



# Indagine sull'atteggiamento del diabetologo nei confronti dell'ipoglicemia nel paziente con diabete

Roberto Miccoli

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa*

L'importanza dello stretto controllo glicemico per ridurre il rischio delle complicanze micro- e macrovascolari è indiscutibile, ma numerose barriere ostacolano il suo raggiungimento. L'ipoglicemia costituisce un'importante limitazione per il raggiungimento di un buon controllo nel diabete tipo 1, mentre viene ancora considerato un problema minore nella cura del diabete tipo 2, mentre i più recenti trial clinici hanno evidenziato frequenza e rischi di questo evento.

Di contro, nella pratica clinica quotidiana l'impatto dell'ipoglicemia associata all'uso di farmaci anti-iper-glicemici è sottostimato e spesso confinato al solo trattamento insulinico.

Stime recenti indicano che l'ipoglicemia interessa il 12%-30% dei pazienti con diabete tipo 2, a seconda del trattamento (1-3). L'ipoglicemia è stata associata ad un aumentato rischio di complicanza cardiovascolare (4), riduzione in qualità della vita (5), eccesso di alimentazione a scopo preventivo e conseguente aumento del peso corporeo (6). Inoltre, l'ipoglicemia rimane una causa maggiore di ospedalizzazione per cause farmacologiche (7) e aumento del costo del diabete (8).

Alla luce di queste considerazioni, SID ha lanciato, con il supporto incondizionato di Novo Nordisk, una survey concernente la percezione e il comportamento del diabetologo italiano nei confronti dell'ipoglicemia.

## METODI

Un questionario composto da 32 items è stato reso accessibile sul sito [www.siditalia.it](http://www.siditalia.it). Il questionario conteneva quesiti relativi a:

- sistema raccolta dati (item 1-6)
- educazione/informazione (7-13)
- caratteristiche dell'ipoglicemia (14-18)
- fattori di rischio dell'ipoglicemia (19-23)
- qualità di vita (24)
- formazione (25-26)

### FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (<http://sidfad.accmed.org>).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

**Per ulteriori informazioni: <http://sidfad.accmed.org>**

I dati sono stati raccolti su data base relazionale e elaborati mediante SPSS. I risultati sono espressi come media±deviazione standard, frequenze assolute o relative.

## RISULTATI

Sono stati raccolti i dati di 165 questionari. L'età media del campione era di 51±10 anni senza differenze di sesso (M/F, 51/49%). Il tasso di risposta ai vari items variava dal 64% al 90%.

Il 60% dei partecipanti alla survey dichiara di utilizzare una cartella clinica informatizzata che, però, permette di raccogliere informazioni specifiche sull'ipoglicemia solo nel 43% dei casi. La frequenza con cui vengono registrati i dati sull'ipoglicemia varia in funzione delle sue caratteristiche. Mentre il 76% dei partecipanti afferma di registrare i casi d'ipoglicemia severa (su supporto cartaceo o informatizzato), il 53% dichiara di registrare tutti gli episodi di ipoglicemia <70 mg/dl (53%), mentre il 9,4% e il 12% registra solo quelli con glicemie <60 mg/dl e <50 mg/dl, rispettivamente. Solo il 14% degli operatori è in possesso dei dati relativi alla frequenza di ipoglicemia severa nella propria popolazione.

L'educazione/informazione del paziente viene svolta nella maggior parte dei casi dal medico (38%) e, in minor misura, dall'infermiere (28%) utilizzando la comunicazione orale (19%) a volte associata alla distribuzione di materiale educativo (29%). Nel 30% dei casi si utilizzano formali sessioni di educazione individuale. Il tempo medio indicato per l'educazione relativa all'ipoglicemia risulta <10 minuti nel 64% dei casi, compreso tra 10-20 minuti nel 37% e nel 3% dei casi si va oltre i 20 minuti. Nelle visite successive alla prima, l'argomento ipoglicemia occupa un tempo variabile tra <5 minuti (45%) e tra 5-10 minuti (53%). Nell'ambito di questi contatti, con il paziente vengono affrontati gli aspetti dei sintomi dell'ipoglicemia (25%), del trattamento dell'ipoglicemia lieve (20%), del trattamento dell'ipoglicemia severa con glucagone (9%), delle modalità di correzione della terapia (8%) o di esecuzione dell'automonitoraggio glicemico (9%). Nel 20% dei casi questi argomenti vengono trattati globalmente ma un protocollo standardizzato sull'ipoglicemia viene utilizzato solo dal 36% dei partecipanti.

