La sicurezza dei farmaci per la cura del diabete mellito

Stefano Del Prato[1], Giorgio Sesti[2], Riccardo C. Bonadonna[3], Paolo Cavallo Perin[4], Agostino Consoli[5], Roberto Miccoli[1], Antonio E. Pontiroli[6], Francesco Purrello[7], Gabriele Riccardi[8], Riccardo Vigneri[9]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa; [2]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi «Magna Græcia» di Catanzaro; [3]Divisione di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Civile Maggiore di Verona; [4]Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino; [5]Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi di Chieti «G. d'Annunzio»; [6]Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano e Ospedale San Paolo, Milano; [7]Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare, Università degli Studi di Catania; [8]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale , Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli «Federico II»; [9]Dipartimento di Endocrinologia, Ospedale Garibaldi di Nesima, Catania

Fino a pochi anni orsono il trattamento del diabete era limitato: insulina (ovviamente) per il diabete tipo 1 (DMT1) e, oltre a quest'ultima, sulfoniluree (SU) e biguanidi. Questa triade è tuttora valida e ampiamente utilizzata ma nel tempo si sono aggiunti altri farmaci per la terapia del diabete. L'insulina da animale è diventata umana e successivamente è stata modificata per garantire maggior flessibilità di trattamento. Le sulfoniluree sono arrivate alla terza generazione e nuovi secretagoghi non sulfonilureici si sono resi disponibili. Delle biguanidi solo la metformina è rimasta sul mercato, mentre i glitazoni sono stati introdotti come i "veri" insulino-sensibilizzanti. L'acarbosio ha fornito la prima opportunità per agire sulla glucotossicità, in altre parole un mezzo per contenere la glicemia senza agire direttamente sui meccanismi di regolazione omeostatica ormonale (secrezione e azione dell'insulina). Di ieri è l'inserimento nella farmacopea del diabete dei farmaci basati sulle incretine: inibitori della dipeptidil-peptidasi (DPP)-4 e agonisti del recettore del *glucagon-like peptide* (GLP-1 R). Quindi, sono a disposizione farmaci che hanno accumulato vasta esperienza clinica sul campo e altri più nuovi che vengono seguiti con attenzione. Nell'uno e nell'altro caso la discussione sul rapporto rischio/beneficio non si è ancora sopita. Effetti sul peso corporeo, rischio di ipoglicemia, limitazioni in situazioni particolari, osservazioni pre-cliniche, analisi epidemiologiche continuano, di volta in volta, a sollevare dubbi o quantomeno a stimolare la discussione. Al clinico però serve conoscere in modo attento i pro e i contro della terapia, soprattutto oggi. La moltiplicazione delle opportunità terapeutiche e l'esponenziale aumento delle possibili combinazioni offrono la possibilità di applicare quello che sembra essere il futuro della terapia del diabete mellito: un trattamento centrato sulle caratteristiche e necessità specifiche del paziente. In altre parole il perseguire una terapia personalizzata, individualizzata. In quest'ottica la discussione affidata a rispettati colleghi con vasta esperienza clinica e investigativa vuole offrirsi come uno strumento per fare il punto, in modo rapido ma aggiornato, sulla sicurezza dei farmaci e sulla cura

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 ai 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

del diabete mellito nella speranza di fornire al collega diabetologo un momento di sintesi conoscitiva e di stimolo di riflessione.

Sulfoniluree e glinidi

Messaggi chiave

- *L'evento avverso più comune delle SU è l'ipoglicemia, con un rischio 2,6 volte maggiore rispetto alla metformina. L'ipoglicemia prolungata è più frequente con le SU a lunga durata d'azione.*
- *La terapia con SU si associa, mediamente, a un incremento del peso corporeo di circa 2 kg.*
- *Il trattamento con SU si accompagna a una minore persistenza dell'efficacia terapeutica rispetto a glitazoni e metformina.*
- *Oggetto di dibattito rimane l'eventuale influenza negativa delle SU sulla funzione endoteliale e sul rischio cardiovascolare.*
- *Le glinidi (repaglinide) hanno un profilo di rischio largamente sovrapponibile a quello delle SU.*

Le SU continuano a essere i farmaci più utilizzati nella terapia del diabete mellito tipo 2 (DMT2) fin dalla loro introduzione negli anni '50. Si stima che in Italia il 40% dei pazienti con DMT2 sia trattato con SU in monoterapia (26%) o in associazione con metformina (20%) (1). Tali farmaci stimolano la secrezione insulinica legando il recettore SU della β-cellula (SUR-1), evocano un'immediata liberazione di insulina dai granuli intracellulari e sostengono un rilascio prolungato dei granuli di nuova sintesi (2, 3). Le SU di prima generazione (acetoesamide, clorpropamide, tolbutamide, tolazamide) sono state quasi completamente abbandonate e sostanzialmente sostituite da quelle di seconda generazione.

Le molecole di prima generazione hanno una bassa affinità di legame con il recettore β-cellulare, per cui vengono somministrate a dosi più alte rispetto alle SU di seconda generazione che si caratterizzano, invece, per una elevata affinità di legame. Tra le molecole di seconda generazione vi sono differenze nella specificità di legame per il recettore SUR-1 della β-cellula e SUR-2 del muscolo cardiaco (4).

Tutte le SU agiscono legandosi alla subunità SUR-1 dei canali K_{ATP}, causando conseguente incremento del potassio intracellulare e ingresso di calcio. L'aumento del calcio intracellulare stimola la migrazione e l'esocitosi dei granuli di insulina (5).

Le SU sono in grado di determinare una riduzione dei livelli di emoglobina glicata (HbA_{1c}) pari a 1%, di entità simile a quella ottenuta con la metformina (6, 7). Il trattamento con SU si associa a maggior rischio di ipoglicemie, a incremento di peso, con limitata persistenza dell'efficacia. Alcuni studi, inoltre, hanno suggerito un potenziale effetto negativo sul rischio e sulla mortalità cardiovascolare.

Sulfoniluree e rischio ipoglicemie

Dato il loro meccanismo d'azione, il più frequente effetto avverso delle SU è rappresentato dall'ipoglicemia. Questo evento è più comune con le molecole a lunga durata d'azione (ad es. clorpropamide e glibenclamide), nei soggetti che si alimentano in modo irregolare e in quelli che assumono alcol in modo eccessivo (8). La presenza di metaboliti attivi di questi farmaci, come nel caso di glibenclamide e clorpropamide, ne aumenta la disponibilità biologica ma facilita l'insorgenza di ipoglicemia in caso di compromissione della funzione renale (9). Inoltre, nei soggetti con difficoltà a riconoscere i sintomi dell'ipoglicemia, come quelli anziani, le SU dovrebbero essere impiegate con cautela.

Il rischio di ipoglicemia associato all'uso di SU è circa 4 volte più alto rispetto alle altre classi di antidiabetici orali, ad esclusione delle glinidi. L'associazione con metformina aumenta di 6 volte il rischio di ipoglicemia rispetto alla combinazione metformina-tiazolidinedioni (10). Nello studio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) il 31% dei pazienti ha presentato ipoglicemia lieve durante il primo anno di trattamento con glibenclamide (11). L'ipoglicemia severa con SU risultava meno frequente, con un'incidenza, nello stesso periodo, pari a 1% (11).

Questo dato è stato confermato da uno studio scozzese di popolazione che ha dimostrato che 1 paziente su 100 con DMT2 trattato con SU va incontro a un episodio ipoglicemico maggiore, rispetto a 1/2000 di quelli trattati con metformina e a 1/10 di quelli trattati con insulina (12).

Aumento di peso

Le SU determinano un incremento ponderale paragonabile a quello delle glinidi, ma superiore a quello che si osserva con metformina o con agonisti del GLP-1 R e inferiore rispetto ai tiazolidinedioni (10). Un aumento

di peso di 4,8 kg è stato riscontrato con glimepiride rispetto al placebo (13). L'aggiunta di sitagliptin o glipizide alla monoterapia con metformina ha mostrato che, a parità di efficacia ipoglicemizzante, l'aggiunta di sitagliptin ha una superiore tollerabilità e si associa a riduzione ponderale (-1,5 kg); viceversa, l'aggiunta di glipizide è correlata a un maggiore incremento di peso (+0,8 kg) (14). La gliclazide, anche in monoterapia, ha un effetto più marcato sull'aumento ponderale (+1,6 kg) rispetto al trattamento con vildagliptin (+0,8/-0,2) (15). Non esistono dati riguardo gli effetti delle SU sulla distribuzione del tessuto adiposo (adiposità viscerale/adiposità sottocutanea) né evidenze che indicano se l'incremento di peso si associ a un maggiore rischio cardiovascolare. Nonostante l'effetto delle SU sull'aumento ponderale sia noto da almeno 20–30 anni, non è stato ancora possibile accertarne l'impatto sulla prognosi dei pazienti con DMT2 e dunque valutarne il rapporto costi/benefici.

Sulfoniluree e persistenza dell'efficacia

Lo studio ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) ha dimostrato che in pazienti con DMT2 di recente diagnosi il trattamento iniziale con rosiglitazone assicura una persistenza del compenso glicemico superiore rispetto al trattamento con metformina e glibenclamide (16). In questo studio la terapia con SU comportava una persistenza del successo clinico per un periodo medio di 2,75 anni dall'inizio del trattamento. Il progressivo peggioramento del compenso glicemico può essere spiegato, dal punto di vista fisiopatologico, con il graduale deterioramento della funzione β-cellulare. Tale meccanismo è confermato da una analisi *post-hoc* di questo studio, che ha valutato, nell'arco di 4 anni, l'effetto dei tre trattamenti sulla funzione β-cellulare e sulla sensibilità insulinica (17).

Nonostante una generale efficacia, esiste una variabilità nella risposta individuale alle SU. Nei pazienti con buona risposta iniziale la frequenza di insuccesso della terapia è pari al 5–7% per anno (18). La variabilità della risposta alle SU è stata documentata anche nello studio ADOPT, dove l'incidenza di fallimento della monoterapia con SU (definita come glicemia a digiuno >180 mg/dL) a 5 anni era del 34% rispetto al 15% con rosiglitazone e al 21% con metformina (16). Alcuni dati suggeriscono che alcune varianti genetiche potrebbero contribuire alla variabilità individuale nella risposta alle SU (19). Studi *in vitro* hanno segnalato che l'esposizione di isole pancreatiche a dosi terapeutiche di SU comporta un aumento dei depositi di amiloide (20) e una accelerazione dell'apoptosi. Peraltro, tale effetto sarebbe stato dimostrato in colture di β-cellule per glibenclamide e glimepiride, ma non per gliclazide (21).

Sulfoniluree e rischio cardiovascolare/mortalità

Il dibattito sulla sicurezza cardiovascolare delle SU è iniziato sin dall'epoca in cui la tolbutamide è stata chiamata in causa per spiegare l'aumento di mortalità associato a eventi cardiovascolari dello studio UGPD (*University Group Diabetes Program*) (22).

I dati dello studio UKPDS, al contrario, hanno mostrato che il trattamento intensivo con insulina o SU (clorpropamide) si accompagnava, rispetto a quello standard, a un *trend* significativo di riduzione dell'infarto miocardico (11). L'analisi epidemiologica dello studio confermava una diminuzione sia della mortalità sia dell'incidenza di infarto miocardico nel gruppo trattato con SU e/o insulina (23). Analogamente, nello studio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation*), condotto su 11.140 pazienti con DMT2, il gruppo in trattamento intensivo basato sull'impiego generalizzato di gliclazide, non ha evidenziato, rispetto al trattamento standard, una riduzione significativa degli eventi macrovascolari, ma neppure un incremento della mortalità cardiovascolare (24).

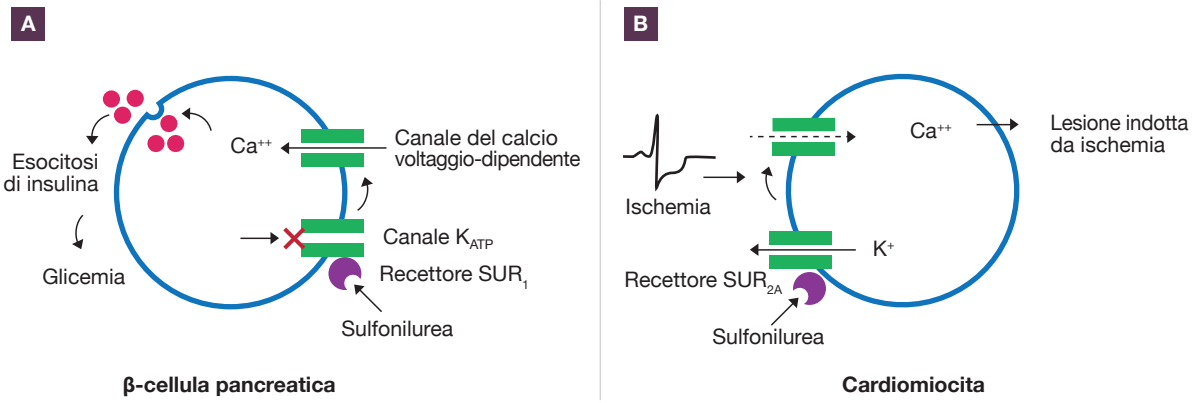
Allo stato attuale il potenziale rischio cardiovascolare delle SU rimane incerto e largamente desunto da una possibile interferenza con il precondizionamento ischemico.

