relativo del 38% (0,62, intervallo di confidenza al 95% da 0,39 a 0,98) per morte renale con HbA1c inferiore, questo risultato non era coerente con la riduzione del rischio dell'1% (da 0,55 a 1,79) per lo stesso risultato precedentemente riportato da Coca et al, probabilmente perché Coca et al includevano sia UKPDS nelle loro analisi. Tuttavia, è stato visto un miglioramento consistente in surrogato endpoint microvascolari come microalbuminuria, macroalbuminuria e fotocoagulazione.

In particolare, due revisioni sistematiche hanno riscontrato una riduzione del rischio relativo del 10-14% per la microalbuminuria, e una (su tre) revisioni sistematiche hanno mostrato una riduzione del rischio relativo del 9-14% per la fotocoagulazione. Inoltre, Coca et al hanno riportato una riduzione relativa del 26% nel rischio di macroalbuminuria ma nessun effetto significativo su un risultato più significativo del raddoppio della creatinina sierica

Le prove per gli esiti macrovascolari provengono principalmente da nove revisioni sistematiche di 19 RCT di qualità da moderata a elevata che includevano 33 450 partecipanti. Tuttavia, è stata osservata una costante riduzione relativa del 9-18% nel rischio di infarto miocardico non fatale con controllo glicemico intensivo

Danni

Sette revisioni sistematiche che hanno esaminato 12 studi (33 509 partecipanti) a rischio da bias basso a moderato hanno costantemente riportato un aumento da due a tre volte del rischio di ipoglicemia grave con controllo glicemico intenso (fig. 1; tabella supplementare) Altri danni, sebbene gravosi pazienti e riconosciuti dai clinici, raramente sono stati dettagliati in studi randomizzati o revisioni sistematiche. Montori et al. Hanno riportato un aumento assoluto di peso dell'1-4% con un intenso rispetto al controllo glicemico convenzionale, e Ray et al hanno riportato un aumento di peso di 2,5 kg (tabella supplementare). In particolare, questi studi sono stati condotti in un'era in cui i farmaci per l'abbassamento del glucosio di seconda linea più comunemente usati (sulfoniluree e insulina) hanno portato ad un aumento di peso; farmaci approvati più di recente (come inibitori del sodio-glucosio cotransporter-2 (SGLT-2), agonisti del recettore del peptide-1 simile al glucagone (GLP-1R) e inibitori del dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) non possono causare aumento di peso ma possono avere altri effetti avversi . Altre sequele avverse di controllo glicemico intensivo sollevate da studi osservazionali, tra cui un aumento del carico di trattamento, angoscia dovuta al diabete, maggiori costi di cura e maggiore prevalenza della polifarmacia, non sono state rilevate dalle revisioni sistematiche e dalle meta-analisi o esaminate negli RCT 0,298,687 mila

Nel diabete mellito di tipo 2 diventa fondamentale il raggiungimento di obiettivi terapeutici che vadano al di là del semplice controllo della glicemia e che invece raggiungano importanti risultati sulla prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari e renali,

dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco e della mortalità generale dei pazienti diabetici. Inoltre, ultimamente, ci si è spinti fino a considerare prioritari gli obiettivi sulla prevenzione cardiovascolare primaria e anche della malattia diabetica, aprendo importanti prospettive sulla remissione clinica del diabete stesso e della prevenzione del prediabete e della sindrome metabolica.

Il diabete è una patologia che necessita di maggiore attenzione: anzitutto per i numeri, dato che colpisce circa il 6% della popolazione italiana a cui si aggiunge un altro 2% circa di sommerso; inoltre, i cambiamenti connessi all'evoluzione della medicina e i mutamenti della società che si riflettono sullo stile di vita e sulle caratteristiche della popolazione inducono a nuove riflessioni.

Una due giorni fitta di impegni e spunti sulla materia si tiene oggi venerdì 22 marzo sino a domani presso l'Hotel Monaco & Gran Canal a Venezia con il convegno *“Le gliflozine nel diabete mellito: una visione sul presente e oltre gli attuali paradigmi di cura”*, organizzato con il contributo non condizionato di Mundipharma.

Questo convegno verte su 3 grandi questioni: anzitutto, i nuovi concetti della fisiopatologia del diabete; in secondo luogo, il nuovo contesto più ampio da prendere in esame, caratterizzato dall'invecchiamento della popolazione e dalle conseguenze cardiovascolari connesse; la terza grande area affrontata è quella dei nuovi farmaci, le molecole recentemente arrivate sul mercato, che possono determinare una rivoluzione nel trattamento della malattia.

I NUOVI FARMACI PER IL DIABETE

Nel trattare la terapia del Diabete con nuovi farmaci va preso in considerazione il legame tra diabete, invecchiamento e patologie neurodegenerative, tumorali, autoimmuni.

Sebbene si sviluppino con diverse sfaccettature, queste malattie hanno un'origine comune e sono tutte assimilabili alla categoria delle malattie croniche. Per la medicina parlare di malattia “cronica” è una sconfitta, perché qualcosa di cronico non può mutare nel tempo: per questo la lotta al diabete e alle patologie ad esso connesse costituisce una sfida così importante.

Il Prof. Bruno Solerte, Professore di Medicina Interna all'Università di Pavia ha sostenuto che *“Le nuove molecole sono in grado di modificare questo concetto di irreversibilità, avviando verso la decronicizzazione delle malattie. È un obiettivo che necessariamente va continuato a perseguire, poiché l'economia mondiale presto non sarà in grado di sostenere i costi di queste malattie croniche. Proprio il diabete è stao il banco di prova per verificare i passi avanti della farmacologia. Le novità relative ai farmaci riguardano anche le demenze senili e i nuovi farmaci metabolici nella cura del cancro”*.

*“In Italia ci sono circa 4,5 milioni di pazienti diabetici, di cui circa il 15% ha una qualche forma di cardiopatia”*sostiene il prof. Angelo Avogaro, Professore Ordinario di endocrinologia e malattie del metabolismo all'Università di Padova. *“I nuovi farmaci hanno ridotto molto la mortalità di questi pazienti: è il caso, ad esempio, degli inibitori del riassorbimento renale del glucosio o degli antagonisti del recettore del GLP1. Questi nuovi farmaci hanno anche il vantaggio di non mandare in ipoglicemia il paziente. Il dibattito oggi è incentrato su quale sia la fase giusta in cui utilizzare questi nuovi farmaci, se già nelle fasi precoci della malattia o solo in una fase avanzata. Visto l'elevato numero di pazienti con complicanze cardiovascolari, probabilmente sarà utile farne un utilizzo immediato”*.

Il limite ancora oggi significativo è che in Italia molti diabetici vengono ancora trattati con farmaci vecchi. I nuovi farmaci infatti sono soggetti al piano terapeutico e sono prescrivibili solo dagli specialisti di diabetologia.

I Piani Diagnostico Terapeutici Assistenziali – PDTA sul diabete dovrebbero essere riscritti tenendo conto dei dati epidemiologici, del tasso di invecchiamento della popolazione (dove il diabete raddoppia nella prevalenza), dei sistemi di governance delle regioni e di quanto emerge ogni giorno nei sistemi di comprensione della malattia. Alla luce di questi aggiornamenti, è fondamentale tenere presente soprattutto l'interdisciplinarietà necessaria per affrontare una patologia come questa: come emerso negli studi dell'Università di Pavia, il diabete ha rivelato connessioni con malattie tumorali, metaboliche e neurodegenerative.

OBIETTIVO: RIDURRE I PAZIENTI DIABETICI NEL MONDO

Attraverso questo approccio il tentativo degli specialisti è stato quello di aprire importanti prospettive epidemiologiche sul contenimento e anche sulla riduzione del numero dei soggetti diabetici nel mondo. In questa prospettiva, il punto di partenza sarà quello di valutare attentamente ed analiticamente il nuovo contesto terapeutico del diabete di tipo 2, in virtù dei nuovi standard di cura e delle raccomandazioni delle società scientifiche nazionali ed internazionali. Il nostro impegno è l'attenzione nei riguardi di specialisti e pazienti è assoluto e prioritario e il trattamento con farmaci innovativi deve avvenire in tempi assai rapidi per il paziente guardando con fiducia a questa nuova classe di farmaci.

Il limite maggiore degli ipoglicemizzanti orali consiste nella loro tendenza a perdere nel tempo il loro effetto dopo un periodo di trattamento più o meno lungo, fenomeno legato essenzialmente alla progressiva perdita della funzione betacellulare.

Nessuna delle classi farmacologiche disponibili, inoltre, produce un beneficio clinicamente rilevante in termini di protezione cardiovascolare, fatta eccezione per un moderato effetto della metformina, mentre permangono dubbi riguardo il ruolo di altri farmaci

“Nuove terapie, soprattutto quelle che utilizzano le gliflozine ovvero degli inibitori dei cotrasportatori sodio glucosio 1 e 2 (SGLT1 e SGLT2 inibitori)” – sottolineano gli specialisti – “Per questo sono stati analizzati i meccanismi molecolari e metabolici specifici delle gliflozine e le loro ricadute sulle comorbilità del diabete. Dalla prevenzione secondaria cardiovascolare a quella primaria, al ruolo nella cardioprotezione, nefroprotezione, nella prevenzione dello scompenso cardiaco e nel contenimento del rischio vascolare residuo del paziente affetto da diabete di tipo 2. Questo fino ad immaginare nuove sinergie farmacologiche anche nell'ambito dei rapporti tra diabete ed invecchiamento, nella terapia del diabete mellito di tipo 1 e del diabete autoimmune dell'adulto (LADA) e dei risultati sull'associazione tra gliflozine ed incretine (gliptine e analoghi recettoriali GLP1)”.

Tutti gli aspetti sono stati infine supportati dalla presentazione di casi clinici, inerenti le ricadute positive del trattamento con gliflozine nel diabete mellito con elevato rischio cardiovascolare, analizzando anche nuovi indicatori clinici da introdurre nella gestione clinica dei pazienti.