Nella maggior parte dei casi (44%) la fonte delle informazioni relativa agli episodi ipoglicemici è rappresentato dal diario (cartaceo o informatizzato) dell'automonitoraggio

domiciliare. Da segnalare che il 20% dei pazienti comunica tali informazioni al proprio medico tramite telefono.

I 2/3 dei partecipanti presta adeguata attenzione al rischio della *hypoglycemia unawareness* che, nella quasi totalità di casi, viene indagata mediante colloquio mirato. In caso di ipoglicemia severa oltre a rivalutare lo schema terapeutico (34%), si interviene sull'aspetto educativo (34%), sul monitoraggio domiciliare (20%) e viene verificata la presenza di *hypoglycemia unawareness* (15%).

I rischi più frequentemente associati all'ipoglicemia sono gli eventi cardio- (24%) e cerebro-vascolari (22%), i traumi (22%) e il rischio di morte (4%). Conseguenze psicologiche e sociali sono associate all'ipoglicemia nel 14% e 10% dei casi. Minoritaria è la percentuale di operatori (5%) che considerano i costi sanitari dell'ipoglicemia un problema. La *hypoglycemia unawareness* o pregressi episodi di ipoglicemia severa sono considerati ostacoli al raggiungimento di un controllo glicemico ottimale nel 30% e 25% dei casi, rispettivamente. Altrettanto il paziente con lunga durata di malattia (16%) e il bambino con diabete (14%) sono percepiti come condizioni nelle quali il raggiungimento del target glicemico è più problematico. La paura dell'ipoglicemia quale ostacolo all'accettazione della terapia viene considerato molto importante dal 70% dei partecipanti che attribuisce un valore >7 in una scala di valutazione compresa tra 1-10. La stessa paura dell'ipoglicemia sembra condizionare l'atteggiamento del medico nella scelta terapeutica nel 50% dei casi (punteggio >7), soprattutto quando gli episodi ipoglicemici sono severi.

L'impatto dell'ipoglicemia nei confronti della qualità della vita è ritenuta molto importante dall'86% dei casi.

Secondo i partecipanti alla survey, la prevenzione dell'ipoglicemia potrebbe essere migliorata dalla disponibilità di personale dedicato per l'educazione terapeutica (38%), di maggiori risorse per materiale educativo (24%) e per il monitoraggio glicemico (25%). Minore impatto viene attribuito a una maggiore circolazione dei dati relativi agli episodi ipoglicemici (13%).

Infine, il 63% dei partecipanti considera insufficienti i contenuti sull'ipoglicemia offerti dai programmi di educazione continua.

## CONCLUSIONI

I risultati di questa indagine, per quanto basata su un numero di questionari limitati, offre una serie di con-

siderazioni sulla percezione e attitudine degli operatori diabetologici nei confronti dell'ipoglicemia farmacologicamente indotta nel paziente con diabete tipo 2.

La prima riflessione riguarda la definizione d'ipoglicemia. Se si assume che l'ipoglicemia è quanto viene registrato, ben si può notare come diversi sono i livelli di glicemia utilizzati per identificare il livello soglia. Un'eventuale rilevazione del "fenomeno ipoglicemia" richiederebbe, quindi, un consenso sulla definizione d'ipoglicemia. Ovviamente un accordo sulla definizione non risolve il problema della disparità dei mezzi di registrazione e quindi di un'affidabile estrapolazione e confronto dei dati raccolti in vari database.

Le conseguenze dell'ipoglicemia sembrano essere relativamente chiare all'operatore diabetologico in termini sia di rischio sia di limitazione al raggiungimento dell'obiettivo terapeutico. Colpisce invece la scarsa attenzione che il diabetologo sembra attribuire al possibile impatto dell'ipoglicemia sui costi diretti e indiretti del diabete. Il dato sembra piuttosto consolidato in letteratura, ma forse la nostra classe medica non ha ancora sufficienti elementi conoscitivi per apprezzare il significato che una terapia razionale può avere sulla gestione economico-sociale della malattia.

A questa riflessione può essere ricondotta anche l'apparente disparità che il questionario fa emergere in termini di processi formativi della persona con diabete. Questo risultato sprona alla definizione di programmi educazionali quanto più uniformi, strutturati e condivisi nella comunità diabetologica possibilmente che, grazie anche alla preparazione di kit educativi comuni, possa facilitare la comunicazione degli elementi base della percezione, prevenzione e trattamento dell'ipoglicemia. La richiesta di una maggior disponibilità di personale dedicato per l'educazione terapeutica, di maggiori risorse per materiale educativo e per il monitoraggio glicemico può essere letta come una dichiarazione di limitazione del tempo da dedicare a processi educativi organizzati. Purtroppo, il nostro sistema sanitario poco concede all'educazione terapeutica, mentre l'*empowerment* della persona con diabete è una procedura in grado di migliorare gli *outcome* clinici e ridurre i costi del trattamento.