È noto che questi farmaci favoriscono il rilascio di insulina in seguito al legame con la subunità SUR-1 del recettore SU localizzato a livello delle β-cellule pancreatiche (**Figura 1**) (25).

Esistono, però, altre isoforme di questo recettore espresse sul miocardiocita (subunità SUR-2A) e sulle cellule endoteliali (subunità SUR-2B). È stato ipotizzato che un legame non-selettivo delle SU alle subunità SUR-2A/SUR-2B possa influire negativamente sul precondizionamento ischemico, limitando il vantaggio di questo meccanismo di protezione che, in condizioni normali, consente al tessuto miocardico di sopravvivere a periodi di ischemia prolungata (11).

In particolare glibenclamide e glimepiride, molecole con analoga affinità per i recettori SUR-1 e SUR-2A, potrebbero esporre, quindi, a un maggiore rischio di effetti collaterali rispetto a molecole più selettive per la β-cellula come gliclazide e tolbutamide (26).

Figura 1 **Meccanismi d'azione delle sulfoniluree sulla β-cellula pancreatica (A) e sui cardiomiociti (B)**



***A**. Le sulfoniluree si legano alla sub unità SUR-1 del recettore sulla membrana delle β-cellule pancreatiche, provocando la chiusura dei canali del potassio ATP-dipendenti. Questo permette un aumento del calcio intracellulare che a sua volta determina esocitosi di insulina. **B**. L'attività dei canali del potassio ATP-dipendenti protegge il cuore durante ipossilischemia. L'ipossia causa apertura dei canali del potassio ATP-dipendenti, riducendo l'afflusso di calcio dentro la cellula e, di conseguenza, anche la contrattilità miocardica e la richiesta di ossigeno. Le sulfoniluree in grado di legarsi alla sub unità SUR-2Apossono bloccare l'apertura dei canali del potassio ATP-dipendenti e, di conseguenza, mantenere alto il fabbisogno di ossigeno, con accentuata vulnerabilità del miocardio all'insulto ischemico/ipossico. Mod. da (25)*

Tale ipotesi trova supporto nell'osservazione che l'esposizione a glibenclamide è in grado di peggiorare la disfunzione miocardica indotta da ischemia in soggetti con DMT2 (27). Una recente revisione sistematica della letteratura, che ha preso in esame i dati di 27 studi, ha evidenziato che le SU hanno caratteristiche di selettività diverse tra loro e ciò potrebbe tradursi in differenti livelli di rischio cardiovascolare (28). Secondo una recente meta-analisi l'aggiunta di SU alla terapia con metformina si assocerebbe a un aumento del 40% del rischio relativo di ospedalizzazione per malattia cardiovascolare o di decesso per cause cardiovascolari (29).

Uno studio di coorte retrospettivo, comprendente 91.000 pazienti di un *database* inglese, ha valutato il rischio di mortalità per tutte le cause in pazienti trattati con rosiglitazone, pioglitazone, sulfoniluree e con altri farmaci o loro combinazioni, rispetto ai pazienti in monoterapia con metformina, dimostrando che il profilo di rischio delle SU era più sfavorevole rispetto alla metformina per tutti gli *outcomes* analizzati (30). Uno studio di registro danese osservava che la probabilità di ricovero per infarto del miocardio era più elevata nei pazienti trattati con SU rispetto a quella dei soggetti in trattamento con metformina. Il rischio appariva particolarmente alto nei pazienti trattati con glibenclamide rispetto a quelli trattati con gliclazide (31). Un recentissimo studio di revisione della letteratura ha mostrato che le SU, rispetto alla metformina, si associano a un aumento sia della mortalità per tutte le cause e per cause cardiovascolari, sia della morbilità cardiovascolare, anche se il livello di evidenza è basso (32).

Risultati diversi sono emersi in uno studio di registro francese che in 1300 pazienti diabetici ospedalizzati per infarto miocardico ha rilevato un minore rischio di mortalità in pazienti in trattamento con SU prima dell'episodio acuto. La mortalità è stata più elevata in soggetti in trattamento con insulina o in quelli non trattati. Inoltre, tra i soggetti trattati con SU la mortalità intra-ospedaliera era minore nei pazienti che assumevano SU più selettive per la β-cellula (gliclazide o glimepiride) rispetto ai soggetti in trattamento con quelle meno selettive, come la glibenclamide (2,7 vs 7,5%) (33).

Glinidi

I dati relativi al rapporto efficacia/sicurezza delle glinidi sono molto più ridotti rispetto a quelli disponibili per le SU. Nel nostro paese l'unica glinide praticamente impiegata nel trattamento del DMT2 è la repaglinide. Questa è un derivato dell'acido carbamoil-metil benzoico non correlato con i farmaci secretagoghi della categoria delle sulfoniluree (34). È un potente secretagogo a breve durata d'azione che agisce stimolando la prima fase di secrezione insulinica attraverso la chiusura dei canali del SUR-1 potassio K_{ATP} β-cellulari, mentre la secrezione di seconda fase sarebbe meno sostenuta rispetto a quanto avviene con le SU. Tale effetto sarebbe mag-

giormente dipendente dalle concentrazioni di glucosio rispetto a quanto accade con le SU (35).

Nei pazienti con DMT2 la repaglinide determina un incremento dei livelli di insulina e riduce la glicemia proporzionalmente alla dose singola o multipla (36). Alla dose di 0,5–4 mg prima dei pasti comporta una diminuzione dell'iperglicemia postprandiale e, in misura minore, di quella a digiuno. La riduzione dei livelli di HbA_{1c} è di entità simile a quanto si osserva con le SU, cioè tra 0,5–1,1% (37). Sia in monoterapia sia in combinazione con altri ipoglicemizzanti orali è generalmente ben tollerata nei pazienti con DMT2, inclusi quelli anziani e quelli con diminuzione della funzione renale. La maggior parte degli eventi avversi è di entità lieve-moderata. La causa più comune di sospensione della terapia, oltre al mancato raggiungimento del *target* glicemico, è l'ipoglicemia. Episodi di ipoglicemia lieve o moderata si verificano nel 16% dei pazienti trattati con repaglinide, rispetto al 20% e 19% di quelli trattati con glibenclamide o glipizide (34). Altri effetti collaterali comprendono le infezioni delle basse vie respiratorie e la cefalea.

Dagli studi osservazionali non sono emerse differenze significative nei pazienti trattati con repaglinide o metformina riguardo il rischio di mortalità per tutte le cause, mortalità cardiovascolare e per l'*endpoint* composito, indipendentemente dalla presenza di un pregresso evento cardiaco (38). Anche con repaglinide si riscontra un certo incremento del peso corporeo (1–3 kg).

Inibitori dell'α-glucosidasi (acarbosio)

Messaggi chiave

- *L'acarbosio ha un'efficacia di poco inferiore a quella degli altri farmaci anti-iperglicemici. Può essere impiegato in monoterapia o in combinazione con altri farmaci ipoglicemizzanti.*
- *Presenta un buon profilo di sicurezza con minime interferenze farmacologiche.*
- *La titolazione della dose riduce il rischio di effetti collaterali (soprattutto gastrointestinali) e migliora la compliance.*
- *Il rischio di ipoglicemia è trascurabile. Il suo uso si associa a una modesta riduzione del peso (-1,8 kg).*
- *Controindicato nei pazienti con insufficienza renale o malattia infiammatoria cronica intestinale.*

L'acarbosio è entrato nell'uso clinico negli anni '90 come alternativa agli anti-iperglicemici tradizionali, metformina e sulfoniluree. L'acarbosio è un oligosaccaride derivato dal ceppo fungino *Actinoplanes*. Il meccanismo d'azione si esplica soprattutto attraverso una competizione reversibile dell'α-glucosidasi dell'orletto a spazzola intestinale e con un debole effetto sull'amilasi pancreatica. L'effetto generale è una riduzione dell'assorbimento dei monosaccaridi nel piccolo intestino. L'attività dell'α-glucosidasi presenta una variabilità individuale in relazione alla dose, aggiustata in base alla risposta clinica e agli effetti collaterali. La durata d'azione è di circa 6 ore. Risulta efficace se assunto all'inizio del pasto. Il ritardo nell'assorbimento dei carboidrati ha come conseguenza la riduzione dell'iperglicemia postprandiale e un lieve calo della glicemia a digiuno (39).

L'acarbosio trova indicazione sia nel DMT1, come terapia addizionale e integrativa del trattamento insulinico, sia nel DMT2 in monoterapia in caso di controindicazioni degli altri ipoglicemizzanti o come terapia di combinazione. In Italia il 2% dei diabetici assume acarbosio. Una metanalisi *Cochrane*, che ha valutato 41 studi per un totale di circa 8000 soggetti con DMT2, ha mostrato come l'acarbosio sia più efficace del placebo sul compenso glicemico, con una diminuzione dose-dipendente del livello di HbA_{1c} (-0,77%), un miglioramento della glicemia a digiuno (-20 mg/dL) e postprandiale (-42 mg/dL) (40).

Gli effetti benefici dell'acarbosio sugli eventi cardiovascolari sono documentati da numerose evidenze. Lo studio STOP-NIDDM (*Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) ha dimostrato in soggetti con IGT (*impaired glucose tolerance*) che il trattamento con acarbosio, rispetto al placebo, riduce del 49% il rischio di eventi cardiovascolari e in particolare il rischio di infarto del miocardio (HR=0,09; 95% IC 0,01–0,72; p=0,02) (41). In pazienti con malattia coronarica e recente diagnosi di alterata tolleranza al glucosio o diabete era associato a una minore progressione dell'aterosclerosi vascolare misurata come incremento dello spessore medio intimale carotideo, rispetto al trattamento con placebo (42, 43).

Gli effetti positivi dell'acarbosio sugli eventi cardiovascolari in pazienti con DMT2 sono stati comprovati in una recente metanalisi (44). Oltre a migliorare il compenso glicemico in pazienti con DMT2, l'acarbosio determina una discreta riduzione del peso corporeo (1,8 kg) (45), un aumento dei livelli di colesterolo HDL e una diminuzione di quelli di colesterolo LDL (46).

Effetti avversi e tollerabilità

Numerosi studi clinici e di sorveglianza hanno confermato che, rispetto ad altri farmaci anti-iperglicemici, il trattamento con acarbosio si associa a pochi eventi avversi importanti. Il trial *Precose Resolution of Optimal Titration to Enhance Current Therapies* (PROTECT), che ha seguito oltre 6000 pazienti con DMT2 nel contesto clinico reale, ha rilevato che l'acarbosio ha un eccellente profilo di sicurezza indipendentemente dall'età del paziente, dal peso, dall'etnia, dalla durata del diabete e dalla presenza o assenza di terapie concomitanti (47).

I più frequenti effetti collaterali con acarbosio sono quelli gastrointestinali, di grado lieve-moderato: flatulenza, diarrea e distensione addominale. Negli studi di fase 3 il 57–76% dei pazienti trattati con acarbosio ha riportato effetti collaterali, la maggior parte dei quali a carico del tratto gastrointestinale, rispetto al 32–37% dei pazienti che riceveva placebo (48, 49).

La maggior parte degli effetti gastrointestinali tende a ridursi con il prosieguo della terapia. In uno studio di sorveglianza a 5 anni la frequenza degli effetti avversi gastrointestinali era riferita solo dal 3,9% dei pazienti con DMT2 (48, 50).

Gli effetti gastrointestinali sono correlati con il meccanismo d'azione del farmaco. Nella maggioranza dei casi l'attività dell'α-glucosidasi è maggiore nel tratto inferiore dell'intestino tenue. Di conseguenza all'inizio del trattamento una parte di carboidrati non digeriti raggiunge il colon, favorendo la fermentazione batterica, con formazione di acidi grassi che vengono assorbiti e di prodotti gassosi che causano gli effetti collaterali. Con il prosieguo del trattamento si verifica un aumento compensatorio dell'attività enzimatica nel tratto inferiore del tenue, con riduzione degli effetti gastrointestinali (Tabella 1) (48).

Riguardo alla *compliance*, lo studio UKPDS ha dimostrato che la maggior parte dei casi di sospensione si verifica nel primo anno di terapia (52). Nel momento in cui si è raggiunta una tolleranza al farmaco la *compliance* viene mantenuta nel tempo e non sono state descritte riduzioni della persistenza dell'efficacia. Un regime di incremento del dosaggio a fasi successive, iniziando con 50 mg due volte al giorno e con aumento progressivo fino a 100 mg tre volte al giorno, risulta associato a minori effetti gastrointestinali (53). Anche la composizione del pasto può influenzare l'efficacia e la tollerabilità della terapia con acarbosio. Una dieta ricca in carboidrati complessi e povera in carboidrati semplici può rivelarsi particolarmente utile nei soggetti in trattamento con acarbosio (54).