Capitolo 8

Vantaggi nuovi: cura del Diabete, farmaco economia,

Obiettivi di cura

Il diabete, tranne casi particolari, è una malattia cronica che va curata per tutta la vita. La cura è essenziale non solo per eliminare i disturbi legati all'iperglicemia, spesso assenti, ma per minimizzare il rischio di complicanze croniche. Per questa finalità sono stati individuati i seguenti obiettivi di cura:

- HbA1c inferiore a 7% (inferiore a 6.5% in soggetti di recente diagnosi e in buone condizioni generali; 7-8% in soggetti particolarmente fragili con diabete di lunga durata, lungamente in cattivo compenso e con breve aspettativa di vita; meno di 6% nelle pazienti diabetiche in corso di gravidanza); l'HbA1c va misurata di norma 4 volte all'anno ma può essere misurata 2-3 volte in caso di stabile buon compenso; l'HbA1c va misurata in laboratori che usano una metodica allineata DCCT
- glicemia a digiuno e glicemie pre-prandiali comprese fra 80 e 130 mg/dl, salvo i casi in cui l'obiettivo di HbA1c è superiore a 7%;
- glicemia post-prandiale inferiore a 180 mg/dl, salvo i casi in cui l'obiettivo di HbA1c è superiore a 7%
- colesterolo LDL inferiore a 100 mg/dl (se possibile inferiore a 70 mg/dl; il parametro va misurato almeno 2 volte all'anno)
- colesterolo HDL superiore a 40 mg/dl negli uomini e superiore a 50 mg/dl nelle donne (il parametro va misurato almeno 2 volte all'anno)
- trigliceridi inferiori a 150 mg/dl (il parametro va misurato almeno 2 volte all'anno)
- pressione arteriosa sistolica inferiore a 130 mmHg (inferiore a 120 mmHg in caso di nefropatia)
- pressione arteriosa diastolica inferiore a 80 mmHg (inferiore a 75 mmHg in caso di nefropatia)
- astensione dal fumo di sigaretta

Monitoraggio (visite ed esami periodici)

Il programma di cura deve includere visite mediche periodiche dal proprio medico di medicina generale e dallo specialista diabetologo, secondo un protocollo concordato individuale che tiene conto delle caratteristiche cliniche del paziente. In linea di massima sono assistiti prevalentemente dallo specialista diabetologo e dal suo team, che include infermiere e dietista esperti di diabete, i pazienti a maggiore complessità (diabetici tipo 1, diabetici tipo 2 insulino-trattati e/o complicati e/o scompensati, donne con diabete gestazionale, donne diabetiche in gravidanza). Gli altri diabetici sono assistiti prevalentemente dal medico di medicina generale ma sono valutati periodicamente anche dallo specialista diabetologo.

Il programma di cura deve includere uno screening ed una stadiazione periodica delle eventuali complicanze croniche della malattia, con l'esecuzione, ripetuta ad intervalli pre-stabiliti, dei seguenti esami:

- ispezione dei piedi con valutazione dei riflessi osteo-tendinei, dei polsi pedidei, della sensibilità vibratoria, tattile, termica e dolorifica, e possibilmente anche esecuzione dei test di neuropatia autonoma
- esame del fondo dell'occhio o retinografia
- fluorangiografia e OCT
- microalbuminuria, creatininemia, filtrato glomerulare
- elettrocardiogramma
- ecocolordoppler delle carotidi
- ecocolordoppler delle arterie degli arti inferiori
-

Questi esami vanno programmati secondo un calendario che tenga conto di tipo di diabete, presenza/assenza di complicanze, ecc.

Le basi della cura del diabete sono l'educazione terapeutica, la dieta, l'attività fisica e i farmaci.

L'educazione terapeutica consiste nel processo di insegnamento (medico/infermiere) e apprendimento (paziente) di tutte quelle conoscenze che rendono il diabetico capace di gestire la malattia nei suoi molteplici aspetti. L'educazione terapeutica è irrinunciabile per una malattia in cui è il paziente il vero protagonista della cura e del risultato finale (outcome).

L'educazione terapeutica deve essere impartita individualmente ma rinforzi ed approfondimenti educativi possono essere erogati a gruppi di pazienti omogenei.

L'educazione terapeutica viene impartita dal medico e dall'infermiere, con la partecipazione del dietista e di figure professionali esperte in attività fisica (es. dottori in scienze motorie, medici dello sport, fisioterapisti).

L'educazione terapeutica deve trattare, fra gli altri, i temi della terapia con farmaci orali e insulina, l'automonitoraggio glicemico, l'alimentazione, l'attività fisica, la gestione delle ipoglicemie e delle malattie intercorrenti, la cura del piede. L'educazione terapeutica consiste nel processo di insegnamento e apprendimento di tutte quelle conoscenze che rendono il paziente capace di gestire la malattia nei suoi molteplici aspetti. E' irrinunciabile in una malattia in cui è il paziente il vero protagonista della cura e del risultato finale (outcome).

La dieta è essenziale per vari motivi:

- a) il livello glicemico dipende anche, ma non solo, dai carboidrati (zuccheri) che vengono ingeriti con la dieta;
- b) l'introito di grassi va controllato per correggere la dislipidemia spesso frequente nel diabete tipo 2; c) l'eccesso di peso corporeo, che contribuisce allo sviluppo del diabete tipo 2, va corretto con un introito di calorie inferiore alle calorie consumate.

L'attività fisica è importante in quanto:

- a) contribuisce al calo di peso;
- b) fa consumare glucosio nei muscoli e, quindi, riduce la glicemia;
- c) aumenta la sensibilità insulinica, correggendo quindi una delle cause del diabete;

d) aumenta il colesterolo HDL (“buono”) e riduce la pressione arteriosa, migliorando fattori di rischio di complicanze croniche.

I farmaci orali e alcuni farmaci iniettabili diversi dall’insulina (analoghi di GLP-1) sono in grado di aumentare la secrezione e/o la sensibilità insulinica. L’insulina sostituisce quella che manca in caso di sua carenza (soprattutto nel diabete tipo 1).

Gravidanza

Non ci sono controindicazioni per una donna diabetica ad avviare e portare a termine una gravidanza. E’ però auspicabile che il concepimento avvenga in un periodo di buon compenso del diabete. Idealmente il compenso glicemico dovrà essere buono anche durante la gravidanza e per questo sono richieste una terapia insulinica intensiva, una dieta attenta, uno scrupoloso autocontrollo glicemico e frequenti visite presso il team diabetologico (medico, infermiere, dietista).

Note di farmaco economia

Una recente revisione sistematica della letteratura (Vijgen SM; 2006) ha valutato gli aspetti economici relativi agli interventi di prevenzione nel diabete mellito tipo 2. Da questa analisi emerge che, anche se gli studi effettuati sono ancora pochi, le strategie che utilizzano in maniera intensiva l’intervento sullo stile di vita per prevenire il diabete tipo 2, come è avvenuto del DPP e nel DPS, sono altamente cost-effective, nel senso che i costi necessari per attuarle producono una riduzione della spesa sanitaria a lungo termine. Tuttavia, il programma utilizzato nel DPP produrrebbe costi molto elevati se fosse adottato in un contesto di politica sanitaria rivolta alla popolazione generale. Pertanto, è auspicabile che si individuino metodi meno costosi in grado di raggiungere lo stesso grado di calo ponderale osservato nel DPP. Anche l’uso di farmaci capaci di ridurre insieme peso corporeo e iperglicemia risulta efficace rispetto agli interventi convenzionali. Nell’attuare le strategie di prevenzione va inoltre ricordato che è importante che si crei una rete integrata tra livelli di base e livelli specialistici di assistenza al fine di ottimizzare sia lo screening sia la prevenzione del diabete tipo 2.

Occorre ricordare che questi interventi sullo stile di vita, che hanno prodotto entusiasmanti risultati sulla riduzione dell’incidenza di diabete tipo 2 in popolazioni a rischio, hanno ottenuto una riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare, che tuttavia non raggiunge la significatività statistica anche in follow-up di 20 anni. Risultati analoghi sono stati osservati per l’esercizio fisico (33,48,49: Xiang AH, 2006; Uusitupa M, 2009; Yoon U, 2013).

Alcol

Piccole quantità di alcol possono essere assunte dal diabetico, tenendo però presente che un’abbondante ingestione di alcol può determinare ipoglicemia o renderne più difficile la correzione. L’alcol può danneggiare i nervi e va usato con molta moderazione in caso di neuropatia. L’alcol, infine, costituisce una importante fonte di calorie (“fa ingrassare”).

Fumo

Il fumo di sigaretta non è solo un importante fattore di rischio di tutte le complicanze croniche del diabete, ma rende più arduo controllare le glicemie. Il fumo va assolutamente evitato nel diabete.

Malattie intercorrenti e stress

Qualsiasi malattia intercorrente (inclusa la banale influenza) e qualsiasi stress (psichico come un evento luttuoso o fisico come in caso di trauma o di operazione chirurgica) sono in grado di innalzare le glicemie e peggiorare il compenso metabolico.

Sport

L'attività fisica è importante in quanto: a) contribuisce al calo di peso; b) fa consumare glucosio nei muscoli e, quindi, riduce la glicemia; c) aumenta la sensibilità insulinica,

Lo sport nel diabete non è vietato anzi va incoraggiato. Il diabetico che lo pratica, tuttavia, deve essere consapevole che l'attività muscolare determina un consumo di glucosio e, quindi, un calo della glicemia e che lo stress agonistico, al contrario aumenta la glicemia. Di questo va tenuto conto nel programmare variazioni di terapia (soprattutto delle dosi di insulina) e modifiche nell'alimentazione. Prima di svolgere un'attività sportiva deve essere attentamente ricercata la presenza di eventuali complicanze che lo controindichino. Prima, durante e dopo l'attività sportiva vanno esaminati con attenzione i piedi alla ricerca di eventuali lesioni.

Viaggi e vacanze

Durante i viaggi e le vacanze il paziente deve portare con sé il glucometro per l'autocontrollo glicemico e tutto il necessario per la terapia. Durante i viaggi e le vacanze il diabetico dovrà cercare di non rivoluzionare l'alimentazione ma la dovrà adattare in caso di modifiche significative dell'attività fisica.

Il diabetico ricoverato per altra patologia

In caso di ricovero per qualsiasi patologia, il diabetico deve immediatamente informare infermieri e medici della sua malattia ed essere scrupoloso a riferire notizie sulla sua terapia. Il ricovero può essere l'occasione per una rivalutazione del compenso metabolico e uno screening/stadiazione delle complicanze croniche.