Il rischio d'ipoglicemia è percepito dal diabetologo come un ostacolo al raggiungimento degli obiettivi terapeutici. La metà circa dei medici che hanno risposto al questionario dichiara di essere fortemente condizionata

dal rischio d'ipoglicemia e soprattutto di quella severa. Questo condizionamento è riflesso anche dalla dichiarazione che l'argomento ipoglicemia dovrebbe ricevere una maggiore attenzione con programmi di formazione ad hoc.

Nel complesso, i risultati di questa survey suggeriscono una sufficiente sensibilità a proposito del rischio d'ipoglicemia farmacologicamente indotta, una sufficiente conoscenza delle condizioni che ne favoriscono la comparsa e delle implicazioni cliniche sia per quanto riguarda le complicanze che l'interferenza con il raggiungimento del buon controllo glicemico. Poco apprezzate sono invece le implicazioni sui costi associati all'ipoglicemia. Dal questionario emerge anche la necessità di:

1. Standardizzazione della definizione di ipoglicemia;
2. Sistemi di rilevazione e raccolta dati confrontabili;
3. Uniformi processi di educazione della persona con diabete;
4. Una maggiore attività formativa su ipoglicemia ed elementi correlati.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Barnett AH, et al. *Curr Med Res Opin* 26: 1333-1342, 2010.
2. Budnitz DS, et al. *N Engl J Med* 365: 2002-2012, 2011.
3. Foley JE, et al. *Vasc Health Risk Manag* 6: 541-548, 2010.
4. Jennings AM, et al. *Diabetes Care* 12: 203-208, 1989.
5. Jermendy G, et al. *Health Qual Life Outcomes* 31; 6: 88, 2008.
6. Jönsson L, et al. *Value Health* 9: 193-198, 2006.
7. McEwan P, et al. *Diabetes Obes Metab* 12: 431-436, 2010.
8. Stargadt T, et al. *Health Qual Life Outcomes* 22; 7: 91, 2009.

## COMMENTO

## Indagine sull'atteggiamento del diabetologo nei confronti dell'ipoglicemia nel paziente con diabete

Carmine Fanelli

*Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrine e Metaboliche, Università degli Studi di Perugia*

L'ipoglicemia iatrogena è la complicanza più comune della terapia ipoglicemizante condotta con insulina, sulfoniluree e glinidi, mentre è meno comune con gli altri antidiabetici orali. È più frequente nei pazienti con diabete di tipo 1 rispetto a quelli con diabete di tipo 2, e nei soggetti con un deficit più marcato di secrezione insulinica e maggiore durata di malattia. È responsabile di una compromissione acuta delle condizioni intellettuali e fisiche del paziente e, se prolungata o grave, può determinare confusione, convulsioni, perdita di coscienza e perfino la morte. L'ipoglicemia aumenta il rischio di eventi cardiovascolari (1-2), di demenza (3), di fratture (6) e di mortalità generale (8). Inoltre, riduce la qualità di vita (4-5), genera paura nei confronti della terapia ipoglicemizante (7) con ricadute negative sulla adesione del paziente al trattamento e aumenta i costi sanitari del diabete (9). La prevenzione del rischio di ipoglicemia è quindi uno degli obiettivi principali che i pazienti e i diabetologi devono perseguire continuamente nel corso della terapia, soprattutto se intensiva. Ne consegue pertanto che oggi il buon controllo glicemico o il controllo glicemico ottimizzato non significa solo il raggiungimento e il mantenimento della glicemia quasi-normale, ma anche la riduzione a livelli accettabili del rischio di ipoglicemia. La visita diabetologica deve comprendere necessariamente la rilevazione degli episodi di ipoglicemia con l'obiettivo di caratterizzarli prima di tutto per la gravità e, per quelli non gravi di definirne le caratteristiche cliniche (sintomatiche o asintomatiche) e identificarne la frequenza e i fattori favorenti. In generale, gli episodi di ipoglicemia grave vengono facilmente ricordati dai pazienti o dai loro familiari perché richiedono l'assistenza