Tabella 1 **Profilo di sicurezza dell'acarbosio dopo 5 anni di sorveglianza**

Effetti collaterali	n. casi	% della popolazione
Disturbi gastrointestinali	76	3,9
Flatulenza	68	3,5
Diarrea	13	0,7
Feci poco formate	1	0,1
Dolore addominale	4	0,2
Nausea	3	0,2
Stipsi	1	0,2
Effetti metabolici	10	0,5
Malessere generale	5	0,3

Mod. da (51)

È opportuno segnalare che alcuni *case-report* hanno descritto l'insorgenza di *pneumatosis intestinalis* cistoide in associazione all'uso di inibitori dell'α-glucosidasi. Si ipotizza che il gas prodotto dalla fermentazione luminale di carboidrati possa penetrare nella parete intestinale determinando deposizione di bolle gassose a livello della mucosa intestinale (55, 56). Pertanto, l'utilizzo di inibitori dell'α-glucosidasi è controindicato in pazienti con malattia intestinale infiammatoria. A causa del suo meccanismo d'azione, l'acarbosio non stimola la secrezione di insulina, per cui in monoterapia l'incidenza di ipoglicemia è trascurabile e sovrapponibile al placebo (52). Questo rischio aumenta solo quando l'acarbosio è usato in associazione a farmaci secretagoghi (57). Essendo scarsamente assorbibile, la biodisponibilità sistemica dell'acarbosio è <2% (58) e quindi il rischio di tossicità è molto basso. Non sono state riportate interazioni tra acarbosio e β-bloccanti, ACE-inibitori o warfarin (48). L'uso di acarbosio è risultato associato a rari casi di epatotossicità (58) e incremento degli enzimi epatici (49). L'acarbosio appare sicuro anche nei soggetti anziani, con basso rischio di ipoglicemia e assenza di rilevanti cambiamenti clinici vitali (59).

Sono scarsi i dati sull'impiego di acarbosio nei pazienti con insufficienza renale. Secondo le attuali raccomandazioni l'acarbosio non dovrebbe essere utilizzato nei pazienti con insufficienza renale. Il farmaco, inoltre, è controindicato in gravidanza, durante l'allattamento e nei soggetti con età inferiore a 18 anni (60). In conclu-

sione l'acarbosio appare una valida opzione terapeutica nel trattamento dei pazienti con DMT2. Gli effetti gastrointestinali possono essere minimizzati mediante un appropriato regime *stepwise* del dosaggio terapeutico e da una più attenta scelta della dieta.

Inibitori della dipeptidil-peptidasi-4

Messaggi chiave

- *Gli studi registrativi degli inibitori della DPP-4 (DPP-4-I) indicano un buon profilo di sicurezza.*
- *Secondo il registro Italiano AIFA questi farmaci sono responsabili di reazioni avverse gravi nell'1% dei pazienti trattati, con una frequenza dei casi di pancreatite che è inferiore a quella riportata dalla letteratura.*
- *Non si associano a incremento ponderale e non causano ipoglicemia.*
- *Sono da considerare aggiustamenti della dose in caso di insufficienza renale ed epatica.*
- *Precauzionalmente è preferibile non utilizzare questi farmaci in soggetti con storia di pancreatite acuta e/o cronica.*

I DPP-4-I attualmente disponibili in Italia sono sitagliptin, vildagliptin e saxagliptin, mentre linagliptin è approvato a livello europeo e presto sarà disponibile nel nostro Paese.

Il profilo di sicurezza dei DPP-4-I emerge dai dati delle sperimentazioni cliniche registrative e da quelli del registro AIFA.

Studi clinici registrativi

I dati relativi a 2700 pazienti trattati con sitagliptin hanno evidenziato un tasso di interruzione a causa di eventi avversi correlati al farmaco pari allo 0,8%, rispetto all'1,5% riscontrato con altri trattamenti ipoglicemizzanti. La nausea è l'evento avverso più comune, così come relativamente comuni risultano le infezioni delle alte vie respiratorie e le nasofaringiti (5% dei casi, indipendentemente dalla relazione causale con il farmaco). Sono invece eventi avversi non comuni il dolore addominale alto, la diarrea e l'iporessia (61).

I dati su vildagliptin (3748 pazienti) hanno mostrato rari casi di disfunzione epatica (compresa l'epatite), tutti regrediti con la sospensione del farmaco. Peraltro, negli studi controllati in monoterapia o in terapia di associazione, della durata fino a 24 settimane, l'incidenza dell'aumento dei livelli di transaminasi (ALT o AST ≥3 volte il limite superiore della norma) è risultata rispettivamente dello 0,2, 0,3 e 0,2% per vildagliptin 50 mg una volta al giorno, vildagliptin 50 mg due volte al giorno e per tutti gli altri farmaci di confronto (62).

Per quanto riguarda saxagliptin (4148 pazienti) è emerso che la percentuale di interruzione della terapia a causa di eventi avversi è maggiore con saxagliptin rispetto al placebo (3,3 vs 1,8%), nonostante un'incidenza globale di eventi avversi sostanzialmente sovrapponibile. Le infezioni delle vie respiratorie e del tratto urinario, la cefalea e il vomito sono stati riportati come eventi avversi comuni (63).

Per sitagliptin, primo farmaco di questa classe a essere impiegato, sono disponibili i dati di sicurezza e tollerabilità provenienti da 19 studi clinici (compresi quelli registrativi) che includono 10.246 pazienti con DMT2. I risultati di questa analisi hanno confermato come sitagliptin sia generalmente ben tollerato al dosaggio di 100 mg/die, con l'eccezione di un lieve incremento dei casi di stipsi (0,8/100 pazienti/anno). Non sono state osservate invece differenze degne di nota per quanto riguarda gli eventi di tipo infettivo (faringite, sinusite, infezioni delle alte vie respiratorie, vie urinarie) (64).

Dati di sorveglianza post-marketing

Il registro AIFA ingloba 75.349 pazienti: 41.105 trattati con sitagliptin, 19.097 trattati con vildagliptin e 21.273 trattati con exenatide. Durante un follow-up di 24 mesi circa il 9% dei pazienti trattati con sitagliptin interrompeva il trattamento, ma solo in meno dell'1% a causa di reazioni avverse al farmaco. In generale, le segnalazioni si riferiscono a eventi avversi non gravi (93% del totale), con risoluzione completa e senza postumi nella maggior parte dei casi (68,7%).

Per vildagliptin l'interruzione del trattamento ammontava all'11% dei pazienti. Anche in questo caso le reazioni avverse rendevano conto di meno dell'1% delle interruzioni. Sono stati segnalati per lo più effetti collaterali non gravi (92%), risolti completamente e senza postumi nel 60% dei casi.

Per quanto concerne le reazioni avverse gravi sono stati riportati 10 episodi di pancreatite, di cui 6 attribuiti al trattamento con exenatide e 4 al trattamento con DPP-4-I (3 episodi con sitagliptin e 1 episodio con vildagliptin). Questa frequenza è considerevolmente inferiore rispetto a quella (2%) dei dati internazionali. È stata anche confermata una bassa incidenza di episodi ipoglicemici gravi, eventi tipicamente più frequenti con ipoglicemizzanti.

I dati internazionali di sorveglianza post-marketing derivanti dall'utilizzo clinico dei DPP-4-I hanno focalizzato l'attenzione sostanzialmente su tre eventi avversi gravi: pancreatite, tumore del pancreas e tumore midollare della tiroide.

Un'analisi sugli eventi avversi associati all'impiego di sitagliptin e dell'incretino-mimetico exenatide, condotta sulla banca dati FDA (*Food and Drug Administration*) nel periodo 2004–2009, aveva segnalato un aumento del rischio di pancreatite e di neoplasia pancreatica (65, 66) rispetto agli altri 4 farmaci utilizzati come controllo. Lo studio è stato però fortemente criticato a causa della spontaneità dei dati riferiti nel registro (e quindi non controllati) e per la mancanza di una randomizzazione (67). In effetti, la correlazione tra uso di DPP-4-I e pancreatite non è stata confermata da altri studi. Va ricordato, peraltro, che il rischio di pancreatite è aumentato nella popolazione diabetica rispetto a quella generale (rispettivamente 422 casi vs 149 casi per 100.000 pazienti/anno) (68). In un'analisi retrospettiva, eseguita utilizzando un ampio *database* di un ente assicurativo americano, il rischio di pancreatite acuta in pazienti trattati con exenatide o sitagliptin risultava sovrapponibile a quello dei soggetti in terapia con farmaci come metformina o glibenclamide (69). Questi dati sono stati confermati da una recente revisione della letteratura che, analizzando 19 studi clinici controllati, ha riportato un tasso di incidenza di pancreatite sovrapponibile tra sitagliptin e trattamento di controllo (0,08 vs 0,10 eventi per 100 soggetti/anno) (70).

Impiego in particolari categorie di pazienti

I DPP-4-I (sitagliptin, vildagliptin e saxagliptin) possono essere utilizzati anche in pazienti con insufficienza renale lieve, con valori di *clearance* della creatinina (CrCl) >50 mL/min, senza aggiustamento della dose. Recenti indicazioni suggeriscono la riduzione del 50% del dosaggio di saxagliptin in caso di insufficienza renale moderata o grave. Sitagliptin può essere somministrato alla dose di 50 mg in pazienti con CrCl da ≥30 a <50 mL/min, mentre con CrCl <30 mL/min o con malattia renale in stadio avanzato (ESRD) in emodialisi o dialisi peritoneale il dosaggio raccomandato è di 25 mg in monosomministrazione giornaliera.

Per vildagliptin non è richiesto nessun aggiustamento della dose nei pazienti con lieve compromissione della funzionalità renale, mentre il suo utilizzo non è raccomandato in pazienti con compromissione della funzionalità renale moderata o grave o in trattamento emodialitico. Peraltro, recenti studi hanno dimostrato come in soggetti con insufficienza renale moderata e severa l'impiego di vildagliptin alla dose di 50 mg/die non comporta né aumentato rischio di ipoglicemia né peggioramento della funzione renale (71). Non ci dovrebbero essere invece limitazioni per linagliptin, di prossima immissione in commercio anche in Italia, dal momento che solo l'1% del farmaco viene eliminato per via renale.

Nessun aggiustamento di sitagliptin è raccomandato in caso di insufficienza epatica da lieve a moderata mentre non sono disponibili studi in caso di epatopatia grave. Vildagliptin non dovrebbe essere utilizzato in pazienti con valori di transaminasi pre-trattamento che superano di 3 volte il limite superiore della norma. Per saxagliptin è consigliata cautela nei pazienti con insufficienza epatica moderata e non è raccomandato l'uso in pazienti con insufficienza epatica grave.

In conclusione, gli studi clinici registrativi di questa classe di farmaci hanno dimostrato un profilo di sicurezza e tollerabilità complessivamente favorevole, caratterizzato da una bassa incidenza di ipoglicemie e di incremento ponderale. Tuttavia è opportuno ricordare che si tratta di studi di breve durata, da 6 a 24 mesi. Dati ulteriori potrebbero essere forniti dai trial cardiovascolari attualmente in corso che coinvolgeranno oltre 50.000 pazienti con DMT2.

Agonisti dei recettori GLP-1

Messaggi chiave

- *La nausea rappresenta l'evento avverso più frequentemente associato alla terapia con gli agonisti del GLP-1 R (GLP-1 RA). Tale evento è, peraltro, di modesta intensità, transitorio, con tendenza alla progressiva riduzione.*
- *Dati retrospettivi nell'uomo non hanno confermato un incremento del rischio di pancreatite.*
- *L'aumentato rischio di carcinoma midollare della tiroide in seguito all'impiego del GLP-1 RA nel modello murino non è stato riscontrato nell'uomo.*
- *Una percentuale di pazienti trattati con GLP-1 RA sviluppa anticorpi anti-GLP-1 agonista senza conseguenze cliniche, a eccezione dei rari casi con titolo anticorpale molto alto.*

I GLP-1 RA e i DPP-4-I sono stati sviluppati per garantire consistenti livelli di GLP-1 (o analogo). Le due strategie farmacologiche determinano però concentrazioni

circolanti di GLP-1 molto diverse. Infatti, i livelli di analogo che si raggiungono con la somministrazione di GLP-1 RA sono molto più alti rispetto ai livelli di GLP-1 garantiti dalla inibizione di DPP-4, con un rapporto di 5–10:1. I livelli ottenuti con gli analoghi eccedono, quindi, quelli necessari ad assicurare un'azione farmacologica a livello pancreatico e sono responsabili dei cosiddetti effetti extra-pancreatici, inclusi alcuni effetti collaterali dei GLP-1 RA.

La nausea è l'evento avverso più frequente del trattamento con GLP-1 RA e consegue al rallentamento dello svuotamento gastrico. Tale effetto è generalmente di modesta entità, transitorio e diminuisce nel giro di 4–6 settimane. Negli studi LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*), che hanno valutato efficacia e sicurezza di liraglutide in monoterapia o in aggiunta ad altri farmaci ipoglicemizzanti in oltre 4000 soggetti, sono stati segnalati episodi transitori di nausea nel 5–40% dei soggetti trattati e solo in una modesta percentuale dei casi la nausea (e in alcuni casi il vomito) è stata causa di interruzione del trattamento (72).