Oggi sono disponibili farmaci innovativi per il diabete di tipo 2, che sono efficaci e fanno risparmiare sui costi delle cure. E fanno risparmiare proprio perché sono efficaci nel tenere sotto controllo la patologia e i valori glicemici e nel prevenire lo svilupparsi di complicanze, in particolare di quelle cardiovascolari e renali. Lo sottolinea l'Associazione medici diabetologi, che ha dedicato al tema alcuni recenti convegni (*ricordiamo quello di Feroletto Antico – Catanzaro, “Diabete e malattia cardiovascolare: nuove evidenze?”*, a dicembre 2017, e quello di inizio febbraio 2018 a Roma, *“Impact of diabetes drugs on cardiovascular and renal disease in type 2 diabetes”*).

Oggi sono disponibili farmaci di nuova generazione per il diabete tipo 2 efficaci nel tenere sotto controllo la patologia e i livelli glicemici e nel prevenire lo svilupparsi di complicanze, in particolare di quelle cardiovascolari e renali.

Amd rileva infatti che le recenti innovazioni farmacologiche nella terapia del diabete tipo 2 si sono dimostrate in grado di prevenire efficacemente le complicanze cardiovascolari e renali della patologia, che sono tra le più temibili e rappresentano anche una delle voci principali nei costi per la cura del diabete.

Per farsi un'idea più precisa della portata del problema, si pensi che il 65% dei diabetici di tipo 2 muore per cardiopatia ischemica o stroke (ictus) e che un adulto con diabete ha una probabilità doppia di soffrire di malattia cardiovascolare rispetto a un non diabetico. Le complicanze cardiovascolari oggi costituiscono la prima causa di morte in pazienti con diabete. Altra seria problematica della persona con diabete è costituita dalle complicazioni nefrologiche che possono condurre all'insufficienza renale grave.

Come spiega il presidente di Amd Domenico Mannino, “alcuni nuovi farmaci antidiabetici si sono dimostrati capaci di agire anche sui fattori di rischio cardiovascolare e renale. Attualmente sono impiegati in una popolazione di pazienti molto ristretta, eppure il loro maggior costo unitario verrebbe ampiamente bilanciato dal risparmio legato alla minore incidenza di ipoglicemie ed eventi cardiovascolari e renali che tali terapie permettono di ottenere”.

Mannino fa notare che l'impiego di questi nuovi farmaci, si associa “a un minore uso di risorse per visite, esami, chiamate al 118, accessi al Pronto soccorso e ricoveri dovuti alle complicanze”. È bene comprendere, secondo il presidente di Amd, che un'iniziale spesa più alta per i farmaci innovativi è poi più che compensata dalla riduzione delle spese ospedaliere e per la cura di eventi acuti e complicanze del diabete che sono le fonti dei costi più elevati.

Precisa ancora Mannino, sottolineando i progressi fatti rispetto ai farmaci di più vecchia data: “Alcuni nuovi farmaci antidiabetici, a differenza della precedente generazione di terapie disponibili, oltre a controllare efficacemente i livelli glicemici, permettono anche di ottenere un effetto protettivo sul fronte delle complicanze cardiovascolari e renali, che sono tra le più frequenti e con il più grave impatto, sulla qualità e speranza di vita, nei pazienti con diabete tipo 2”.

Aggiunge Domenico Cucinotta, direttore del Dipartimento di Medicina dell'Università di Messina e già presidente di Amd: “Da circa un anno sono disponibili i risultati di alcuni importanti studi clinici che, per la prima volta, hanno dimostrato come nuove classi farmacologiche sviluppate per la cura del diabete siano anche in grado di ridurre la comparsa di eventi cardiovascolari e renali. L'insufficienza renale è infatti l'altra grande complicanza dei pazienti diabetici. In particolare, lo studio *Leader*, condotto su una molecola appartenente alla famiglia delle incretine, ha evidenziato come tali farmaci abbiano ridotto gli eventi cardiovascolari, oltre alla comparsa e alla progressione dell'insufficienza renale; anche gli studi *Empa-Reg* e *Canvas*, condotti su molecole del gruppo delle gliflozine, hanno mostrato una diminuzione degli eventi cardiovascolari e soprattutto dello scompenso cardiaco”.

“Se si considera il costo totale della persona con diabete, le nuove terapie, che permettono di prevenire ipoglicemie, complicanze e ricoveri (la parte di spesa più cospicua), risultano non solo sostenibili, ma anche costo-efficaci”.

Amd approfondisce l'aspetto dei costi aggiuntivi per il Servizio sanitario nazionale che le novità terapeutiche comportano per spiegare che i nuovi farmaci per il diabete sono in realtà economicamente convenienti. “Occorre distinguere tra prezzo e costo -avverte Riccardo Candido, consigliere nazionale dell'Associazione medici diabetologi- Mentre nel primo caso si intende la spesa per un determinato farmaco o dispositivo tecnologico, nel secondo caso si fa riferimento alla spesa per la gestione complessiva della persona con diabete. Secondo i recenti dati dell'Osservatorio Arno, questa spesa si compone per il 49%

dai ricoveri dovuti alle complicanze del diabete e alle patologie a esso associate, per il 23% dai farmaci legati in particolare alle complicanze cardiovascolari e solo per il 7% dai farmaci anti-iperglicemici. Se si considera il costo totale della persona con diabete, le nuove terapie, che permettono di prevenire ipoglicemie, complicanze e ricoveri (la parte di spesa più cospicua), risultano non solo sostenibili, ma anche costo-efficaci. Considerando, inoltre, i costi indiretti (per esempio le giornate lavorative perse, il vantaggio è ancora maggiore. È chiaro poi che la gestione delle opzioni terapeutiche da parte degli operatori sanitari deve essere appropriata: l'innovazione farmacologica va destinata al paziente giusto, che ne può trarre il maggior beneficio”.

Secondo alcuni studi, le più recenti innovazioni nella terapia del diabete possono ridurre la mortalità cardiovascolare fino al 38% e il rischio di progressione della nefropatia diabetica verso l'insufficienza renale grave del 40%.

Ulteriori dati mostrano che le più recenti innovazioni nella terapia del diabete possono ridurre la mortalità cardiovascolare fino al 38% e il rischio di progressione della nefropatia diabetica verso l'insufficienza renale grave del 40%.

Come spiega Franco Tuccinardi, primario di diabetologia all'Ospedale di Formia e consigliere nazionale di Amd (e responsabile scientifico del citato convegno di Roma insieme con Domenico Mannino), “il problema importante legato al diabete mellito è una mortalità cardiovascolare elevata rispetto alla popolazione non diabetica e l'impegno, nel passato, a portare la glicemia a valori vicini alla normalità non riusciva comunque a ridurre la mortalità cardiovascolare. Oggi, grazie a nuovi farmaci per la cura del diabete, abbiamo la possibilità di abbassare la glicemia e contemporaneamente ridurre in modo significativo la mortalità cardiovascolare”.

Ci sono studi che registrano risultati significativi. Prosegue infatti Tuccinardi: “Nello studio *Empa-Reg Outcome* il farmaco Empagliflozin riduce la mortalità cardiovascolare del 38% e nello studio *Leader* il farmaco Liraglutide la riduce del 22%. In uno studio osservazionale effettuato con le Gliflozine si aveva una riduzione della mortalità totale del 51%. Questi risultati sono così importanti da rivoluzionare la terapia del diabete tipo 2: bisogna passare dalla scelta di farmaci tradizionali che abbassano la glicemia senza nessun vantaggio sulla riduzione della mortalità alla scelta di questi nuovi farmaci che riducono in modo significativo la mortalità soprattutto nei pazienti che hanno già avuto un evento cardiovascolare. E in questa direzione vanno anche le nuove linee guida 2018 dell'Associazione americana per il diabete”.

Anche dal punto di vista del contrasto delle complicanze renali le nuove terapie farmacologiche mostrano efficacia, come illustra Carmine Zoccali, presidente dell'European Renal Association, European Dialysis and Transplantation Association (Era-Edta): “I diabetici hanno un rischio di andare incontro a insufficienza renale doppio rispetto a chi non soffre di questa patologia. In più, la presenza di insufficienza renale nei soggetti con diabete quadruplica il loro rischio di morte rispetto alla popolazione non diabetica e senza insufficienza renale, e quasi lo triplica rispetto alla popolazione diabetica senza insufficienza renale. Le Gliflozine, una classe di farmaci che riduce il riassorbimento tubulare del glucosio grazie a un peculiare meccanismo di azione sulla microcircolazione renale, si sono dimostrate in grado di abbattere del 40% il rischio di progressione della nefropatia diabetica verso il grado più avanzato di insufficienza renale, cioè il grado 5, quello che impone la dialisi e/o il trapianto. Inoltre, questi stessi farmaci riducono di circa il 30% il rischio di morte nei diabetici. In sintesi, l'impiego delle Gliflozine nei pazienti con diabete ha mostrato, negli studi sinora effettuati, un potenziale per la prevenzione che è andato anche al di là di ogni ottimistica attesa”.

Amd e Sid auspicano che i farmaci innovativi, oggi sottoutilizzati, siano impiegati di più, sostituendo quelli più vecchi, che non hanno pari efficacia e sicurezza.

L'auspicio è quindi che i farmaci innovativi siano utilizzati più di quanto oggi si faccia, riducendo l'uso di alcuni medicinali vecchi che non hanno le stesse caratteristiche di efficacia e sicurezza, anzitutto perché comportano rischi di crisi ipoglicemiche.

Una delle ragioni di questo sottoutilizzo va ricercata nei limiti posti ai medici di famiglia nell'ambito della prescrizione dei medicinali di nuova generazione (argomento di cui abbiamo parlato qui e che recentemente è stato risollevato in un incontro con la stampa dai presidenti di Amd e Sid, Domenico Mannino e Giorgio Sesti).

Secondo i presidenti delle due società scientifiche, dato che i nuovi medicinali non possono essere prescritti dal medico di medicina generale ma solo dal diabetologo e che circa il 50% dei pazienti sono seguiti solo dal medico di famiglia, a un'ampia quota di persone con diabete non è offerta la possibilità di cura con i farmaci più innovativi, che consentono somministrazioni settimanali e che non comportano il rischio di ipoglicemia". Così, purtroppo -si rammarica Sesti- spesso "si continuano a usare farmaci orali datati, come sulfoniluree e glinidi, il cui uso è associato a rischio di ipoglicemia e incremento ponderale. I farmaci più innovativi, invece, non sono associati a rischio di ipoglicemia e contribuiscono anche a ridurre il peso".