del paziente da parte di altre persone (parenti o amici) o il ricovero in ospedale per il trattamento. Verosimilmente tutti (o quasi tutti) i pazienti che hanno avuto un'ipoglicemia grave informano il proprio diabetologo. Per questo sorprende il dato della survey promossa dalla SID sull'atteggiamento del diabetologo nei confronti dell'ipoglicemia nel paziente con diabete, da cui risulta che solo il 75% degli operatori registra i casi di ipoglicemia grave (su supporto cartaceo o informatizzato) e solo il 14% degli operatori è in possesso dei dati relativi alla frequenza di ipoglicemia grave nella propria popolazione. Una spiegazione per questa incongruenza può essere ricercata nel fatto che almeno il 50% degli operatori che utilizza una cartella clinica informatizzata non ha a disposizione un campo specifico dedicato all'ipoglicemia. Inoltre, sorprende la disomogeneità con cui sono registrati gli eventi ipoglicemici riguardo al valore soglia di definizione dell'ipoglicemia. Infatti, 9,4% e 12% degli operatori registrano solo episodi con glicemie inferiori a 60 e 50 mg/dl, rispettivamente, mentre il 53% registra episodi di ipoglicemia <70 mg/dl. Questo significa che non vi è un consenso tra gli operatori sulla definizione di ipoglicemia e che è necessaria una standardizzazione.

Le risposte alla survey che riguardano l'educazione, le informazioni che gli operatori danno ai pazienti, il tempo a questi dedicato durante la prima e le visite successive, il tipo di operatore e le modalità che gli operatori stessi utilizzano per istruire il paziente sulla gestione delle ipoglicemie non sono del tutto uniformi. Questo in parte dipende probabilmente dal sistema organizzativo del singolo centro di diabetologia. Tuttavia, l'educazione/informazione del paziente verso il problema ipoglicemia è fornita generalmente in maniera soddisfacente. È evidente, però, che il tempo dedicato per l'ipoglicemia (> 10 minuti solo dal 40% degli operatori) può essere spesso insufficiente soprattutto per alcune tipologie di pazienti, come per i pazienti con ipoglicemie ricorrenti, asintomatiche o con fattori di rischio per ipoglicemia e richiedere generalmente un tempo >10 minuti. Verosimilmente, la mancanza di un protocollo standardizzato per l'educazione/informazione del paziente nella maggior parte delle unità operative (> 64% delle unità operative) contribuisce a spiegare l'apparente disomogeneità dell'intervento educativo.

Per quanto riguarda le caratteristiche dell'ipoglicemia la survey evidenzia come la maggior parte degli operatori

valuti criticamente i profili glicemici dei pazienti e ponga particolare attenzione alla presenza di ipoglicemia asintomatica (*hypoglycemia unawareness*) che costituisce un fattore di rischio per l'ipoglicemia grave. Il verificarsi di episodi di ipoglicemia grave spinge, giustamente, l'operatore a riconsiderare lo schema terapeutico, a migliorare l'autocontrollo glicemico, a programmare incontri di rinforzo educativo e a ricercare la presenza di ipoglicemia asintomatica. Tuttavia, il questionario non chiede quali siano gli atteggiamenti correttivi messi in atto dagli operatori per i pazienti con ipoglicemia asintomatica. Gli operatori dimostrano di conoscere le conseguenze cliniche, in particolare cardiache, neurologiche, traumatiche, e psicosociali dell'ipoglicemia. Conoscono le tipologie di pazienti a maggior rischio di ipoglicemia e sanno che per questi pazienti, la paura dell'ipoglicemia può rappresentare un importante ostacolo all'accettazione della terapia. Inoltre, è evidente come il rischio di ipoglicemia condizioni fortemente la decisione dell'operatore in merito alla scelta terapeutica e il grado di controllo glicemico da raggiungere. Generalmente, è data scarsa rilevanza all'aspetto dei costi associati all'evento ipoglicemico, mentre si ritiene molto importante l'impatto negativo dell'ipoglicemia sulla qualità di vita dei pazienti. Infine, sono indicati gli strumenti ritenuti più utili per implementare programmi educativi per l'ipoglicemia, ritenendo la maggior parte dei partecipanti (il 63%) non sufficienti i programmi di educazione continua in medicina (ECM) finora svolti.

Un dato che colpisce in questa survey riguarda la mancanza della presenza di una cartella clinica informatizzata in circa il 30% delle unità operative interpellate, un deficit che sicuramente non facilita la gestione del diabete e della complicanza ipoglicemia, soprattutto nell'ambito di una gestione integrata con altri specialisti e con il MMG. Colpisce anche il dato che evidenzia l'assenza di un campo specifico dedicato all'ipoglicemia nella cartella clinica informatizzata nella metà delle unità operative che ne sono dotate. Pertanto, è auspicabile che una sezione della cartella dedicata all'ipoglicemia diventi disponibile presso tutte le unità in modo che ognuna di queste possa raccogliere le informazioni sull'ipoglicemia nella propria popolazione. A questa considerazione se ne deve, peraltro, aggiungere subito una seconda: la necessità di standardizzazione della definizione di ipoglicemia. Per questo si ricordi che diverse società scientifiche, tra le