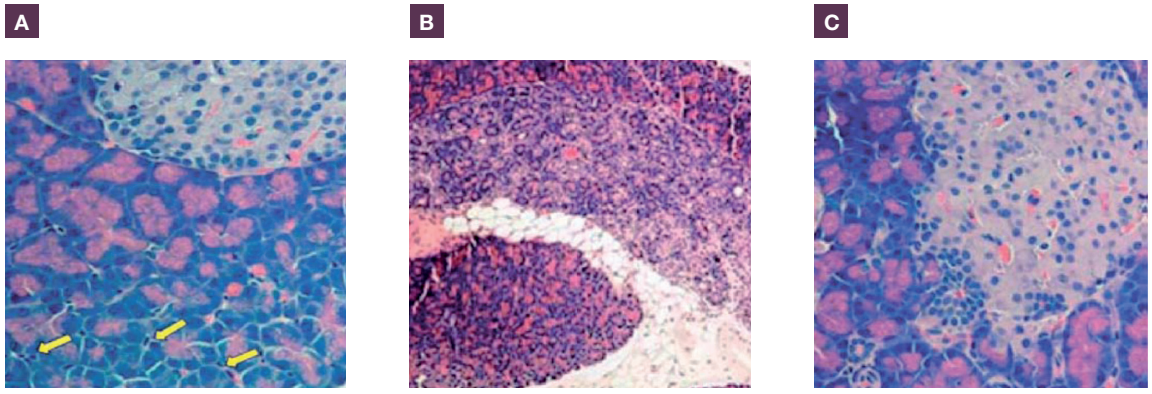
L'intensità della nausea è, con buona probabilità, correlata al picco di concentrazione dall'analogo del GLP-1. In accordo con questa interpretazione la liraglutide, caratterizzata da livelli in circolo più costanti e senza un picco particolarmente pronunciato, si associa, rispetto a exenatide, a una più rapida scomparsa dell'effetto sullo svuotamento gastrico (73). Analogamente la somministrazione settimanale della formulazione a lento rilascio di exenatide è risultata meglio tollerata rispetto a quella giornaliera (74). Oltre alla nausea, condizioni più fastidiose, ma meno frequenti, sono rappresentate da diarrea e vomito. Come è noto il trattamento con GLP-1 RA può associarsi a un certo grado di calo ponderale su cui la nausea non sembra contribuire in modo significativo (73).

Pancreatiti

I risultati degli studi pre-clinici sono contrastanti e non permettono di individuare una precisa correlazione tra attivazione del GLP-1 R e insorgenza di pancreatite acuta. In uno studio condotto su ratti non diabetici trattati con exenatide per 75 giorni è stato dimostrato come il trattamento fosse associato a un aumento della lipasemia, a una maggiore flogosi acinare pancreatica e picnosi delle cellule acinari, senza alterazioni delle isole del Langerhans, cioè meccanismi potenziali per lo sviluppo di pancreatite acuta (**Figura 2**) (75).

Al contrario, altri studi che hanno valutato l'effetto della somministrazione di GLP-1, exenatide o liraglutide, prima e dopo induzione di pancreatite in modelli murini, non hanno evidenziato un particolare aumento della gravità del processo di autodigestione. Il trattamento per 7 giorni con exenatide in topi non diabetici non ha dimostrato uno stimolo della proliferazione pancreatica e della massa pancreatica; di contro, si osservava un incremento della espressione di molecole ad attività antinfiammatoria (76). Infine, il trattamento con exenatide non modificava il recupero funzionale del pancreas dopo induzione sperimentale di pancreatite.

Figura 2 **Effetti istologici del trattamento con exenatide**



***A**. Ratti trattati con exenatide: le frecce indicano distruzione della struttura acinare e nuclei picnotici. Non si osservano lesioni a livello delle isole del Langerhans. **B**. Ratti trattati con exenatide: grave distruzione della struttura acinare e fibrosi. **C**. Ratti di controllo: non si osservano lesioni a livello della struttura acinare e delle isole del Langerhans. Mod. da (75)*

È opportuno sottolineare come gli studi pre-clinici rappresentino modelli imperfetti di difficile trasposizione in ambito clinico. Questi studi, infatti, impiegano in genere roditori sani, esposti al farmaco per brevi periodi, senza concomitanti fattori di rischio quali obesità, dislipidemia, etilismo e calcolosi biliare (77, 78). È bene ricordare che i pazienti con DMT2 sono una popolazione a rischio di pancreatite (77, 78), rischio che è 2,8 volte maggiore rispetto a quello della popolazione generale (68).

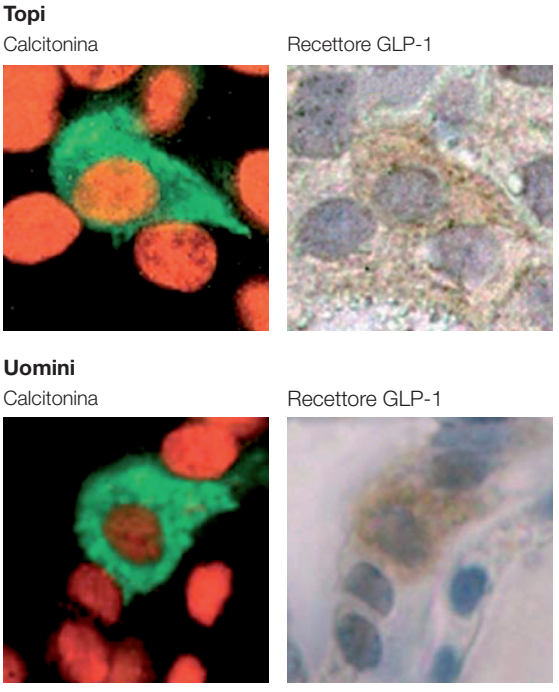
Come già ricordato nella precedente sezione dedicata ai DPP-4-I, i dati desunti da un vasto *database* assicurativo (*Ingenix, United Health, US*) registrati nel periodo 2005–2009 non hanno dimostrato un'associazione tra casi di pancreatite acuta e terapia con GLP-1 RA. Il rischio di pancreatite nei pazienti in terapia con exenatide e sitagliptin era sostanzialmente sovrapponibile a quello dei soggetti trattati con metformina o glibenclamide (exenatide, RR 1,0; 95% IC 0,6–1,7; sitagliptin, RR 1,0; 95% IC 0,5–2,0) (69). Questi dati hanno trovato conferma in un altro studio retrospettivo di coorte che ha evidenziato come il rischio di pancreatite acuta fosse simile nei soggetti con DMT2 in trattamento con exenatide rispetto ai soggetti in trattamento con altri farmaci ipoglicemizzanti (HR 0,9; 95% IC 0,6–1,5) (79). In base al già citato registro AIFA l'incidenza di pancreatite tra i soggetti in terapia con exenatide era pari a 0,28 casi di pancreatite per mille pazienti trattati.

È possibile concludere che, nonostante sia cresciuto il numero di casi pubblicati di una possibile associazione tra pancreatite e GLP-1 RA, i dati attualmente disponibili non sembrano sostenere un solido legame epidemiologico o meccanicistico tra terapia con GLP-1 RA e sviluppo di questa temibile patologia. I dati estrapolati dai *database* FDA o amministrativi non possono, infatti, essere utilizzati per valutare la reale incidenza di pancreatite, dato che la segnalazione spontaneistica genera sia la possibilità di segnalazioni sproporzionate da parte degli stessi pazienti sia la concomitante mancata segnalazione di eventuali comorbidità e/o di fattori confondenti (durata di esposizione al farmaco, *compliance*, concomitante assunzione di altri farmaci, ecc.) (80). Studi a lungo termine e con un'adeguata numerosità del campione potranno meglio evidenziare l'esistenza di un'associazione tra trattamento con GLP-1 RA e pancreatite acuta.

Carcinoma midollare della tiroide

Studi pre-clinici nell'animale hanno segnalato che il trattamento con liraglutide può comportare un aumento dose-dipendente di iperplasia delle cellule C della tiroide, con un'incidenza del 54% nei ratti e del 38% nei topi (81). I ratti trattati per due anni con liraglutide mostravano anche una maggiore incidenza di adenoma e carcinoma a cellule C, mentre i topi trattati con liraglutide presentavano solo un incremento dell'incidenza di adenoma con solo due casi di carcinoma in femmine esposte a una dose giornaliera di farmaco 36 volte superiore rispetto a quella terapeutica. In contrasto con i dati sui roditori, il trattamento di primati (scimmie) con liraglutide non determinava alcuna proliferazione delle cellule C della tiroide (82). Studi funzionali hanno dimostrato che exenatide e liraglutide stimolano il rilascio di calcitonina in linee cellulari C di ratto, ma non in linee cellulari C umane. Nei primati il trattamento cronico con liraglutide non aumenta i livelli di calcitonina (79). Da questi studi si può desumere l'esistenza di importanti differenze specie-specifiche sull'espressione del GLP-1 R e sulla sua azione a livello delle cellule C della tiroide. I roditori, ad esempio, presentano un numero di GLP-1 R molto più elevato rispetto alle cellule C tiroidee umane (Figura 3).

Figura 3 **Tessuto tiroideo murino e umano**



Il recettore GLP-1 si localizza sulle cellule C della tiroide nella specie murina, ma non è rilevabile in cellule C della tiroide umana. Mod. da (83)

A ulteriore rassicurazione, il monitoraggio dei livelli di calcitonina operato in tutti i pazienti (oltre 5000) del programma di sviluppo clinico di liraglutide non ha rilevato aumenti significativi dei valori di calcitonina nei soggetti trattati con liraglutide rispetto a quelli trattati con comparatori attivi (83, 84).

Un recente studio condotto con metodiche semiquantitative di immuno-istochimica ha evidenziato la presenza di GLP-1 R in cellule di carcinoma midollare della tiroide, senza peraltro riscontrare alcuna correlazione con le dimensioni della neoplasia o con i livelli di calcitonina (85). La FDA ha ritenuto che l'incremento di incidenza del carcinoma midollare della tiroide nei roditori, osservato solo per livelli di esposizione al farmaco considerevolmente più elevati rispetto a quelli utilizzati nell'uomo e in ogni caso in assenza di effetti sulla sopravvivenza globale degli animali, si traduca in un basso rischio nell'uomo. Comunque, per buona misura, la FDA ha richiesto ulteriori studi su modelli animali e l'istituzione di un registro per monitorare l'incidenza annuale di cancro midollare della tiroide nei prossimi 15 anni (86).

Al momento attuale non esistono raccomandazioni per la determinazione della calcitonina né per *screening* tiroidei. Tuttavia, a scopo precauzionale l'FDA sconsiglia l'impiego dei GLP-1 RA in soggetti con una storia personale o familiare di carcinoma midollare della tiroide o di neoplasie endocrine multiple di tipo 2 (MEN 2) (87).

Formazione di anticorpi

Come tutte le proteine anche i GLP-1 RA possono indurre risposte immunitarie che potrebbero aumentare il rischio di eventi avversi o generare tachifilassi.

Esiste una considerevole differenza nella risposta immunogena tra le varie molecole di GLP-1 RA che tende a essere più alta per quelle molecole con minore omologia di sequenza con il GLP-1 nativo. Liraglutide, con un'omologia del 97% con il GLP-1 umano, risulta meno immunogena di exenatide, caratterizzata da un'omologia di sequenza pari al 53%. Come osservato nello studio LEAD-6, la frequenza di formazione di anticorpi è minore con liraglutide (3%) rispetto a exenatide (61%) (88–90).

Il basso titolo anticorpale riscontrato con liraglutide non sembra interferire con efficacia e sicurezza del farmaco, mentre in una piccola percentuale (5%) dei soggetti con elevato titolo anticorpale anti-exenatide si è osservata una riduzione dell'efficacia (89, 91).

Metformina

Messaggi chiave

- *La terapia con metformina è in genere ben tollerata. Gli effetti collaterali rilevanti sono rari.*
- *Effetti collaterali gastrointestinali si riscontrano nel 20–30% dei pazienti, ma ne richiedono la sospensione in un ridotto numero di casi.*
- *Il rischio di ipoglicemia è trascurabile e il farmaco non determina incremento ponderale.*
- *Una diminuzione del livello di vitamina B_{12} è stata segnalata dopo il trattamento prolungato.*
- *È consigliabile la sospensione della metformina in occasione di indagini con mezzo di contrasto e durante episodi di sospetta ipossia.*
- *Il trattamento con metformina non incrementa l'incidenza di acidosi lattica; tuttavia, va impiegata con cautela in soggetti con insufficienza renale cronica (30<FG<60 mL/min) per il rischio di accumulo del farmaco.*
- *Il trattamento deve essere sospeso per valori di FG <30 mL/min.*

La metformina è una molecola di utilizzo consolidato e tuttora rappresenta il farmaco di prima scelta per il trattamento del DMT2. La metformina è comunemente ben tollerata e si caratterizza per un favorevole rapporto rischio/beneficio. Gli eventi avversi rilevanti sono rari e quelli più frequenti sono gastrointestinali. Diarrea, nausea e vomito costituiscono i principali eventi avversi del trattamento con metformina. Insorgono precocemente (in genere entro le prime 6 settimane di trattamento) e hanno una maggiore incidenza con dosaggi elevati del farmaco (92). L'uso di metformina non si associa a un aumentato rischio di acidosi lattica, a meno che non venga utilizzata in condizioni di rischio. Fatto salvo il corretto impiego, il farmaco è caratterizzato da una bassissima incidenza di eventi avversi gravi (93). Le diverse formulazioni di metformina hanno un simile profilo di rapporto efficacia e sicurezza (94), anche se una certa riduzione degli effetti collaterali sarebbe stata riportata con la formulazione a lento rilascio non disponibile in Italia.

Diversamente dagli altri farmaci antidiabetici orali, il trattamento con metformina non aumenta il rischio di ipoglicemie e di incremento ponderale. Al contrario, può favorire un certo calo di peso (10). Il trattamento cronico con metformina può indurre carenza di vitamina B_{12}.

Uno studio di *follow-up* di 4,3 anni ha dimostrato che in pazienti con DMT2 trattati con insulina l'aggiunta di metformina, rispetto al placebo, incrementava del 7% il rischio di ipovitaminosi B_{12}, effetto che tende ad aumentare con la prosecuzione della terapia. Peraltro, non esistono raccomandazioni ufficiali relativamente alla necessità di un monitoraggio dei livelli di vitamina B_{12} in corso di terapia cronica con metformina (95). La diminuzione delle concentrazioni di vitamina B_{12} non sembra clinicamente rilevante, né è stata documentata una correlazione tra ridotte concentrazioni di vitamina B_{12} e anemia. Tuttavia, una certa cautela potrebbe essere raccomandabile in pazienti diabetici anziani nei quali la carenza vitaminica potrebbe essere precipitata dalla ipo/malnutrizione (10).