Bibliografia

AACE-ACE - American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology 2016 Outpatient Glucose Monitoring Consensus Statement. *Endocr Pract* 2016; 22:231

Absetz P, Oldenburg B, Hankonen N, et al. Type 2 diabetes prevention in the real world: three-year results of the GOAL lifestyle implementation trial. *Diabetes Care* 2009;32:1418-1420

Absetz P, Valve R, Oldenburg B, et al. Type 2 diabetes prevention in the “real world”: one-year results of the GOAL implementation trial. *Diabetes Care* 2007;30:2465-2470

ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559

ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572

Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;100: 278 – 288

Agurs-Collins TD, Kumanyika SK, Ten Have TR, et al. A randomized controlled trial of weight reduction and exercise for diabetes management in older African-American subjects. *Diabetes Care* 1997;20:1503-1511

Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute;

AMD, SID. Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2009-2010. Torino 2009

American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645

Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J; the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-1062

Albright A, Franz M, Hornsby G, et al. American College of Sports Medicine position stand: exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1345-360

Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, et al.. REPLACE-BG: A Randomized Trial Comparing Continuous Glucose Monitoring With and Without Routine

Blood Glucose Monitoring in Well-Controlled Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40:538-45.

Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al. NCEP-Defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003;52:1210-1214

.AMD-SID-SIEDP-OSDI-SIBioc-SIMel: Aberdeen Health Technology Assessment Group Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess*. 2010;14:1-140. Raccomandazioni per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico, 2012. Accessibile al: www.siditalia.it/pubbl-icazioni/raccomandazioni.html

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(suppl 1):S62-S69

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(suppl 1):S81-S85 American Diabetes Association. 10. Older Adults. *Diabetes Care*. 2016;39 Suppl 1:S81-S85

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2017 ;40 (suppl 1):S48-49

American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes, *Diabetes Care*, 2017, 40:1-142

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Screening for diabetes. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1):S11–24

American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-2246

American Geriatrics Society (AGS) Guidelines for improving the care of the older adult with diabetes mellitus: 2013. Accessibile al: <http://geriatricscareonline.org/ProductAbstract/guidelines-for-improving-the-care-of-the-older-adult-with-diabetes-mellitus-2013-update-and-supplemental-information/CL008/>

Anderson DR, Christison-Legay J, Proctor-Gray E. Self-Management goal setting in a community health center: the impact of goal attainment on diabetes outcomes. *Diabetes Spectrum* 2010;23:97-106

Annette Lenzi Martin, Ruth D. Lipman. The future of diabetes education expanded opportunities and roles for diabetes educators. *The Diabetes Educator* 2013;39:436-446

Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al.;Diabetes Prevention Program Research Group.Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the

Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J ClinEndocrinolMetab* 2016;101:1754– 1761

Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009;374:1606-1616. 63. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015;373:11-22

Avery L, Flynn D, van Wersch A, et al. Changing physical activity behavior in type 2 diabetes - A systematic review and meta-analysis of behavioral interventions. *Diabetes Care* 2012;35:2681-2689

Ayas NT, White DP, Manson JE, et al. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women.

Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, et al. The performance and usability of a factory-calibrated Flash GlucoseMonitoring System. *Diabetes Technol Ther* 2015;17:787-794

Bak JJ, Young LH, Frye RL, et al.; American Diabetes Association. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:2729– 2736

Balasubramanyam A, Garza G, Rodriguez I, et al. Accuracy and predictive value of classification schemes for ketosis-prone diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2575-2579

Balducci S, Zanuso S, Cardelli P, et al.; for the Italian Diabetes Exercise Study (IDES) investigators. Supervised exercise training counterbalances the adverse effects of insulin therapy in overweight/obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:39-41

Balducci S, Zanuso S, Massarini M, et al.; for the Italian Diabetes Exercise Study (IDES) The Italian diabetes and Exercise Study (IDES): Design and methods for a prospective Italian multicentre trial of intensive lifestyle intervention in people with type 2 diabetes and the metabolic syndrome Group1. *NutrMetabCardiovasc Dis* 2008;18:585-595

Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, et al.; for the Italian Diabetes Exercise Study (IDES) Investigators. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus - A randomized controlled trial: The Italian diabetes and Exercise Study (IDES). *Arch Intern Med* 2010;170:1794-1808

Barabino B, Malavia M, Assal JP. The creative elaboration of a real-life experience and its transformation in a work of art. *Journal of Medicine & The Person* 2007;5:64-72

Barbadoro P, Di Tondo E, Menditto VG et al. Rotatingshift-work as an independentriskfactor for overweightItalianworkers: a cross-sectionalstudy.PLoSOne. 2013;8:e63289

Barnett AH, Huisman H, Jones R, et al. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common anti-diabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;382:1413-1423

Barnett AH, Krentz AJ, Strojek K, et al. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in the management of patients with type 2 diabetes treated with a gliclazide modified release-based regimen. A multicentre, randomized, parallel-group, 6-month evaluation (DINAMIC 1 study). *Diabetes Obes Metab* 2008;10:1239-1247
Barnard KD, Kropff J, Choudhary P, et al. Acceptability of Implantable Continuous Glucose Monitoring Sensor. *J Diabetes Sci Technol*. 2017; 1:1932296817735123.

Barrett AM, Lucero MA, Le T, et al. Epidemiology, public health burden, and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a review. *Pain Med* 2007;8(suppl 2):S50-62

Barry E, Roberts S, Oke J, Vijayaraghavan S, Normansell R, Greenhalgh T. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ*. 2017 Jan 4;356:i6538.

Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1049-1058

Basu R, Breda E, Oberg AL, et al. Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance. *Diabetes* 2003;52:1738-1748

Battelino T, Conget I, Olsen B, et al.; SWITCH Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2012; 55:3155-62.

Battelino T, Phillip M, Bratina N, et al.. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:795-800.

Baviera M, Avanzini F, Marzona I, et al. Cardiovascular complications and drug prescriptions in subjects with and without diabetes in a Northern region of Italy, in 2002 and 2012. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017; 27: 54-62.

Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, et al.; Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1378-1383.
Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al.; DIAMOND Study Group. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:371-378

Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, et al.; DIAMOND Study Group. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes

Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2017. DOI: 10.7326/P17-9004.

Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-1898

Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840

Boemi M, Candido R, Felace G, et al. Le monografie degli Annali AMD 2011. Focus su Anziani con diabete. Accessibile all-www.aemmedi.it/files/pdf/Annali%20Anziani%20web.pdf

Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 5; 388: 2254-2263.

Bombelli M, Facchetti R, Sega R, et al. Impact of body mass index and waist circumference on the long-term risk of diabetes mellitus, hypertension, and cardiac organ damage. *Hypertension* 2011;6:1029-1035

Bonomo K, De Salve A, Fiora E, et al. 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* 2010;87:246-251.

Bonomo M, Cairoli R, Verde G, et al. Safety of recreational scuba diving in type 1 diabetic patients: the Deep Monitoring programme. *Diabetes Metab.* 2009,35(2):101-7

Bonora B, Maran A, Ciciliot C, Avogaro A, Fadini GP. Head to head comparison between flash and continuous glucose monitoring systems in outpatients with type 1 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2016; 39:1391-99

Bonora E, Kiechl S, Mayr A, et al. High-normal HbA1c is a strong predictor of type 2 diabetes in the general population. *Diabetes Care* 2011;34:1038-1040

Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus and carotid atherosclerosis. Prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia* 2000;43:156-164

Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in Caucasians. The Bruneck Study. *Diabetes* 2004;53:1782-1789

Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, et al. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in caucasians: the Bruneck Study. *Diabetes* 2004;53:1782-1789

Bonora E, Monami M, Bruno G, Zoppini G, Mannucci E. Attending Diabetes Clinics is associated with a lower all-cause mortality. A meta-analysis of observational studies performed in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018 Mar 2. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.numecd.2018.02.009.

Bonora E, Muggeo M. Attending the diabetes center is associated with reduced cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15: 170-4.

Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type 2 diabetes. The epidemiological evidence. *Diabetologia* 2000;144:2107-2114

Borch-Johnsen K, Colagiuri S. Diagnosing diabetes--time for a change? *Diabetologia* 2009;52:2247-50.

Boscari F, Galasso S, Acciaroli G, et al. Head-to-head comparison of the accuracy of Abbott FreeStyle Libre and Dexcom G5 mobile. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28:425-427.

Boscari F, Galasso S, Facchinetti A, et al. FreeStyle Libre and Dexcom G4 Platinum sensors: Accuracy comparisons during two weeks of home use and use during experimentally induced glucose excursions. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28:180-186.

Bosi E, Garancini MP, Poggiali F, et al. Low prevalence of islet autoimmunity in adult diabetes and low predictive value of islet autoantibodies in the general population of Northern Italy. *Diabetologia* 1999;42:840-844

Bosi E, Scavini M, Ceriello A, et al.; PRISMA Study Group. Intensive structured self-monitoring of blood glucose and glycaemic control in noninsulin-treated type 2 diabetes: the PRISMA randomized trial. *Diabetes Care*. 2013;36:2887-94

Boulè NG, Haddad E, Kenny GP, et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trial. *JAMA* 2001;286:1218-227

Boulè NG, Kenny GP, Haddad E, et al. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003;46:1071-1081

Braga F, Panteghini M. Standardization and analytical goals for glycosylated hemoglobin measurement. *ClinChem Lab Med* 2013;5:1719-1726

Bretzel R, Nuber U, Landgraf W, et al. 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*. 2008;371:1073-1084

Brown AF, Mangione CM, Saliba D, et al. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *JAGS* 2003;51(5suppl 5):S265-280

Bruno G, Carta Q, Runzo C, et al. Incidenza e prevalenza di diabete mellito tipo 2. *Il Diabete* 2004;(suppl 1):295-299 Bruno G, De Salvia A, Arcari R, et al., and Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology. Clinical, immunological and genetic heterogeneity of diabetes in an Italian population-based cohort of lean newly-diagnosed patients aged 30-54 yrs. *Diabetes Care* 1999;22:50-55

Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al. Casale Monferrato Study. Fibrinogen and AER are major independent predictors of 11-year cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetologia* 2005; 48: 427-34. Zoppini G, Verlato G,