quali l'ADA (*American Diabetes Association*) (10), la *Endocrine Society* (10), l'ISPAD (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*) (11), identificano come livello soglia per la definizione di ipoglicemia valori  $\leq 70$  mg/dl. Anche i principali enti regolatori FDA (12) e EMA (13) ritenendo che la definizione di ipoglicemia debba essere standardizzata nell'ambito di protocolli di ricerca e *clinical trials*, si sono allineati alla definizione, classificazione e scelta del livello soglia di ipoglicemia di 70 mg/dl proposto dall'ADA per gli adulti e dall'ISPAD per i bambini. Si ricorda che negli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito SID-AMD (14) si definisce come ipoglicemia valori glicemici  $< 70$  mg/dl. Quindi, la necessità di uniformare la definizione di ipoglicemia potrebbe essere soddisfatta, semplicemente, aderendo alla classificazione proposta dall'ADA e utilizzando il valore di 70 mg/dl come livello soglia di ipoglicemia da parte di tutti gli operatori italiani. Inoltre, nell'ottica di raggiungere un obiettivo di standardizzazione più ampio non solo in termini di definizione di ipoglicemia, ma anche di rilevazione della frequenza di ipoglicemia, sia grave e non grave, e di presenza di ipoglicemia asintomatica (*hypoglycemia unawareness*) sarebbe estremamente utile la realizzazione e la diffusione di un questionario composto da pochi quesiti, inserito nella cartella informatizzata, capace di cogliere la frequenza di ipoglicemia, eventuali ipoglicemie gravi e la presenza di ipoglicemia asintomatica (*hypoglycemia unawareness*). Questo strumento consentirebbe lo studio longitudinale degli eventi ipoglicemici nel singolo centro e, se adottato in maniera diffusa, nel territorio nazionale.

In conclusione, la survey evidenzia come la maggior parte degli operatori siano molto sensibili verso la problematica dell'ipoglicemia, ritenendo che l'ipoglicemia rappresenti un reale ostacolo nell'attuazione della terapia mirata al raggiungimento del buon controllo glicemico. Tutti riconoscono l'effetto negativo dell'ipoglicemia sulla qualità di vita e il rischio di generare complicanze. Tuttavia, dalla survey emerge anche la necessità di stabilire modalità di rilevazione dell'ipoglicemia più uniformi, che utilizzino strumenti integrati nella cartella clinica informatizzata, in grado di registrare rapidamente gli aspetti più importanti dell'ipoglicemia, in modo che l'operatore e il paziente possano concordare tempestivamente la strategia educativa e terapeutica più appropriata per prevenire l'ipoglicemia. Infine, emerge l'esigenza di implementare programmi educativi sull'ipoglicemia e

di promuovere attività ECM che forniscano informazioni adeguate sul tema dell'ipoglicemia.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Smith DM, Bouchard J, Brett J. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 34: 1164-1170, 2011.
2. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 33: 1389-94, 2010.
3. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 301: 1565-1572, 2009.
4. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Ruiz K, Bouchard J. Association between hypoglycaemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 14: 634-643, 2012.
5. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 35: 1897-1901, 2012.
6. Green AJ, Fox KM, Grandy S; SHIELD Study Group. Self-reported hypoglycemia and impact on quality of life and depression among adults with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 96: 313-318, 2012.
7. Laiteerapong N, Karter AJ, Liu JY, et al. Correlates of quality of life in older adults with diabetes: the diabetes & aging study. *Diabetes Care* 34: 1749-1753, 2011.
8. Leiter LA, Yale J-F, Chiasson JL, Harris S, Kleinstiver P, Sauriol L. Assessment of the Impact of Fear of Hypoglycemic Episodes on Glycemic and Hypoglycemia Management. *Canadian Journal Diabetes* 29: 186-192, 2005.
9. Frier BM. The economic costs of hypoglycaemia. *Br J Diabetes Vasc Dis* 11: (Suppl 1) S10-S12, 2011.
10. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, Rodriguez H, Rosenzweig J, Vigersky R. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 36: 1384-1395, 2013.
11. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Maahs DM, Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of hypoglycaemia. *IDF/ISPAD 2011 Global Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence*, pp. 82-91, 2011.
12. FDA: Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention, 2008. Accesso sito web FDA del 14/11/2013: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071624.pdf>.
13. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. European Medicine Agency, 2012. Accesso sito web EMA del 14/11/2013: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf).
14. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010 SID-AMD (<http://www.siditalia.it/linee-guida.html>).