L'evento avverso più temibile della metformina è rappresentato dall'acidosi lattica. La sua incidenza è di 3–9 casi per 100.000 pazienti/anno. Le evidenze scientifiche hanno dimostrato come il diabete mellito, più che l'utilizzo della metformina, sia una condizione di per sé predisponente a tale emergenza metabolica. Nonostante il tentativo di alcuni studi di valutare il rischio reale di acidosi lattica con metformina, non è stato possibile evidenziare una solida associazione, anche in ragione dell'estrema rarità di questa condizione (96, 97). Ciononostante, l'incidenza di acidosi lattica può aumentare di 5–16 volte quando la metformina viene impiegata in pazienti portatori di fattori di rischio per acidosi lattica o con specifiche controindicazioni cliniche (insufficienza renale, condizioni ipossiemiche) (98).

Una recente revisione *Cochrane* ha analizzato i dati provenienti da 347 tra studi clinici e di coorte senza riscontrare casi di acidosi lattica fatale e non in 70.490 pazienti/anno con uso di metformina rispetto a 55.451 pazienti/anno senza uso di metformina, equivalente a un limite superiore di incidenza vera di acidosi lattica per 100.000 pazienti/anno di 4,3 casi nel gruppo metformina rispetto a 5,4 casi nel gruppo non-metformina (99).

Precauzionalmente, comunque e in accordo con un recente comunicato AIFA, l'impiego di metformina dovrebbe essere evitato in presenza di condizioni ad aumentato rischio di acidosi lattica, quali patologie acute e croniche che possono causare ipossia tissutale (insufficienza respiratoria, scompenso cardiaco acuto, infarto miocardico in fase acuta, *shock*), digiuno prolungato o malnutrizione, insufficienza epatica, intossicazione acuta da alcol e alcolismo (100). Sebbene sia indicata la sospensione della metformina durante un evento acuto come l'infarto miocardico, la somministrazione del farmaco si è dimostrata vantaggiosa già a partire da una settimana dopo l'evento. Come confermato dallo studio UKPDS, la metformina diminuisce l'incidenza di infarto del miocardio e aumenta la sopravvivenza anche nei pazienti con malattie cardiovascolari (101). Questi risultati sono stati ulteriormente avvalorati da recenti evidenze che hanno dimostrato come il trattamento con metformina sia associato a ridotta morbilità cardiovascolare e mortalità totale in pazienti con DMT2 neodiagnosticato (102).

Nonostante sia noto che l'insufficienza renale rappresenti un fattore di rischio per eventi avversi con l'uso di metformina, non esiste un consenso unanime sulla definizione dei limiti di sicurezza del filtrato glomerulare (FG). L'AIFA suggerisce di limitare l'impiego di metformina nei pazienti con insufficienza renale cronica in quanto l'accumulo del farmaco potrebbe incrementare il rischio di acidosi lattica (Tabella 2) (100).

Infine, alcuni studi hanno dimostrato un effetto protettivo della metformina nei riguardi delle neoplasie

Tabella 2 **Impiego della metformina in pazienti con diabete e ridotta funzione renale**

Evitare l'uso di metformina in caso di grave insufficienza renale o disfunzione renale cronica (con FG stimato <60 mL/min/1,73 m^2; controindicazione assoluta per FG stimato <30 mL/min/1,73 m^2)(100):
• se possibile, sospendere temporaneamente il trattamento in corso di condizioni cliniche acute potenzialmente in grado di alterare la funzione renale, quali ipotensione grave, disidratazione o infezioni gravi
• sospendere il trattamento per un breve periodo (2 gg prima fino a 1 g dopo) in caso di interventi chirurgici, utilizzo di mezzi di contrasto iodati o di altra procedura che comporti rischio di insufficienza renale acuta
Una recente pubblicazione ha invece proposto un approccio meno conservativo al trattamento con metformina nei pazienti con insufficienza renale (103):
• FG ≥60 mL/min: non vi sono particolari controindicazioni e si consiglia di monitorare annualmente la funzione renale
• FG 60-45 mL/min: continuare l'uso di metformina, aumentando il monitoraggio della funzione renale ogni 3-6 mesi
• FG 45-30 mL/min: si consiglia di evitare di intraprendere terapia con metformina. Nei soggetti già in trattamento: impiegare dosaggi più bassi (riduzione del 50% o metà del dosaggio massimo) e monitoraggio attento della funzione renale ogni tre mesi
• FG <30 mL/min: la metformina non deve essere somministrata

(104). Tale effetto non sembra dipendere dall'attività ipoglicemizzante, ma potrebbe verosimilmente essere correlato con la diminuzione dei livelli plasmatici di insulina che, legandosi ai recettori *insulin-like growth factor* (IGF)-1, promuove la proliferazione delle cellule cancerogene (105).

L'azione antitumorale potrebbe essere mediata sia dall'azione indiretta attraverso riduzione di insulinemia per aumento di insulino-sensibilità, sia da un'azione diretta a livello cellulare mediante attivazione dell'AMP-chinasi che è il principale "interruttore energetico" del nostro organismo (106).

Pioglitazone

Messaggi chiave

- *Non vi sono evidenze di epatotossicità e di incremento del rischio cardiovascolare per il pioglitazone che, al contrario, ha dimostrato un effetto cardioprotettivo.*
- *L'utilizzo del pioglitazone si associa ad aumentato rischio di fratture, incremento ponderale e ritenzione di liquidi.*
- *Pioglitazone deve essere impiegato con cautela in pazienti a rischio di insufficienza cardiaca.*
- *Le segnalazioni di aumentato rischio di carcinoma della vescica nell'animale (soprattutto nel ratto maschio) e le modeste segnalazioni nell'uomo (esclusivamente nel genere maschile) sembrano essere influenzate da dosaggio e durata della terapia.*

I tiazolidinedioni (TZD) o glitazoni sono ligandi ad alta affinità per i recettori nucleari *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR)-γ.

L'attivazione di PPAR-γ da parte dei TZD determina un incremento della sensibilità insulinica periferica, epatica e adipocitaria. I TZD promuovono la differenziazione degli adipociti, con sviluppo di un maggior numero di adipociti di dimensioni ridotte, caratterizzati da maggiore insulino-sensibilità, minore liberazione di acidi grassi liberi e adipochine e aumentata produzione di adiponectina. Questi effetti, unitamente a una redistribuzione del tessuto adiposo preferenziale per la sede sottocutanea e alla riduzione del tessuto adiposo ectopico (muscolo e fegato), contribuiscono al miglioramento dell'azione insulinica (107).

A livello del muscolo scheletrico il trattamento con TZD comporta diminuzione del contenuto di lipidi, aumento della glicogeno-sintesi, miglioramento del segnale insulinico ed incremento dell'utilizzazione di glucosio insulino-dipendente. A livello epatico, con meccanismi sia diretti sia indiretti, i TZD potenziano l'effetto dell'insulina sulla soppressione della produzione epatica di glucosio, migliorano la *clearance* dell'insulina, riducono il contenuto in trigliceridi e la steatosi epatica.

Dopo una iniziale approvazione, l'agenzia regolatoria EMA (*European Medicines Agency*) ha recentemente revocato l'approvazione per il rosiglitazone alla luce di uno sfavorevole rapporto rischio/beneficio, in special modo per un aumento della probabilità di infarto e ictus. Al contrario, un certo grado di protezione cardiovascolare è stata attribuita al pioglitazone che, sulla scorta in particolare dei risultati del trial PROactive, sembrerebbe comportare una riduzione del rischio di mortalità, di infarto del miocardio e di ictus in diverse popolazioni di pazienti diabetici (108, 109). A fronte di questo possibile effetto di protezione cardiovascolare altri elementi devono però essere presi in debita considerazione.

Epatotossicità

Nonostante l'iniziale epatotossicità dimostrata dal capostipite di questa classe di farmaci, il troglitazone, il pioglitazone non pare associarsi a sofferenza epatica e pertanto nessun monitoraggio degli indici di funzione epatica è richiesto (110–112).

Scompenso cardiaco

Il pioglitazone aumenta il rischio di scompenso cardiaco grave senza, peraltro, incrementarne la mortalità (108). L'aumento del rischio di scompenso cardiaco sarebbe correlato a un effetto sodio-ritentivo (113), a incremento dell'attività nervosa simpatica (114) e a maggiore permeabilità endoteliale con aumento dei fluidi extracellulari (115). La ritenzione di liquidi si manifesta con edemi periferici nel 4–6% dei pazienti trattati con tiazolidinedioni, prevalenza che può raggiungere il 13% se il pioglitazone è usato in concomitanza con la terapia insulinica (116). Per questo motivo il farmaco dovrebbe essere impiegato con cautela nei pazienti con DMT2 a rischio di insufficienza cardiaca congestizia (117).

Perdita di massa ossea e rischio di fratture

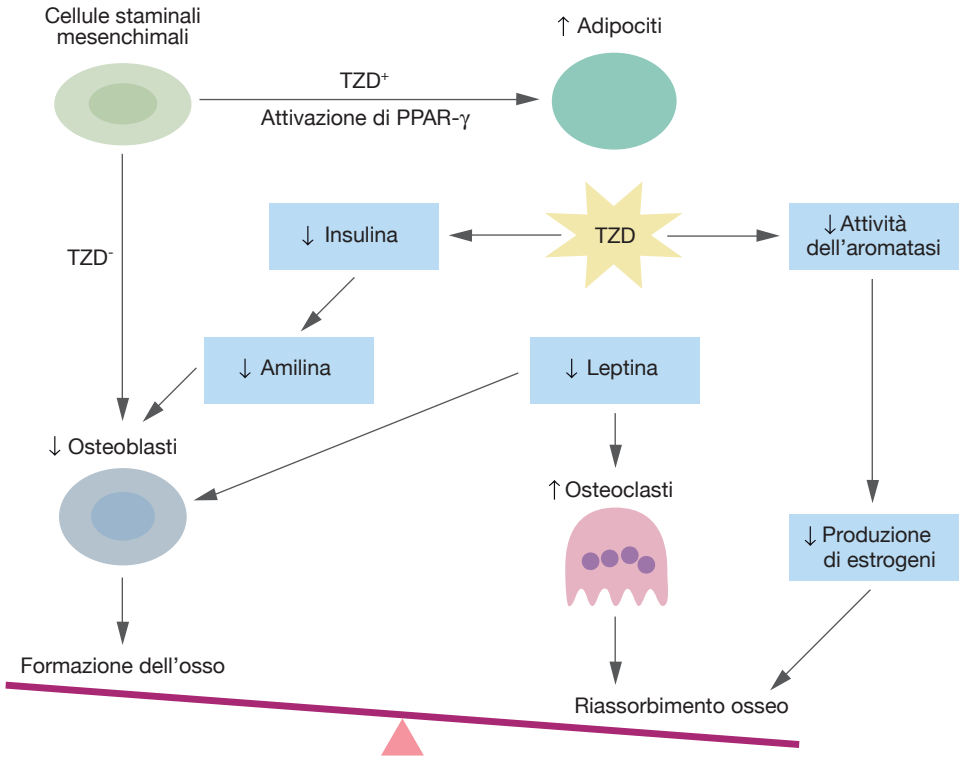
I risultati di 10 studi clinici randomizzati controllati e di due studi osservazionali hanno evidenziato come l'utilizzo a lungo termine di TZD possa raddoppiare il rischio di fratture nella donna, ma non nell'uomo dia-

betico. L'impiego di pioglitazone nelle donne comporta una significativa riduzione della densità minerale ossea a livello della colonna lombare e dell'anca (118). Tale effetto è stato imputato all'azione dei glitazoni sull'osteoblastogenesi con una differenziazione preferenziale delle cellule staminali mesenchimali verso lo sviluppo di adipociti (119) attraverso una serie di meccanismi riassunti in Figura 4.

Cancro della vescica

Una recente indagine epidemiologica condotta dall'Agenzia Francese del Farmaco ha segnalato un certo grado di aumento del cancro della vescica tra i pazienti diabetici trattati con pioglitazone. Questa osservazione fa *pendant* con alcuni risultati di studi pre-clinici. Nei ratti, sia maschi sia femmine, si sono riscontrati una maggiore incidenza di ipertrofia epiteliale della vescica e un incremento dell'incidenza di tumori della vescica nei ratti maschi dopo due anni di trattamento con pioglitazone a un dosaggio superiore ai 4 mg/kg/die (paragonabile alla dose terapeutica massima nell'uomo). Questa suscettibiltà del ratto maschio al cancro della vescica era stata attribuita a un'accelerata precipitazione di cristalli di pioglitazone nelle urine, cristalli che, per la particolare conformazione anatomica della vescica nel roditore, tendevano a depositarsi a livello dell'epitelio vescicale, con infiammazione cronica e stimolo neoplastico (121). L'incidenza di cancro della vescica è praticamente nulla in ratti non trattati con pioglitazone, mentre era del 13,4% negli animali trattati con pioglitazone in assenza di acidificazione delle urine, per ridursi al 2,5% con l'acidificazione delle urine (per prevenire la precipitazione dei cristalli) (122). Nell'uomo uno studio di coorte ha dimostrato come in pazienti diabetici l'utilizzo di pioglitazone a breve temine non si associ ad aumentata incidenza di cancro alla vescica, mentre l'impiego del farmaco per più di due anni sembra essere debolmente associato all'incremento del rischio (123). Sulla base di questi risultati, l'EMA ha precauzionalmente suggerito le seguenti strategie per ridurre il

Figura 4 **Meccanismi implicati nell'effetto dei tiazolidinedioni su densità minerale ossea e osteoporosi**



Mod. da (120)

rischio di cancro alla vescica (124):
- informare i pazienti dell'aumentato rischio di cancro alla vescica;
- definire gli obiettivi di efficacia e impostare un intervallo di tempo per raggiungerli e mantenerli;
- interrompere il trattamento con pioglitazone qualora tali obiettivi non siano conseguiti;
- limitare l'utilizzo del pioglitazone nei soggetti anziani;
- attuare un *follow-up* ogni 3–6 mesi;
- iniziare con dosi basse e intensificare la terapia solo se non vengono raggiunti gli obiettivi.