Bruno G, Runzo C, Cavallo-Perin P, et al.; and Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults aged 30-49 years: population-based registry in the Province of Turin, Italy. *Diabetes Care* 2005;28:2613-2619

Cadogan CA, Ryan C, Hughes CM. Appropriate polypharmacy and medicine safety: when many is not too many. *Drug Saf*. 2016;39(2):109-116

Calvin AD, Aggarwal NR, Murad MH, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:2300-2306

Calfas KJ, Sallis JF, Zabinski MF et al. Preliminary evaluation of a multicomponent program for nutrition and physical activity change in primary care: PACE + for adults. *Prev Med* 2002;34:153-61

Campbell MD, Walker M, Bracken RM, Turner D, Stevenson EJ, Gonzalez JT et al. Insulin therapy and dietary adjustments to normalize glycemia and prevent nocturnal hypoglycemia after evening exercise in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2015;3:e000085

Campbell MD, Walker M, Trenell MI, et al. Large pre- and postexercise rapid-acting insulin reductions preserves glycemia and prevent early- but not late-onset hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:2217-24

Canadian Diabetes Association. Diabetes Guidelines. *Can J Diabetes*, 2013;37,S1-S212

Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Screening for type 1 and type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2013;37:S12-S15

Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2011;32:1484-1492

CARMELINA (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01243424)

Carmody D, Støy J, Greeley SA, Bell GI, Philipson LH. A clinical guide to monogenic diabetes. In *Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders*. 2nd ed. Weiss RE, Refetoff S, Eds. Philadelphia, Elsevier, 2016

Castaneda C, Layne JE, Munoz Oriens L, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2335-2341

Casu A, Songini M. Diabete mellito tipo 1 nell'adulto In: *Il diabete mellito in Italia - Parte prima: epidemiologia*. *Il Diabete* 2004;(suppl 1):287-294

Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:813-819

Center for Disease Control and Prevention. National Diabetes Prevention Programme. <http://www.cdc.gov/diabetes/prevention/index.html> 2016.

Ceriello A, Candido R, De Micheli A, et al. Algoritmi AMD. Accessibile al: www.aemmedi.it/algoritmi_it_2014/intro.php Chan JCN, Scott R, Arjona Ferreira JC, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:545-555

Ceriello A, Gallo M, Armentano V, et al.; Associazione Medici Diabetologi. Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:373-778.

Chapman A, Meyer C, Renehan E, et al. Exercise interventions for the improvement of falls-related outcomes among older adults with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2017;31(3):631-645 Chokshi NP, Messerli FH, Sutin D, et al. Appropriateness of statins in patients aged ≥ 80 years and comparison to other age groups. *Am J Cardiol*. 2012;110:1477-1481

Chaput JP, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: Results from the Quebec family study. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15:253-261.

Chen M, Sun Q, Giovannucci E, et al. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *BMC Med* 2014;12:215

Cherubini V, Mascioli G, Carle F. L'incidenza del diabete mellito tipo 1 nell'età infantile: lo studio RIDI. *Il Diabete* 2004;(sup- pl 1):274-281

Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002;359:2072-2077

Chiu M, Austin PC, Manuel DG, et al. Deriving ethnic-specific BMI cutoff points for assessing diabetes risk. *Diabetes Care* 2011;34:1741-1748

Christiansen MP, Klaff LJ, Brazg R, et al. A Prospective Multicenter Evaluation of the Accuracy of a Novel Implanted Continuous Glucose Sensor: PRECISE II. *Diabetes Technol Ther*. 2018 Jan 30.

Chrvala C, Sherr D, Lipman R. Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the effect on glycemic control. *Patient Educ Couns*. 2016;99(6):926-943

Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes - A meta-analysis. *Diabetes Care* 2011;34:1228-1237

Church TS, Blair SN, Cocreham S, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2253-2262

Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, et al. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:83-88

Ciardullo AV, Daghighi MM, Fattori G, et al. Effectiveness of the kit Conversation Map in the therapeutic education of diabetic people attending the Diabetes Unit in Carpi, Italy. *Recenti ProgMed* 2010;101:471-474

Clar C, Barnard K, Cummins E, et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess* 2010;14:1-140

Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N; Choudhary P, Rickels MR, Senior PA, et al. Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2015;38:1016-29

Cojutti P, Arnoldo L, Cattani G, et al. Polytherapy and the risk of potentially inappropriate prescriptions (PIPs) among elderly and very elderly patients in three different settings (hospital, community, long-term care facilities) of the Friuli Venezia Giulia region, Italy: are the very elderly at higher risk of PIPs? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(9):1070-1078

Colagiuri S, Davies D, Girgis S, et al. National evidence based guideline for case detection and diagnosis of type 2 diabetes Australia and the NHMRC, Canberra 2009

Colberg SR, Castorino K, Jovanovic L. Prescribing physical activity to prevent and manage gestational diabetes. *World J Diabetes* 2013;4:256-262

ColbergSR. *ExerciseandDiabetes:AClinician's Guide to Prescribing Physical Activity*. 1st ed. Alexandria,VA,AmericanDiabetesAssociation,2013

Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care* 2010;33:2692-2696

Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:2065-2079

Collins R, Armitage J, Parish S, et al.; for the MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group Heart Protection Study. *Lancet* 2003;361:529-530

Consensus Committee. Consensus Statement on the worldwide standardization of the haemoglobin A1c measurement: American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care* 2007;30:2399-2400

Corigliano G. Indicazioni e limiti dell'esercizio fisico nel diabetico insulino-dipendente anche in rapporto ad iniziali complicanze. *AMD* 1993

Corigliano G, Strollo F, Ardizzone A, et al.; per il gruppo italiano Fitwalking. Progetto fitwalkingfreedomleague italia: risultati a 6 mesi. *Atti del XVIII Congresso AMD* 2011

Corigliano G, De Fazio C, Russo V, Pipicelli G, Strollo F. Diabete e sport: il ruolo dell'associazionismo; *G ItDiabetoIMetab* 2016;36:113-116

Corsi A, Bruttomesso D, Clementi L, et al. GISED (Gruppo italiano per lo studio sull'Educazione al diabete). Organizzazione dell'attività educativa nei Centri di diabetologia in Italia: indagine conoscitiva del GISED. *AMD, XV Congresso Nazionale, Contributi-Scientifici. MeDia* 2005;5(suppl 2):30

Coster S, Gulliford M, Seed P, et al. Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus: a systematic review. *Health Technol Assess* 2000;4:i-93

Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1c criteria in the US population in 1988-2006. *Diabetes Care* 2010;33:562-568

Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes - Systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005;48:2460-2469

DAFNE Study Group Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* 325 5 Oct 2002

Dale JR, Williams SM, Bowyer V. What is the effect of peer support on diabetes outcomes in adults? A systematic review. *Diabet Med* 2012;29:1361-1377

Danne T, Nimri R, Battelino T, et al.. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2017;40:1631-1640.

Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Does self-monitoring of blood glucose improve outcome in type 2 diabetes? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2007;50:510-515.

DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-981

De Fazio C, Gentile S, Russo V, Grussu M, Pipicelli G, Corigliano G, Strollo F. Dextrose Supplementation against Exercise Related Hypoglycaemia in Athletes with Type 1 Diabetes Mellitus. *Nutr Food Toxicol* 2017; 1: 16-25

De Fazio C, Gentile S, Strollo F, Russo V, Corigliano G. Trattamento dell'ipoglicemia da attività sportiva in diabetici tipo 1 mediante l'uso di un integratore liquido contenente glucosio, tiamina e manganese. *J AMD* 2016, Vol. 19. 165-72

De Feo P, Balducci S, Corigliano G, et al. A result of the italian arm of DAWN Project: physical activity is larger underused in type 2 DM care. Poster presentation al Congresso ATTD Budapest 2011

De Feo P, Fatone C, Burani P, et al. An innovative model for changing the lifestyles of persons with obesity and/or type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 2011;34:e349-e354

De Feo P, Perrone C, Fatone C, et al. Exercise therapy, as a core element of a multidisciplinary lifestyle intervention in type 2 diabetes, is cost saving for the healthy national service Abstract Book, Hepa Conference, Helsinki, 21-24, October, 2013

De Feo PP, Sbraccia P. Documento di consenso di esperti- Strategie per promuovere la attività motoria allo scopo di prevenire e curare obesità e diabete tipo 2. CoreBook – Multimedia & Editoria snc 2013. ISBN 978-88-96560-79-2

De Franco E, Flanagan SE, Houghton JAL, et al. The effect of early, comprehensive genotyping on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet* 2015;386: 957–963

De Fronzo RA, Schwenke TD, Banerji MA, et al.; the ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011;364:1104-1115

De Jager J, Kooy A, Lehert P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c2181-c2181

Dehennis A, Mortellaro MA, Ioacara S. Multisite Study of an Implanted Continuous Glucose Sensor Over 90 Days in Patients With Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9:951-6.

Deiahanty LM, Halford BN. The Role of Diet Behaviors in Achieving Improved Glycemic Control in Intensively Treated Patients in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1993;16:1453-1458

Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006;29:2730-2732

Del Prato S, LaSalle J, Matthaehi S, et al.; 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* 2010;64:295-304

Di Bartolo P, Nicolucci A, Cherubini V, et al. Young patients with type 1 diabetes poorly controlled and poorly compliant with self-monitoring of blood glucose: can technology help? Results of the i-NewTrend randomized clinical trial. *Acta Diabetol* 2017; 54: 393-402.

Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, et al. Make your diabetic patients walk: long-term impact of different amounts of physical activity on type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1295-1302

Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, et al. Validation of a counseling strategy to promote the adoption and the maintenance of physical activity by type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003;26:404-408

Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, Murdolo G, De Cicco A, Parlanti N, Santeusano F, Brunetti P, De Feo P. Validation of a counseling strategy to promote the adoption and the maintenance of physical activity by type 2 diabetic subjects; *Diabetes Care* 2003;26(2):404-8

Diabetes and Ramadan: Practical Guidelines. International Diabetes Federation (IDF), in collaboration with the Diabetes and Ramadan (DAR) International Alliance.