Insulina e analoghi dell'insulina

Messaggi chiave
- *L'ipoglicemia è la più frequente reazione avversa associata alla terapia con insulina.*
- *Con le attuali insuline e con gli analoghi gli anticorpi anti-insulina non hanno particolare effetto clinico. Sono riportati rari casi di anafilassi con insulina NPH.*
- *L'insulina può promuovere la crescita neoplastica sia per le elevate concentrazioni presenti (iperinsulinemia), sia per effetto di una maggiore risposta mitogena della cellula neoplastica. Potrebbe, quindi, favorire la progressione di neoplasie già esistenti.*
- *Nei pazienti diabetici le evidenze epidemiologiche sono solide per quanto riguarda il rapporto diabete/cancro, ma non sono certe per il rapporto insulina/cancro.*
- *Le evidenze attuali dimostrano che nell'ambito della strategia mirata al buon controllo del diabete la terapia insulinica non deve essere interrotta perché il rischio di cancro è comunque inferiore a quello delle complicanze cardiovascolari.*

L'insulina, ormone principe della omeostasi glucidica, ha possibili effetti collaterali legati a un dosaggio terapeutico non corretto (eventi metabolici) o alla cronica esposizione a concentrazioni soprafisiologiche dell'ormone (rischio mitogeno). Le manipolazioni farmacologiche dell'ormone e la possibile immunogenicità hanno modesto rilievo clinico.

Eventi avversi metabolici

L'ipoglicemia è un evento avverso grave e frequente, comunemente correlato a errori della dose, dei tempi e/o delle modalità di somministrazione.
L'incidenza dell'ipoglicemia può variare in funzione della tipologia dei pazienti e del periodo considerato. Pertanto non sono disponibili dati epidemiologici affidabili e la maggior parte di questi è riferibile a trial clinici. Il rischio di ipoglicemia è in ogni caso più elevato qualora si persegua un controllo glicemico ottimale in specifiche categorie di soggetti particolarmente a rischio, come nel caso di pazienti anziani (fragili e/o istituzionalizzati), di pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva e di pazienti (e relativi familiari) non istruiti correttamente alla gestione della terapia insulinica (125). Generalmente parlando, è stato calcolato che il rischio di eventi ipoglicemici gravi è inferiore a 4% per anno con l'impiego della sola insulina basale, per aumentare a 5,5% per anno con la terapia multi-iniettiva (126).

I dati dei grandi trial indicano che con la terapia intensiva del diabete il rischio di ipoglicemia grave è doppio rispetto a quello della terapia standard (127). Il rischio di ipoglicemia in corso di trattamento con insulina aumenta con la durata del diabete, con una storia pregressa di ipoglicemia grave, in presenza di insufficienza renale, di neuropatia e di un basso livello educativo (128). L'ipoglicemia comporta una serie di rischi, dei quali il più temuto è il precipitare di un evento cardiovascolare acuto soprattutto se coesistono altre condizioni di rischio (lunga durata di malattia, pregresso evento cardiovascolare, presenza di microangiopatia, età avanzata, ecc.) (129).

L'ipoglicemia, infine, potrebbe contribuire al noto incremento ponderale associato alla terapia insulinica attraverso un atteggiamento di "iperalimentazione difensiva" e per le sue capacità di ormone anabolizzante. Di fatto, in corso di terapia insulinica l'aumento di peso corporeo medio è di circa 2–4 kg, incremento che è maggiore con le insuline prandiali rispetto alle basali (1,86 kg; 95% IC 0,80–2,92; p=0,0006) (130) e che tende ad aumentare con il trattamento intensivo (11, 24, 131, 132).

Effetti immunologici

L'insulina umana e i suoi analoghi determinano solo raramente una risposta anticorpale senza peraltro che la presenza di questi anticorpi interferisca in modo apprezzabile sulla risposta clinica al trattamento. Le complicanze immunologiche gravi all'insulina sono quindi rare (133), fatti salvi sporadici casi di anafilassi con insulina NPH (134). Rimane dubbio se una reazione immunologica locale possa svolgere un ruolo patogenetico nella lipoatrofia (135). L'esposizione cronica del tessuto adiposo sottocutaneo a elevate concentrazioni di insulina nelle sedi di iniezione potrebbe essere sufficiente a

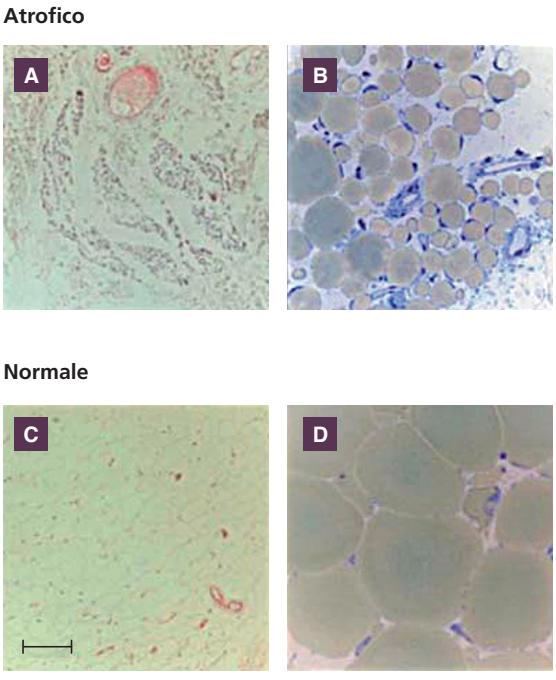
spiegare una insulino-resistenza locale, con effetto ipotrofico sugli adipociti (Figura 5) (136).

Effetti oncologici

Numerosi studi epidemiologici su ampie casistiche hanno dimostrato come la condizione diabetica si associ a un maggior rischio neoplastico e a un più alto tasso di mortalità per cancro. Il diabete può essere considerato un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di neoplasia a livello di fegato, pancreas, colon-retto, mammella, endometrio, rene, vescica. Ciò detto è difficile determinare quale delle tante condizioni che sono presenti nel diabete (obesità, durata del diabete e dell'iperglicemia, compenso metabolico, comorbidità e terapie anti-diabete, inclusa l'insulina) possano influenzare, in modo diretto e/o indiretto, il rischio neoplastico. Peraltro, da qualche anno è stata più volte segnalata una possibile associazione tra uso di insulina (e in particolare di insulina glargine) e rischio oncologico. Dopo questa iniziale segnalazione sono stati eseguiti diversi studi epidemiologici di tipo restrospettivo e i risultati sono stati pubblicati senza che si sia arrivati a una reale conferma di questa associazione tra trattamento insulinico e cancro. Un ruolo dell'iperinsulinemia è stato suggerito da studi clinici come quello condotto su 512 donne non diabetiche (e non obese) affette da tumore mammario. Quando queste pazienti venivano suddivise in quartili in base ai loro valori di insulinemia, la mortalità per cancro risultava triplicata nelle donne con le concentrazioni di insulinemia a digiuno più elevate (137).

Questi dati sono in sintonia con quanto osservato già oltre 40 anni orsono quando Legros e collaboratori hanno sperimentalmente dimostrato che la distruzione delle β-cellule con streptozotocina e la conseguente ipo-insulinemia in ratti femmina portatori di carcinoma mammario rallentava la crescita tumorale, mentre la crescita veniva accelerata con la somministrazione di insulina esogena (138).

Figura 5 **Il tessuto adiposo a livello delle aree di lipoatrofia è caratterizzato da adipociti di dimensioni significativamente ridotte**



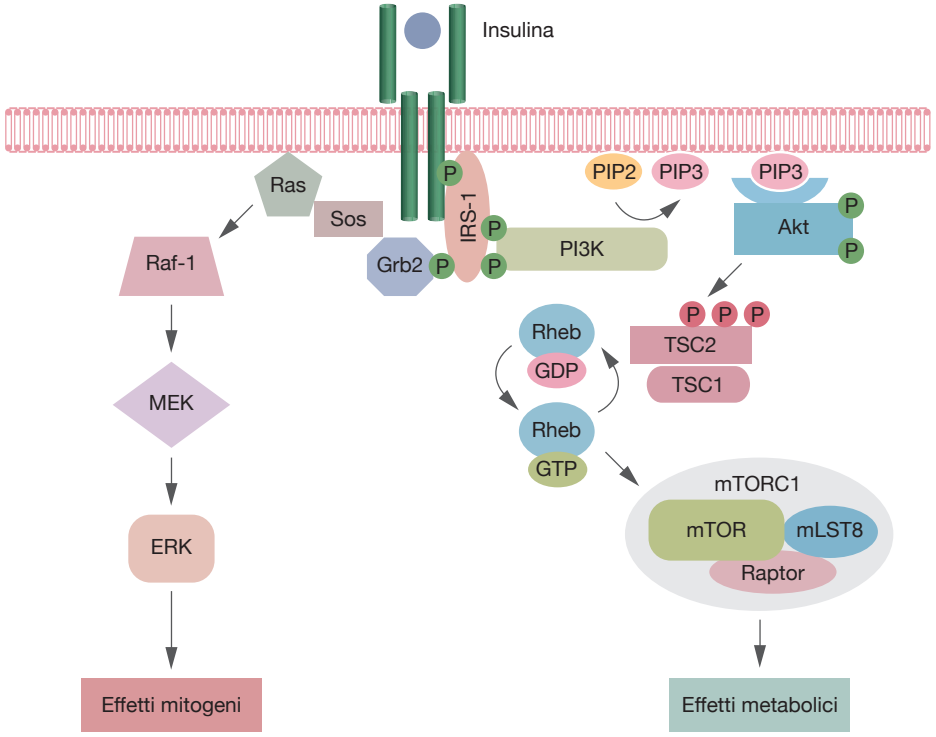
Scale di misura: A, C: ⊢⊣ 80,9 μm; B, D: ⊢⊣ 36,5 μm. Mod. da (136)

Effetti mitogeni in vitro *dell'insulina e dei suoi analoghi*

L'insulina e i suoi analoghi, oltre a noti effetti metabolici, esercitano anche effetti mitogeni attraverso l'attivazione della via ERK. La condizione di insulino-resistenza è caratterizzata da un difetto della attivazione della via metabolica PI3K-Akt, mentre relativamente indenne rimane quella mitogena. Pertanto, in condizioni di iperinsulinemia compensatoria da insulino-resistenza o da terapia insulinica esogena la via MAPK-ERK viene maggiormente attivata rispetto alla via metabolica, con più marcato stimolo mitogeno (Figura 6).

Tale effetto mitogeno dell'insulina diviene ancor più evidente nelle cellule tumorali, nelle quali è spesso aumentata l'espressione dell'isoforma A del recettore dell'insulina (IR-A, isoforma tipicamente espressa nell'età fetale e recettore ad alta affinità di IGF-2 oltre che di insulina). Questa isoforma possiede prevalentemente un effetto mitogeno. Il recettore insulinico è iperespresso in molti tumori (mammari, tiroidei, del polmone e del colon), creando le premesse per una maggiore risposta proliferativa in condizioni di iperinsulinemia (139, 140). Alcuni studi *in vitro*, eseguiti su linee cellulari tumorali, indicano un effetto mitogeno maggiore degli analoghi dell'insulina ad azione prolungata. Lo studio di fibroblasti embrionali murini privati del recettore IGF-1 e transfettati con il cDNA dell'IR-A o dell'IR-B ha dimostrato che l'effetto mitogeno di glargine e detemir è maggiore di quello dell'insulina e dei suoi analoghi rapidi, probabilmente per stimolazione più prolungata del recettore dell'insulina, con maggiore attivazione post-recettoriale della via mitogena (MAPK-ERK) rispetto

Figura 6 **Insulina: vie di trasduzione post-recettoriale del segnale insulinico**



a quella metabolica (PI3K-Akt) (141). L'insulina quindi, in base ai dati *in vitro* e nell'animale da esperimento, deve essere considerata un fattore di crescita che potrebbe esercitare un effetto mitogeno in generale e più accentuato sulle cellule tumorali. L'evidenza che l'insulina possegga anche effetto mutageno (induzione della trasformazione maligna) è invece molto debole.