IDF. Diabetes Research and Clinical Practice Volume 126, April 2017, Pages 303-316. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822717303388>

Diabetes Australia. Information on prevention programmes. <https://www.diabetesaustralia.com.au/prevention.2016>.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994;125:177-188

Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996;45:1289- 1298

Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977- 986

Diabetes Education Study Group. Basic curriculum for health professionals on diabetes therapeutic education, 2001. http://www.cometonlus.org/files/2016/02/28/1602-DESG_Basic_Curriculum.pdf?t=1456673399346

Diabetes treatment algorithm from the diabetes current care guideline. Working group set up by the Finnish Medical Society Duodecim and the Finnish Society of Internal Medicine. Accessible at: www.terveysportti.fi/xmedia/ccs/varhainen_Diabetes_en.html

Doubova S, Morales H, Arreola L. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. *BMC Health Serv Res* 2007;7:147

Doucet J, Chacra A, Maheux P, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2011;27:863-869

Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139

Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD005268

Dunn T. et al. Real-world Flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: a European analysis of over 60 million glucose tests. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;37:137-46.

Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1729-1736

Edge J, Acerini C, Campbell F, et al.. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. *Arch Dis Child* 2017;102:543-549. Ehrhardt NM, Chellappa M, Walker MS, Fonda SJ, Vigersky RA. The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5:668-75.

EDW Eckert K. Impact of physical activity and body weight on health-related quality of life in people with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012;5:303-311 POP2011 .Clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus - European Union Geriatric Medicine Society. Accessibile al:ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2013;31:1281-1357

European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64:1388-402.

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183 – 1197

Færch K, Amadid H, Nielsen LB, et al. Protocol for a randomised controlled trial of the effect of dapagliflozin, metformin and exercise on glycaemic variability, body composition and cardiovascular risk in prediabetes (the PRE-D Trial). *BMJ Open.* 2017 Jun 6;7(5):e013802. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013802

Fajans SS, Herman WH, Oral EA. Insufficient sensitivity of hemoglobin A1c determination in diagnosis or screening of early diabetic states. *Metabolism* 2011;60:86-91

Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al.; CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicenter international randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:2347-59. Food and Drug Administration. Approval Order: Dexcom G5 Mobile Continuous Glucose Monitoring System. PI20005. Silver Spring, MD: Department of Health and Human Services, 2016.

Felice G, Boemi M, Bollati P, et al. La personalizzazione farmacologica nel diabete tipo 2: l'algoritmo terapeutico per l'anziano fragile. No 1, Vol. 16 - gennaio-marzo 2013
Accessibile al: www.giornalediamd.it/Indice.aspx?Id=1

Felace G. M. Boemi R. Candido A. Da Porto V. Fiore M A. Pellegrini L'approccio clinico assistenziale al paziente anziano con diabete mellito tipo 2
http://aemmedi.it/wp-content/uploads/2016/09/App_clin_ass_anziano_DM2_maggio17.pdf

.Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Med Sci.* 2001;56A(3):146- 156

Fiorentino TV, Marini MA, Andreozzi F, et al. One-hour post-load hyperglycemia is a stronger predictor of type 2 diabetes than impaired fasting glucose. *J ClinEndocrinolMetab* 2015;100:3744-3751

Flicker L, McCaul KA, Hankey GJ, et al. Body Mass Index and Survival in Men and Women Aged 70 to 75. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:234-241

Food and Drug Administration. FDA 2016
<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm522974.htm>

Forlani G, Lorusso C, Moscatiello S, et al. Are behavioural approaches feasible and effective in the treatment of type 2 diabetes? A propensity score analysis vs. prescriptive diet. *NutrMetabCardiovasc Dis* 2009;19:313-320

Forouhi NG, B. Balkau, K. Borch-Johnsen, et al.; on behalf of EDEG. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose. A position statement by the European Diabetes Epidemiology Group (EDEG). *Diabetologia* 2006;49:822-827
Fourlanos S, Perry M, Stein MS, et al. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2006;29:970-975

Franciosi M, De Berardis G, Rossi MC, et al. Use of the diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance: the IGLOO (Impaired Glucose Tolerance and Long-Term Outcomes Observational) study. *Diabetes Care* 2005;5:1187-1194

Franciosi M, Lucisano G, Pellegrini F, et al. ROSES: role of self-monitoring of blood glucose and intensive education in patients with type 2 diabetes not receiving insulin. A pilot randomized clinical trial. *Diabet Med* 2011;28:789-796
Giaccari A, Grassi G, Ozzello A. Self-Monitoring of Blood Glucose: Guideline Application Rather than Utilization Restrictions on Testing Strips Has Potential to Reduce Diabetes Healthcare Costs in Italy *Diabetes Techn & Ther* 2012, 14: 862-867

Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, et al. The impact of blood glucose self-monitoring on metabolic control and quality of life in type 2 diabetic patients: an urgent need for better educational strategies. *Diabetes Care* 2001;24:1870-1877
Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, et al. Self-monitoring of blood glucose in noninsulin-treated diabetic patients: a longitudinal evaluation of its impact on metabolic control. *Diabet Med* 2005;22:900-906

Function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes post-hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial - ACCORD Group of Investigators and the ACCORD-MIND Investigators. *Diabetes Care* 2012;35:787-793

Garancini MP. L'epidemiologia del diabete tipo 2 e della ridotta tolleranza al glucosio. In: Vaccaro O, Bonora E, Bruno G, et al. (Eds). *Il diabete in Italia*. Kurtis, Milano, 1996

Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement of the American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2017 Executive Summary. *EndocrPract*. 2017;23:207-238.

Gary TL, Genkinger JM, Guallar E, et al. Metanalysis of randomized educational and behavioral interventions in type 2 diabetes.

Genovese S, Bazzigaluppi E, Goncalves D, et al. The prevalence and clinical features of adult onset autoimmune diabetes mellitus in continental Italy. *Eur J Endocrinol* 2006;54:441-447

Gillett M, Dallosso HM, Dixon S, et al. Delivering the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cost effectiveness analysis. *BMJ* 2010;341:c4093

Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334:299-307

Gnavi R, Karaghiosoff L, Costa G, et al. Socioeconomic differences in the prevalence of diabetes in Italy: the population-based Turin study. *NutrMetabCardiovascDis* 2008;18:678-682

Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, et al. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2006;29:1009-1014.

Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:939-946

Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-242

Greenwood D, Gee P, Fatkin K, et al. A systematic review of reviews evaluating technology-enabled diabetes self-management education and support. *J Diabetes Sci Technol*. 2017: 193229681771350.

Gregg EW, Beckles GL, Williamson DF, et al. Diabetes and physical disability among older US adults. *Diabetes Care* 2000;23:1272-1277

Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011;378:156-167

Groop L, Tuomi T, Rowley M, et al. Latent autoimmune diabetes in the adults (LADA) more than a name. *Diabetologia* 2006;49:1996-1998

Grundy SM, Brewer B, Cleeman J, et al. for the Conference Participants. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-438

Gruppo di studio "Attività fisica". Indagine conoscitiva sulle cause di ridotta attività fisica in NIDDM in Italia. 3° Convegno Centro studi e ricerche AMD, Ancona 2006. Accessibile al: congressi_nazionali/2006/ancona/pdf/14/attivita_motoria/corigliano.pdf

Guedes EP, Hohl A, de Melo TG, Lauand F. Linagliptin: pharmacology, efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Diabetol Metab Syndr* 2013 22;5:25

Guerci B, Drouin P, Grange V, et al. Self-monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: the Auto-Surveillance Intervention Active (ASIA) study. *Diabetes Metab* 2003;29:587- 594

Haak T, Hanaire H, Ajjan R . Hermanns R , Riveline JP, Rayman G Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther* 2017;8:55–73

Haak, T., Hanaire, H., Ajjan, R., et al. Use of Flash Glucose-Sensing Technology for 12 months as a Replacement for Blood Glucose Monitoring in Insulin-treated Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 2017;8:573-86.

Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004;25:10-16

Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996;39:1577-1583

Hays LM, Clark DO. Correlates of physical activity in a sample of older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:706 712

He X, Li J, Wang B, et al. Diabetes self-management education reduces risk of all-cause mortality in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2016;55(3):712-731.

Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE Substudy. *Lancet* 2002;359:1004-1010

Hecking M, Kainz A, Werzowa J, et al. Glucose metabolism after renal transplantation. *Diabetes Care* 2013;36:2763–2771
Hecking M, Werzowa J, Haidinger M, et al. Novel views on new-onset diabetes after transplantation: development, prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:550–566

Heianza Y, Hara S, Arase Y, et al. HbA1c 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of “pre-diabetes” and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2011;378:147-155

Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (Hy-poDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391:1367-77

Heinrich E, Schaper NC, de Vries NK. Self-management interventions for type 2 diabetes: a systematic review. *Eur Diabetes Nurs* 2010;7:71-76

Henderson JN, Allen KV, Frier BM. Hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. *Diabet Med* 2003;20:1016-1021

Herman WH, Ye W, Griffin SJ, Simmons RK, Davies MJ, Khunti K, Rutten GE, Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K, Brown MB, Wareham NJ. Early Detection and Treatment of Type 2 Diabetes Reduce Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Simulation of the Results of the Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People With Screen-Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION-Europe). *Diabetes Care*. 2015 Aug;38(8):1449-55.

Herman WH, Taylor GW, Jacobson JJ, Burke R, Brown MB. Screening for prediabetes and type 2 diabetes in dental offices. *J Public Health Dent* 2015;75:175 – 182

Hewitt J, Smeeth L, Chaturvedi N, et al. Self management and patient understanding of diabetes in the older person. *Diabet Med* 2011;28:117-122

Holland WW, Stewart S, Masseria C. WHO European Centre for Health Policy: Screening in Europe, 2006

Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al.; ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary

heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:877-886.

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;359:1577-1589

Hood MS, Little JP, Tarnopolsky MA, Myslik F, Gibala MJ. Low volume interval training improves muscle oxidative capacity in sedentary adults. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43:1849-56

Howson JM, Krause S, Stevens H, Smyth DJ, Wenzlau JM, Bonifacio E, Hutton J, Ziegler AG, Todd JA, Achenbach P. Genetic association of zinc transporter 8 (ZnT8) autoantibodies in type 1 diabetes cases. *Diabetologia*. 2012;7:1978-84.

Hu FB, Manson JE, Stamper MJ, et al. Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *New Engl J Med* 2001;345:790-797

Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, et al. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med* 2001;134:96-105

Hu Y, Liu W, Chen Y, et al. Combined use of fasting plasma glucose and glycated hemoglobin A1c in the screening of diabetes and impaired glucose tolerance. *Acta Diabetol* 2010;47:231-236

Ibrahim M et al on behalf of the International Group for Diabetes and Ramadan (IGDR). Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2015. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2015;3:e000108.

IDF International Standards for Education of Diabetes Health Professionals. IDF 2015. <https://www.idf.org/e-library/education.html> Inzucchi SE, Richard M. Bergenstal, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes

Idris I, Warren G, Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2012;172:1005-1011

Indagine Conoscitiva del Senato sulla patologia diabetica in rapporto al Servizio Sanitario Nazionale ed alle connessioni con le malattie non trasmissibili. Seduta n. 369 del 4/10/2012. Accessibile a: www.senato.it/service/PDF/PDFServer/BGT/680165.pdf

International Diabetes Federation 2012. Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. www.idf.org/global-guide-line-type-2-diabetes-2012

International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force (2011) Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. Accessibile al: www.idf.org/2011-guideline-management-postmeal-glucose-Diabetes.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION MANAGING OLDER PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES GLOBAL GUIDELINE
file:///C:/Users/Utente/Downloads/idf-guideline-older-people-T2D%20(1).pdf

International Expert Committee. International Expert Committee Report on the role of HbA1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-1334

International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems—requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. ISO 15197:2013 (E).

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;35:1364-1379

Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review.

Iraci T. Strategie di screening del diabete mellito di tipo 2. Il ruolo del Medico di Medicina Generale. *MeDia* 2013;13:140-146

ISTAT <https://www.istat.it/it/archivio/176622>

Ito M, Abe M, Okada K, et al. The dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitor vildagliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis. *Endocrine Journal* 2011;58:979-987

Ivy JL. Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med* 1997;24:321-336

JAMA. 2014;312:2668-2675

Kahn R, Alperin P, Eddy D, et al. Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2010;375:1365 – 1374

Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344

Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125

- Kennedy A, Nirantharakumar K, Chimen M, et al.. Does exercise improve glycaemic control in type 1 diabetes? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e58861
- Kim KS, Kim SK, Sung KM, et al. Management of type 2 diabetes mellitus in older adults. *Diabetes Metab J* 2012;36:336- 344
- Kim SH, Abbasi F, Lamendola C, et al. Benefits of liraglutide treatment in overweight and obese older individuals with prediabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:3276-3282
- Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012;35:2650-64. Accessible at: <http://care.Diabetesjournals.org/site/includefiles/dc12-1801.full.pdf>
- Kitsiou S, Paré G, Jaana M, et al. Effectiveness of mHealth interventions for patients with diabetes: an overview of systematic reviews. *PLoS One*. 2017; 12:e0173160.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403
- Koivusalo SB, Rono K, Klemetti MM, et al. Gestational diabetes mellitus can be prevented by lifestyle intervention: the Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2016;39:24-30
- Larose J, Sigal RJ, Khandwala F, et al.; Diabetes Aerobic and Resistance Exercise (DARE) trial investigators. Associations between physical fitness and HbA1(c) in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2011;54:93-102
- Korosi J, McIntosh CHS, Pederson RA, et al. Effect of aging and diabetes on the enteroinsular axis. *J Gerontol A Biol Sci* 2001;56:M575-M579
- Kropff J, Choudhary P, Neupane S, et al. Accuracy and Longevity of an Implantable Continuous Glucose Sensor in the PRECISE Study: A 180-Day, Prospective, Multicenter, Pivotal Trial. *Diabetes Care* 2017;40:63-68.
- Lemaster JW, Reiber GE, Smith DG, Heagerty PJ, Wallace C. Daily weight-bearing activity does not increase the risk of diabetic foot ulcers. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1093–1099
- Lewis J, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34:916-922
- Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet* 2014;383:1999 – 2007
- Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1783-1789

- Ligthelm RJ, Kaiser M, Vora J, et al. Insulin use in elderly adults: risk of hypoglycemia and strategies for care. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1564-1570
- Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317:379-387.
- Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000;18:1671-1675
- Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673-1679
- Lindstrom J, Peltonen M, Eriksson JG, et al. High-fiber, low fat diet predicts long term weight loss and decreased type 2 diabetes risk in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia* 2006;49:912-920
- Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score. A practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26:725-731 Meacham LR, Sklar CA, Li S, et al. Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy: a report for the childhood cancer survivor study. *Arch Intern Med*
- Little JP, Gillen JB, Percival ME Low-volume high-intensity interval training reduces hypoglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2011; 111:1554-60
- Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:32-39
- Lorini R, Alibrandi A, Vitali L, et al.; Pediatric Italian Study Group of “pre-diabetes”. Risk of type 1 diabetes development in children with incidental hyperglycemia: A multicenter Italian study. *Diabetes Care* 2001;24:1210-1216
- Lorini R, Klersy C, D’Annunzio G, et al.; The Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED) Study Group. Maturity-onset diabetes of the young in children with incident hyperglycemia: a multicenter Italian study of 172 families. *Diabetes Care* 2009;32:1864-1866
- Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the risk of Multi-System Aging Phenotypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2009;4:e4144

Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, et al. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:947-954

Madden KM. Evidence for the benefit of exercise therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:233-239

Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(1):57-65
Mansfield T, Fioretto P, Ptaszynska A, et al. Dapagliflozin is safe and well tolerated in older patients with T2DM. *Diabetes*. 2014;63(suppl 1):A71

Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, et al.; Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:373-394

Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, Scavini M. Effects of Structured Versus Unstructured Self-Monitoring of Blood Glucose on Glucose Control in Patients With Non-insulin-treated Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Sci Technol*. 2017; 1: 1932296817719290

Marwich TH, Horden MD, Miller T, et al.; on behalf of the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Nutrition, Physical. *Circulation* 2009;119:3244-3262

Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, et al. Design and baseline characteristics of the CARdiovascular outcome trial of LINA-gliptin versus glimepiride in type 2 diabetes: CAROLINA® *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:164-174

Mazzuca P, Della Valle E, Babini AC, et al. Progetto LifestyleGym (LsG): un intervento multidisciplinare integrato per facilitare il cambiamento dello stile di vita, alimentare e motorio, come strumento preventivo/terapeutico delle malattie dismetaboliche: dalla prescrizione alla somministrazione. *Atti del XIX congresso nazionale AMD* 2013

Meigs JB, Muller DC, Nathan DM, et al. The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Diabetes* 2003;52:475-1484

Mini Nutritional Assessment - MNA Elderly. Accessibile al: www.mna-elderly.com/forms/MNA_italian.pdf

Ministero della Salute, Commissione Nazionale Diabete. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1885_allegato.pdf (ultimo accesso Luglio 2017)

- Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Predictors of response to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: evidence from randomized clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:362-372
- Monami M, Dicembrini I, Antenore A, et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Bone Fractures. *Diabetes Care* 2011;34:2474-2476
- Monami M, Lamanna C, Desideri CM, et al. DPP4 Inhibitors and Lipids: Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Therapy* 2011;29:14-20
- Monge L, Bruno G, Pinach S, et al. A clinically-oriented approach increases the efficiency of screening for LADA in a large clinic-based cohort of patients with diabetes onset over 50 yrs. *Diabetic Med* 2004;21:456-459
- Morley JE. Sarcopenia: diagnosis and treatment. *J Nutr Health Aging* 2008;12:452-456
- Mortellaro M, DeHennis A. Performance characterization of an abiotic and fluorescent-based continuous glucose monitoring system in patients with type 1 diabetes. *Biosens Bioelectron*. 2014;61:227-31.
- Mosca A, Branca MT, Carta M, et al. Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale della misura dell'emoglobina glicata in Italia. *Biochimica clinica* 2009;33:258-261
- Mosca A, Branca MT, Carta M, et al. Recommendations for the implementation of international standardization of glycosylated hemoglobin in Italy. *ClinChem Lab Med* 2010;48:623-626
- Mosca A. Considerazioni sull'implementazione a livello nazionale delle raccomandazioni per la standardizzazione della misura dell'emoglobina glicata. *Biochimica clinica* 2011;35:36-41
- Mosca A, Lapolla A, Gillery P. Glycemic control in the clinical management of diabetic patients. *ClinChem Lab Med* 2013;51:753-766
- Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation* 2016; 133:187 – 225
- Munshi MN, Florez H, Huang ES, et al. Management of diabetes in long-term care and skilled nursing facilities: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(2):308-318
- Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomized clinical trial. *BMJ* 2008; 337: a1680

Mursu J, Virtanen JK, Tuomainen T-P, Nurmi T, Voutilainen S. Intake of fruit, berries, and vegetables and risk of type 2 diabetes in Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr* 2014;99:328 – 33

Naidoo P, Wing J, Rambiritch V. Effect of Sitagliptin and Metformin on Prediabetes Progression to Type 2 Diabetes - A Randomized, Double-Blind, Double-Arm, Multicenter Clinical Trial: Protocol for the Sitagliptin and Metformin in PreDiabetes (SiMePreD) Study. *JMIR Res Protoc*. 2016;5:e145.

Nailor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? *Clin Endocrinol* 2011;75:422-426

Nathan DM, Balkau B, Bonora E, et al. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-1334

Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-2653

Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of 1 Diabetes Complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 2009;169:1307-1316

New JP, Ajjan R, Pfeiffer AF, Freckmann G. Continuous glucose monitoring in people with diabetes: the randomized controlled Glucose Level Awareness in Diabetes Study (GLADIS). *Diabet Med*. 2015; 32:609-17.

NICE Public Health Guidance 38. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. Accessible at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph38>

Nilsson PM. Is weight loss beneficial for reduction of morbidity and mortality?: What is the controversy about? *Diabetes Care* 2008;31:S278-S283

Nowicki M, Rychlik I, Haller H, et al. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:523-532

Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-2141

Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulindependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-117

Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2014

Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2015. Vol. XXIII Collana Rapporti ARNO

Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. *PLoS Med*. 2011;8:e1001141

Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-544

Patel SR, Malhotra A, White DP, Gottlieb DJ, Hu FB. Association between reduced sleep and weight gain in women. *Am J Epidemiol*. 2006;164:947-954

Patil HR, Al Badarin FJ, Shami HAA, et al. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2012;110:826-833

Pellegrini MA, Boemi M, Bollati P, et al. Il giornale di AMD. Supp. n. 1, vol. 16, gennaio-marzo 2013. L'epidemia nell'epidemia: L'anziano diabetico

Pociot F, Lernmark Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387:2331-2339.