Possibili ricadute cliniche degli effetti mitogeni dell'iperinsulinemia

La carcinogenesi è un processo lungo che può richiedere 10–15 anni di esposizione a un carcinogeno prima di determinare l'insorgenza di tumori solidi dell'adulto. Talvolta, però, il cancro viene diagnosticato a breve distanza dall'esordio del diabete o dall'inizio del trattamento con insulina. In una siffatta situazione l'insulina potrebbe svolgere un effetto sulla progressione tumorale (per promozione della crescita di un tumore già esistente allo stadio pre-clinico mediante la stimolazione del recettore insulinico iperespresso) nelle cellule neoplastiche. Tra l'altro, il cancro che compare poco dopo la diagnosi di diabete potrebbe essere stato favorito da un effetto prolungato, ma silente, della cronica iperinsulinemia che caratterizza le condizioni di obesità e di pre-diabete (*impaired fasting glucose* - IFG, IGT).

Al contrario, il tempo breve rende improbabile che la neoplasia sia il risultato di un effetto mutageno o carcinogenico dell'insulina.

Ai fini della nostra discussione è però rilevante valutare se la cronica iperinsulinemia indotta dalla terapia insulinica esogena e se l'impiego di particolari analoghi dell'insulina possano associarsi a un aumentato rischio neoplastico (o a una particolare accelerazione della crescita tumorale). Le evidenze scientifiche fornite dagli studi clinici sul rapporto tra cancro e trattamento con insulina e i suoi analoghi (in particolare glargine) rimangono contraddittorie e di dubbio significato. Si tratta, per lo più, di studi osservazionali retrospettivi che esaminano casistiche molto eterogenee dove il rapporto cancro/trattamento del diabete non rappresentava l'obiettivo specifico dello studio. L'analisi dei fattori confondenti (obesità, controllo glicemico, fattori di rischio neoplastico specifici come fumo, alcol e altro ancora) non sempre è stata condotta in modo adeguato. Questi studi spesso non

sono esenti da quelle che sono note come le trappole epidemiologiche, come ad esempio i confondenti introdotti dall'indicazione a un certo tipo di intervento terapeutico (ad es. nel paziente con diabete più grave è più comune somministrare una terapia insulinica), la valutazione accurata della durata dell'esposizione all'agente cancerogeno (il che richiede lunghi periodi di osservazione con parallelo aumento dei fattori di interferenza) e l'intensità con la quale si ricerca l'evento di interesse. Un contributo alla discussione è stato recentemente fornito dai risultati dello studio *Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention* (ORIGIN), nel quale sono stati randomizzati più di 12.500 soggetti a rischio di diabete o con DMT2 relativamente di breve durata in trattamento con insulina glargine o con terapia standard senza insulina per un periodo mediano di 6,2 anni. Gli Autori concludono che non vi sono differenze tra questi due gruppi né riguardo gli esiti cardiovascolari né tantomeno lo sviluppo di cancro (142). Anche questo studio, tuttavia, non è esente da incongruenze e punti deboli (143).

In conclusione, si può affermare che la condizione di iperinsulinemia che caratterizza diabete e obesità (iperinsulinemia endogena) o che deriva dal trattamento con insulina e suoi analoghi (iperinsulinemia esogena) deve essere considerata, di fatto, come fattore di rischio oncologico generale dovuto alle caratteristiche biologiche dell'ormone (di fatto un fattore di crescita). Non sono peraltro disponibili evidenze cliniche certe per sostenere che l'aumentata incidenza di cancro nei diabetici possa essere imputata alla terapia insulinica e, in particolare, all'uso di analoghi dell'insulina.

In ogni caso il diabetologo dovrebbe sempre ricordare che un sano stile di vita (con controllo del peso corporeo, attenzione alimentare, regolare attività fisica), oltre a prevenire il diabete o a migliorarne il controllo, contribuisce ad aumentare la sensibilità all'insulina e, quindi, a ridurre i livelli circolanti di essa. Analogamente il medico deve rammentare che i pazienti diabetici scompensati presentano un incremento del rischio di complicanze (cardiovascolari e metaboliche) e di morte. Un soggetto diabetico di 50 anni, senza vasculopatia all'arruolamento, ha in media un'aspettativa di vita inferiore di 6 anni rispetto al controllo non diabetico (144). La causa principale di morte (RR=2,32) è la patologia cardiovascolare. La patologia oncologica ha, quindi, un impatto minore e pertanto non è consigliabile sospendere o ridurre la terapia insulinica necessaria per un buon compenso metabolico con l'obiettivo di diminuire un possibile rischio oncologico.

Raccomandazioni delle linee guida sulla sicurezza dei farmaci anti-iperglicemici

Messaggi chiave

- *Metformina: l'acidosi lattica è un evento raro, ma potenzialmente fatale; le varie linee guida suggeriscono di evitare la somministrazione di metformina per valori di* glomerular filtration rate *(GFR) <30 mL/min.*
- *Sulfoniluree: le linee guida confermano che l'ipoglicemia e l'incremento ponderale (circa 2 kg) sono i principali effetti collaterali del trattamento con sulfoniluree. La maggior parte delle linee guida, ad eccezione di quelle AACE, propone di differenziare gli effetti collaterali in funzione delle varie molecole della classe.*
- *Pioglitazone: l'incremento ponderale, dovuto anche ad aumentata ritenzione idrica, è il maggiore effetto collaterale del pioglitazone. Per tali motivi nei pazienti con vasculopatia agli arti inferiori, sia arteriosa sia venosa, dovrebbe essere impiegato con cautela. In associazione con altri farmaci ipoglicemizzanti sono segnalate ipoglicemia, insufficienza cardiaca, fratture, anemia.*
- *Acarbosio: i principali effetti collaterali sono di tipo gastrointestinale; è invece trascurabile il rischio di ipoglicemia e raro quello di colestasi. Alcune linee guida raccomandano cautela nelle patologie infiammatorie intestinali, nell'insufficienza renale con FG <30 mL/min e nell'epatopatia grave.*
- *DPP-4-I: il rischio di eventi avversi è raro. In caso di insufficienza renale grave è opportuno evitare l'impiego di vildagliptin, mentre saxagliptin e sitagliptin posseggono un'indicazione in tali condizioni, con opportune riduzioni della dose. Vildagliptin non deve essere utilizzato in pazienti con compromissione della funzionalità epatica, compresi quelli che prima del trattamento hanno valori di transaminasi >3x il limite superiore della norma.*
- *GLP-1 RA: l'impiego di GLP-1 RA determina essenzialmente effetti collaterali gastrointestinali, soprattutto nelle prime settimane di trattamento. Sono controindicati nel caso di grave insufficienza renale cronica (GFR <30 mL/min). Secondo le linee guida AACE la liraglutide è controindicata in caso di storia personale o familiare di carcinoma midollare della tiroide e nei pazienti con MEN 2.*
- *Insulina: l'ipoglicemia e l'incremento ponderale sono i principali effetti collaterali del trattamento con insulina. Alcuni effetti collaterali sono potenziati se impiegata in combinazione con altri farmaci anti-iperglicemici.*

Al termine di questa disamina è apparso opportuno riassumere le posizioni ufficiali, dettate nelle linee guida, *position statement* e Raccomandazioni, sul problema della sicurezza dei farmaci anti-iperglicemici. A tal fine sono stati raccolti e valutati esclusivamente i documenti redatti o validati da Società Scientifiche e basati sulla *evidence based medicine*.

Le linee guida disponibili hanno preso in considerazione non solo i possibili effetti collaterali delle varie classi di farmaci, ma anche specifiche categorie di pazienti (in età geriatrica, pediatrica, gravidanza) e gli eventuali effetti collaterali provocati dall'associazione di più farmaci.

In generale, le varie linee guida e raccomandazioni si basano sulle evidenze della letteratura, anche se è possibile un certo ritardo nell'aggiornamento delle informazioni, soprattutto in riferimento all'introduzione di nuovi farmaci. Analogamente, esiste un costante ritardo tra l'approvazione di indicazioni da parte di EMA e il relativo recepimento da parte di AIFA.

L'analisi dei diversi documenti guida dimostra una sostanziale concordanza di raccomandazioni (104, 145–147). Secondo gli Standard di Cura SID/AMD il farmaco di prima scelta per il trattamento dei pazienti con DMT2 è la metformina. In caso di intolleranza o controindicazioni la metformina può essere sostituita da altri farmaci anti-iperglicemici. L'aggiunta di altri farmaci alla metformina si rende necessaria in caso di mancato raggiungimento del *target* terapeutico. Sulla base del rapporto rischio/beneficio dei vari farmaci per il trattamento del DMT2 si può affermare quanto segue:

- il rischio di ipoglicemia è moderato con l'impiego di sulfoniluree, lieve con glinidi, varia da moderato a grave con insulina. Nel DMT1 il rischio di ipoglicemia si riduce di tre volte con l'infusione continua di insulina sottocutanea rispetto al trattamento multiiniettivo. Altri farmaci come metformina, DPP-4-I, GLP-1 RA, glitazoni e acarbosio non hanno alcuna conseguenza su tale effetto collaterale (145, 146);
- il rischio di sintomi gastrointestinali è moderato con l'impiego di metformina, GLP-1 RA e acarbosio. Risultano essere neutri, invece, DPP-4-I, sulfoniluree, glinidi, glitazoni e insulina (104, 146);
- per quanto riguarda i rischi nei pazienti con insufficienza renale, ad esempio di ipoglicemia, GLP-1 RA, sulfoniluree e insulina hanno un rischio moderato, mentre i glitazoni hanno un rischio lieve. La metformina addirittura è controindicata nell'insufficienza renale in stadio 4–5 per il rischio di acidosi lattica. L'impiego dei DPP-4-I necessita invece di una riduzione della dose. Glinidi e acarbosio sono neutri (146);
- per quanto riguarda i rischi nei pazienti con insufficienza epatica o con altri fattori predisponenti all'acidosi lattica, sulfoniluree, glinidi e glitazoni sono da considerare a rischio moderato, la metformina a rischio grave. Sono neutri DPP-4-I, GLP-1 RA, acarbosio e insulina (146);
- il rischio di scompenso cardiaco/edema è moderato con sulfoniluree e insulina, lieve-moderato con glitazoni, che sono controindicati in caso di scompenso cardiaco in classe *New York Heart Association* (NYHA) 3 e 4 così come la metformina. Sono invece neutri DPP-4-I, GLP-1 RA, glinidi e acarbosio (146, 147);
- per quanto concerne l'incremento ponderale, i glitazoni hanno rischio moderato e l'insulina lieve-moderato; glinidi e sulfoniluree sono invece a rischio lieve. In caso di trattamento intensivo il rischio di aumento di peso è maggiore (fino a 3–4 kg). Al contrario, metformina e GLP-1 RA hanno addirittura effetti vantaggiosi sul peso corporeo; DPP-4-I e acarbosio hanno effetto neutro sull'incremento ponderale (145, 146);
- per quanto riguarda il rischio di fratture (non da osteoporosi) i glitazoni hanno un rischio moderato; sono invece neutri metformina, DPP-4-I, GLP-1 RA, sulfoniluree, glinidi, acarbosio e insulina (146);
- per quel che concerne le eventuali interazioni con altri farmaci, il rischio è moderato per sulfoniluree e glinidi; sono neutri metformina, DPP-4-I, GLP-1 RA, glitazoni, acarbosio e insulina (146).

Microinfusori per insulina: indicazioni e controindicazioni

Le linee guida propongono di suddividere in tre classi i pazienti idonei alla terapia con microinfusori per insulina, in funzione delle loro caratteristiche cliniche (145, 148, 149):

- classe 1: pazienti affetti da DMT2 con compenso glicemico inadeguato nonostante il massimo numero di iniezioni multiple giornaliere, soprattutto se presentano elevata frequenza di ipoglicemie gravi o asintomatiche e/o di iperglicemie, fenomeno alba; oppure se appartengono a categorie speciali di soggetti (preconcepimento, gravidanza, infanzia, adolescenti, atleti);
- classe 2: pazienti con DMT1 sottoposti a un trattamento convenzionale ottimizzato di insulina (*basal-bolus*, terapia multi-iniettiva - MDI) con scarsa attenzione al compenso glicemico e che, dopo attenta valutazione, ritengono che il microinfusore possa essere vantaggioso o più consono al proprio stile di vita;
- classe 3: pazienti selezionati con DMT2 con una o più

delle seguenti caratteristiche: C-peptide positivo ma compenso glicemico subottimale, fenomeno alba, inadeguato stile di vita, insulino-resistenza grave, candidati a insulina regolare più concentrata (U-500) in infusione continua sottocutanea, pazienti selezionati con altri tipi di diabete (ad es. post-pancreasectomia).

Secondo le raccomandazioni delle linee guida non sono idonei alla terapia con microinfusore per insulina:

- pazienti non in grado di o non disposti a seguire un trattamento con iniezioni multiple di insulina (≥3–4 al giorno), a effettuare controlli frequenti della glicemia (≥4–6 al giorno), a praticare il conteggio dei carboidrati;
- pazienti non motivati a raggiungere un compenso glicemico più stretto e/o con storia di non aderenza ai protocolli di iniezioni di insulina;
- pazienti con storia di serie condizioni psicologiche o psichiatriche (ad es. psicosi, ansia grave o depressione);
- pazienti nei quali il microinfusore può interferire con lo stile di vita (ad es. sport da contatto, attività sessuale);
- pazienti con aspettative non realistiche riguardo alla terapia con microinfusore (ad es. credono che il microinfusore esoneri il paziente dalla responsabilità di gestione della malattia).

Condizioni particolari: infanzia e adolescenza

Nel DMT1 è raccomandato l'utilizzo dell'infusione continua di insulina sottocutanea come opzione terapeutica in adulti e bambini di età <12 anni con frequenti episodi di ipoglicemia o compenso glicemico inadeguato (HbA_{1c} >8,5%) (145, 146, 149, 150).