Puar TH, Khoo JJ, Cho LW, et al. Association between glycemic control and hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1493-1497

Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson JL. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes Care* 2001;24:625-30

Raccomandazioni nutrizionali basate sull'evidenza per la terapia e la prevenzione del diabete mellito. *Il Diabete* 2005;17:173-196

Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. The Indian Diabetes Prevention shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49:289-297

- Ramirez SC, Maaske J, Kim Y, et al. The association between glycemic control and clinical outcome after kidney transplantation. *Endocr Pract* 2014;20:894–900
- Ravnskov U, Diamond DM, Hama R, et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open*. 2016;6:e010401
- Raz I, Wilson PW, Strojek K, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009;32:381-386
- Reid RD, Tulloch HE, Sigal RJ, et al. Effects of aerobic exercise, resistance exercise or both, on patient-reported health status and well-being in type 2 diabetes mellitus: a randomised trial. *Diabetologia* 2010;53:632-640
- Renault KM, Norgaard K, Nilas L, et al. The Treatment of Obese Pregnant Women (TOP) study: a randomized controlled trial of the effect of physical activity intervention assessed by pedometer with or without dietary intervention in obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:134.e1-9
- Riddell MC, Milliken J. Preventing exercise-induced hypoglycemia in type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring and a new carbohydrate intake algorithm: an observational field study. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:819-825
- Riddell MC, Gallen IW, Smart CE et al. Exercise Management in type 1 diabetes: a Consensus Statement. *The Lancet* published online January 23, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30014-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30014-1)
- Ritchie C, Yukawa M. Geriatric nutrition: nutritional issues in older adults. *UpToDate* 2016; Rivi AA. Management of diabetes in older adults. *Am J Med Sci* 2007;333:35-47
- Rizvi AA. Management of diabetes in older adults. *Am J Med Sci* 2007;333:35-47
- Rodbard HW, Gough S, Lane W, et al. Reduced risk of hypoglycemia with insulin degludec versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes requiring high doses of Basal insulin: a meta-analysis of 5 randomized begin trials. *Endocr Pract*. 2014;20:285-292
- Rosenstock J, Klaff LJ, Schwartz S, et al. Effects of exenatide and lifestyle modification on body weight and glucose tolerance in obese subjects with and without prediabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:1173-1175
- Roubenoff R. Sarcopenic obesity: The confluence of two epidemics. *Obesity Research* 2004;12:887-888
- Rumi P. Diabete, attività fisica e sport: aspetti medico-legali. *Glt DiabetolMetab* 2016, 36:102-112
- Russell-Jones D, Gall MA, Niemeyer M, et al. Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glargine: A meta-analysis of seven clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25:898-905

Saaristo T, Moilanen L, Korpi-Hyövälti E, et al. Lifestyle intervention for prevention of type 2 diabetes in primary health care: one-year follow-up of the Finnish National Diabetes Prevention Program (FIN-D2D). *Diabetes Care* 2010;33:2146-51. doi:10.2337/dc10-0410

Sacks DB. A1c versus glucose testing: a comparison. *Diabetes Care* 2011;34:518-523

Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, et al.; PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011;34:14 – 19

Salas-Salvadó J, Guasch-Ferré M, Lee CH, Estruch R, Clish CB, Ros E. Protective effects of the Mediterranean diet on type 2 diabetes and metabolic syndrome. *J Nutr* 2016;jn218487

Scherntzner G, Ritz E, Scherntzner G-H. Strict glycaemic control in diabetic patients with CKD or ESRD: beneficial or deadly? *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010;25:2044-2047

Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086-10974

Schweizer A, Dejager S, Foley JE, et al. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:55-64
Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardio-vascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-1326

Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-431

Selvin E, Steffes MW, Gregg E, et al. Performance of A1c for the classification and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:84-89 Tirosh A,

Shai I, Tekes-Manova D, et al. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. *N Engl J Med* 2005;14:1454-1462

Sharif A, Hecking M, de Vries APJ, et al. Proceedings from an international consensus meeting on post-transplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant* 2014;14:1992–2000

Sharif A, Moore RH, Baboolal K. The use of oral glucose tolerance tests to risk stratify for new-onset diabetes after transplantation: an underdiagnosed phenomenon. *Transplantation* 2006;82:1667–1672

Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:357-69

Sigal RJ, Kenny GP. New evidence for the value of supervised exercise training in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2010;170:1790-1791

Simmons D, Jelsma JG, Galjaard S, Devlieger R, van Assche A, Jans G et al. Results from a European multicenter randomized trial of physical activity and/or healthy eating to reduce the risk of gestational diabetes mellitus: the DALI Lifestyle Pilot. *Diabetes Care* 2015;38:1650-6

Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, et al. Diabetes Mellitus in Older People: Position Statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *JAMDA* 2012;13:497-502

Sinclair A, Paolisso G, Castro M, et al. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes & Metabolism* 2011;37:S27-S38

Sinclair AJ, Girling AJ, Bayer AJ. Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self-management and use of care services. All Wales Research into Elderly (AWARE) study. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50:203-212

Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and Heart Failure. *Diabetes Care* 2007;30:2148-2153
Sphepherd J, et al. Prospective study of pravastatin in the elderly at risk. *Lancet* 2002;360:1623-1630

Sistema statistico nazionale Istituto nazionale di statistica. Annuario statistico italiano 2015. <http://www.istat.it/it/files/2015/12/Asi-2015.pdf>

Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006;29:2518-2527

Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al.; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:639-653

Stavrakis S, Stoner JA, Azar M, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with Diabetes: a meta-analysis. *Am J Med Sci Jan* 2011;341:1-5

Stettler C, Allemann S, Juni 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

Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412

Strollo F, Strollo G, Ciarmatori A. Utilità dei 10000 passi al giorno sul rischio cardiovascolare e sulla spesa farmaceutica in soggetti senescenti/anziani con DMT2 di lunga durata. Attidel XVIII Congresso AMD Rossano Calabro, 2011

Summary of the Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:148-157

Sung J, Song YM, Ebrahim S, Lawlor DA. Fasting blood glucose and the risk of stroke and myocardial infarction. *Circulation* 2009;119:812-819

Tayek J. SUR receptor activity vs. incidence of hypoglycaemia and cardiovascular mortality with sulphonylurea therapy for diabetics. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:1128-1129

The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period. *ObstetGynecol* 2015;126:e135-e142

Tonoli C, Heyman E, Roelands B, et al.. Effects of different types of acute and chronic (training) exercise on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Sports Med* 2012;42:1059-80

Towfigh A, Romanova M, Weinreb JE, et al. Self-monitoring of blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus not taking insulin: a meta-analysis. *Am J Manag Care* 2008;14:468-475

Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:677-684

Tsigos C, Bitzur R, Cohen H, et al. Targets for body fat, blood pressure, lipids, and glucose-lowering interventions in healthy older people. *Diabetes Care* 2013;36:2

Tuomilento J, Rastenyte D, Birkenhager WH. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe*

Turner R, Holman R, Cull C, et al., Group UPDS (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853

UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865
Ferrez GE, Pasquel FJ. Management of Inpatient Hyperglycemia and Diabetes in Older Adults. *Diabetes Sinclair AJ*; on behalf of the Task and Finish Group of Diabetes UK. *Diabetes UK Position*

Statements and Care Recommendations. Good clinical practice guidelines for care home residents with diabetes: an executive summary. *Diabet Med.* 2011;28:772-777

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;12;352:837-853

UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998a; 352:854-865

Umpierrez D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:1790-1799

Umpierrez D, Ribeiro PA, Schaan BD, Ribeiro JP. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. *Diabetologia* 2013; 56:242-51

US Department of Health and Human Services: Physical Activity and Health. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 1996

US Department of Health and Human Services: Physical Activity Guidelines for Americans 2008. Pa-guidelines

US Preventive Services Task Force. Screening for type 2 diabetes mellitus in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2008;148:846-854

Uusitupa M, Peltonen M, Lindström J, et al.. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study-secondary analysis of the randomized trial. *PLoS One* 2009;4:e5656

Vaccaro O, Riccardi G. Changing the definition of impaired fasting glucose: impact on the classification of individuals and risk definition. *Diabetes Care* 2005;28:1786-1788

Vaccaro O, Ruffa G, Imperatore G, Iovino V, et al. Risk of diabetes in the new diagnostic category of impaired fasting glucose: a prospective analysis. *Diabetes Care* 1999;22:1490-1493

Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, et al. Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 2009;88:429-434

- Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, et al. Risk of diabetes mellitus in long-term survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32:3257-326
- Vijgen SM, Hoogendoorn M, Baan CA, et al. Cost effectiveness of preventive interventions in type 2 diabetes mellitus: a systematic literature review. *Pharmacoeconomics* 2006;24:425-441
- Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, et al. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, the Obesity Society. *Am J Clin Nutr* 2005;82:923-934
- Vinter CA, Jensen DM, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Jorgensen JS. The LiP (Lifestyle in Pregnancy) study: a randomized controlled trial of lifestyle intervention in 360 obese pregnant women. *Diabetes Care* 2011;34:2502-7
- Wang CP, Lorenzo C, Habib SL, et al.. Differential effects of metformin on age related comorbidities in older men with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2017;31:679-686
- Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, et al. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000;132:605-611
- Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL - Primary Health Care Trial. *Diabetes ObesMetab* 2005;7:21-27
- World Health Organization. Abbreviated report of a WHO consultation. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus 2011
- World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, World Health Organization, 2006
- Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, et al. Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes* 2006;55:517-522
- Yardley JE, Iscoe KE, Sigal RJ, et al. Insulin pump therapy is associated with less post-exercise hyperglycemia than multiple daily injections: an observational study of physically active type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther* 2013;15:84-88
- Yau CK, Eng C, Cenzer IS, et al. Glycosylated hemoglobin and functional decline in community-dwelling nursing home-eligible elderly adults with diabetes. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1215-1221
- Yau CK, Eng C, Cenzer IS, et al. Glycosylated hemoglobin and functional decline in community-dwelling nursing home-eligible elderly adults with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1215-1221

Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, et al.; EDITION S1. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/ mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care*. 2014;37:3235-3243

Yoon U, Kwok LL, Magkidis A. Efficacy of lifestyle interventions in reducing diabetes incidence in IGT: a systematic review of randomized clinical trials. *Metabolism* 2013;62:303-314