Condizioni particolari: anziani

Nei soggetti anziani in trattamento con metformina è indispensabile monitorare la GFR almeno una volta all'anno. La sospensione del farmaco è necessaria per valori di GFR <30 mL/min. In tali pazienti, più fragili, le linee guida suggeriscono di evitare il trattamento con clorpropamide e glibenclamide, che espongono a un maggiore rischio di ipoglicemia, con gravi conseguenze. È inoltre opportuno fare attenzione al deficit cognitivo in caso di farmaci insulino-secretagoghi (sulfoniluree, glinidi) o di insulina a causa dell'aumentato rischio di ipoglicemia provocato dalla doppia assunzione del farmaco (145, 146, 151).

Condizioni particolari: gravidanza

In gravidanza le linee guida consigliano di preferire il trattamento insulinico, anche se in alternativa possono essere impiegati metformina, acarbosio e glibenclamide. Durante le prime 12 settimane è comunque più opportuno utilizzare l'insulina.

Sebbene non siano stati segnalati danni in seguito al trattamento con analoghi *long-acting* dell'insulina, non sono ancora disponibili evidenze di sicurezza su larga scala e si suggerisce, pertanto, di ottenere dalla paziente un esplicito consenso al trattamento (87, 145, 146, 152).

Associazione tra farmaci

Per quanto riguarda l'eventuale associazione tra farmaci le linee guida evidenziano che (146):

- la sospensione di un farmaco ad azione iperglicemizzante (glucocorticoidi, tiazidici) espone i pazienti ad aumentato rischio di ipoglicemia;
- la combinazione di due farmaci tra sulfoniluree, glitazoni, insulina accresce il rischio di incremento ponderale e di ipoglicemia;
- l'associazione di un farmaco anti-iperglicemico con cotrimoxazolo aumenta il rischio di ipoglicemia;
- i farmaci attivi sull'isoenzima citocromo P450 2C9 (CYP2C9) potenziano o inibiscono l'effetto delle sulfoniluree, metabolizzate proprio dal CYP2C9.

Conclusioni

Gli obiettivi della terapia farmacologica del diabete sono sia la diminuzione dei sintomi associati all'iperglicemia sia la prevenzione delle complicanze croniche, dato che il controllo glicemico è in grado di ridurre il rischio di complicanze microvascolari, come retinopatia e neuropatia (11, 101, 153). Meno chiaro è il significato di uno stretto controllo glicemico nella prevenzione delle complicanze cardiovascolari (131, 132). In ogni caso, affiché il clinico e il paziente possano attuare scelte bene informate sulle opzioni più idonee al raggiungimento di un controllo glicemico ottimale, è necessario disporre di corrette informazioni non solo sull'efficacia, ma anche sulla sicurezza della terapia (23, 101, 154). La scelta della terapia farmacologica deve essere, infatti, adattata alle esigenze e caratteristiche di ciascun paziente.

Il recente *position statement* ADA/EASD enfatizza questa necessità e parla di terapia centrata sul paziente. Ovviamente la scelta del o dei farmaci deve tenere conto dell'efficacia, ma i dati disponibili evidenziano come, fatto salvo il trattamento insulinico, la maggior parte dei farmaci da soli o in combinazione riduce il livello di HbA_{1c} in maniera sostanzialmente simile (1 punto percentuale).

Le principali differenze riguardano gli effetti collaterali (rischio di ipoglicemia, effetto sul peso corporeo) e le controindicazioni (funzione renale, stato clinico del paziente, ecc.). La metformina è considerata neutra, se non esercitante un effetto di riduzione sul peso corporeo e viene comunemente considerata il farmaco con la maggior evidenza di cardioprotezione, a fronte di effetti collaterali modesti o perlomeno ben conosciuti dopo 50 anni di uso clinico. Le sulfoniluree e le glinidi sono farmaci efficaci ma limitati nella persistenza del loro effetto e associati a un maggior rischio di ipoglicemia e di aumento del peso corporeo. Gli incretinici presentano effetti neutri o di riduzione sul peso. Il ricorso al pioglitazone richiede un attento inquadramento del paziente al fine di poter bilanciare gli effetti sul peso corporeo e per evitare un impatto che potrebbe essere non favorevole sulla ritenzione di liquidi.

Una percezione di maneggevolezza e sicurezza sta prendendo sempre più piede riguardo i DPP-4-I, mentre la tollerabilità degli agonisti del recettore del GLP-1 solleva qualche perplessità, anche se è appurato l'effetto di riduzione del peso corporeo. Infine, la terapia insulinica continua a essere un'irrinunciabile opzione terapeutica per la quale conoscenza ed esperienza clinica dello specialista diabetologo seguitano a essere elementi indispensabili per garantire un sufficiente rapporto rischio/beneficio al paziente diabetico. Infine, spetta al medico diabetologo riconoscere i possibili limiti e rischi dell'interazione tra farmaci, una possibilità da non trascurare nel paziente diabetico, soprattutto tipo 2 dove la comorbidità è frequente.

In conclusione, la terapia del diabete mellito da semplice (o semplicistica che era) sta diventando sempre più complessa. Basta uno sguardo alla **Tabella 3** per apprezzare come lo strumentario farmacologico sia cresciuto in modo incredibile rispetto ai tempi in cui sulfoniluree, metformina e storiche preparazioni di insulina erano l'unica risorsa nelle mani del medico. L'attuale elenco

Tabella 3 **Benefici e rischi dei farmaci impiegati nel trattamento del DMT2**

	Metformina	Pioglitazone	Sulfoniluree	Repaglinide	Acarbosio	DPP-4-I	GLP-1 RA	Insulina
Morte /eventi CV				?		?	?	
Riduzione HbA_{1c}								
Peso								
Ipoglicemia								
Edema/ Insufficienza cardiaca	Cautela scompenso cronico					?	?	
Insufficienza renale	Evitare se GFR <30		Rischio accumulo metaboliti attivi			Ridurre dose	Evitare se IR	
Insufficienza epatica						Monitoraggio funzione epatica per vildagliptin		
Effetti gastrointestinali	Titolare dose							
Fratture		Nelle donne						
Costi								
Altro	Evitare se grave insufficienza cardiaca	Evitare se grave insufficienza cardiaca	Anziano, rischio ipoglicemia specie con glibenclamide	Anziano, rischio ipoglicemia				Barriere
Giudizio complessivo								Salva-vita nel DMT1

Caselle rosse: caratteristica/effetto sfavorevole; caselle arancioni: caratteristica/effetto poco favorevole; caselle neutre: caratteristica/effetto neutro; caselle verde chiaro: caratteristica/effetto favorevole; caselle verdi: caratteristica/effetto molto favorevole. Mod. da (146)

è destinato ad aumentare, imponendo al medico un costante aggiornamento che gli permetta di utilizzare al meglio (la miglior efficacia) i farmaci disponibili con i minori rischi (effetti collaterali) per il paziente. In fondo, è il giusto bilancio tra rischi e benefici che crea i presupposti per un'efficacia persistente, l'arma migliore per ridurre il rischio delle complicanze croniche del diabete.

Bibliografia

1. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con Diabete. CINECA-SID Rapporto 2011, Volume 17. Editore Centauro Srl.
2. Ashcroft FM. ATP-sensitive potassium channelopathies: Focus on insulin secretion. J Clin Invest 115: 2047–2058, 2005.
3. Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. Drugs 64: 1339–1358, 2004.
4. Lebovitz HE. Oral hypoglycaemic agents for T2DM. In: Kahn RC, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Eds. Joslin Diabetes Mellitus. 14th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2004 Chapter 41, p. 693.
5. Gerich JE. Oral hypoglycemic agents. N Engl J Med 321: 1231–1245, 1989.
6. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 20: CD002966, 2005.
7. Bolen S, Wilson L, Vassy J, et al. Comparative effectiveness and safety of oral diabetes medications for adults with type 2 diabetes. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007. [cited 05 Jan 2010]. (Available from url: http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/ 6/39/OralFullReport.pdf)
8. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: Current role in type 2 diabetes mellitus. Drugs 65: 385–411, 2005.
9. Krepinsky J, Ingram AJ, Clase CM. Prolonged sulfonylurea-induced hypoglycemia in diabetic patients with end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 35: 500–505, 2000.
10. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: An update including new drugs and 2-drug combinations. Ann Intern Med 154: 602–613, 2011.
11. 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 352: 837–853, 1998.
12. Leese GP, Wang J, Broomhall J, et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: A population-based study of health service resource use. Diabetes Care 26: 1176–1180, 2003.
13. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: Scientific review. JAMA 287: 360–372, 2002.
14. Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, Amatruda JM; Sitagliptin Study 024 Group. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: A 2-year study. Int J Clin Pract 64: 562–576, 2010.
15. Foley JE, Sreenan S. Efficacy and safety comparison between the DPP-4 inhibitor vildagliptin and the sulfonylurea gliclazide after two years of monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. Horm Metab Res 41: 905–909, 2009.
16. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 355: 2427–2443, 2006.
17. Kahn SE, Lachin JM, Zinman B, Haffner SM, Aftring RP, Paul G, Kravitz BG, Herman WH, Viberti G, Holman RR; ADOPT Study Group. Effects of rosiglitazone, glyburide, and metformin on β-cell function and insulin sensitivity in ADOPT. Diabetes 60: 1552–1560, 2011.
18. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 131: 281–303, 1999.
19. Aquilante CL. Sulfonylurea pharmacogenomics in type 2 diabetes: The influence of drug target and diabetes risk polymorphisms. Expert Rev Cardiovasc Ther 8: 359–372, 2010.
20. Costes S, Huang CJ, Gurlo T, et al. β-cell dysfunctional ERAD/ubiquitin/proteasome system in type 2 diabetes mediated by islet amyloid polypeptide-induced UCH-L1 deficiency. Diabetes 60: 227–238, 2011.
21. Sawada F, Inoguchi T, Tsubouchi H, et al. Differential effect of sulfonylureas on production of reactive oxygen species and apoptosis in cultured pancreatic beta-cell line, MIN6. Metabolism 57: 1038–1045, 2008.
22. Miller M, Knatterud GL. A study of the effects of hypo-glycemic agents on vascular complications in patients with adult onset diabetes. VI. Supplementary report on nonfatal events in patients treated with tolbutamide. Diabetes 25: 1129–1153, 1976.
23. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 359: 1577–1589, 2008.
24. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 358: 2560–2572, 2008.
25. Gore MO, McGuire DK. Resolving drug effects from class effects among drugs for type 2 diabetes mellitus: More support for cardiovascular outcome assessments. Eur Heart J 32: 1832–1834, 2011.
26. Gribble FM, Reimann F. Sulphonylurea action revisited: The post-cloning era. Diabetologia 46: 875–891, 2003.
27. Scognamiglio R, Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, et al. Effects of treatment with sulfonylurea drugs or insulin on ischemia-induced myocardial dysfunction in type 2 diabetes. Diabetes 51: 808–812, 2002.
28. Abdelmoneim AS, Hasenbank SE, et al. Variations in tissue selectivity amongst insulin secretagogues: A systematic review. Diabetes Obes Metab 14: 130–138, 2012.
29. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality? A meta-analysis of observational studies. Diabetes Care 31: 1672–1678, 2008.

30. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: Retrospective cohort study using UK general practice research database. BMJ 339: b4731, 2009.
31. Horsdal HT, Søndergaard F, Johnsen SP, Rungby J. Antidiabetic treatments and risk of hospitalisation with myocardial infarction: A nationwide case-control study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 20(4): 331–337, 2011.
32. Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, et al. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 156: 218–231, 2012.
33. Zeller M, Danchin N, Simon D, et al. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. J Clin Endocrinol Metab 95: 4993–5002, 2010.
34. Novo Nordisk. Prandinrepaglinide tablets 0.5, 1, and 2 mg: US prescribing information [online]. (Available from URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020741s035lbl.pdf [Accessed 2011 Dec 18]).
35. Fuhlendorff J, Rorsman P, Kofod H, et al. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. Diabetes 47: 345–351, 1998.
36. Strange P, Schwartz SL, Graf RJ, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and dose-response relationships of repaglinide in type 2 diabetes. Diabetes Technol Ther 1: 247–256, 1999.
37. Scott LJ. Repaglinide: A review of its use in type 2 diabetes mellitus. Drugs 72: 249–272, 2012.
38. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: A nationwide study. Eur Heart J 32: 1900–1908, 2011.
39. Van de Laar FA, Lucassen PLBJ, Akkermans RP, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. Cochrane Database Syst Rev 18: CD005061, 2006.
40. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 18: CD003639, 2005.
41. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: The STOP-NIDDM trial. JAMA 290: 486–494, 2003.
42. Koyasu M, Ishii H, Watarai M. Impact of acarbose on carotid intima-media thickness in patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance or mild type 2 diabetes mellitus: A one-year, prospective, randomized, open-label, parallel-group study in Japanese adults with established coronary artery disease. Clin Ther 32: 1610–1617, 2010.
43. Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, et al. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. Stroke 35: 1073–1078, 2004.
44. 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 25: 10–16, 2004.
45. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA 303: 1410–1418, 2010.
46. Buse JB, Tan MH, Prince MJ, Erickson PP. The effects of oral antihyperglycaemic medications on serum lipid profiles in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 6: 133–156, 2004.
47. Buse J, Hart K, Minasi L. The PROTECT Study: Final results of a large multicenter postmarketing study in patients with type 2 diabetes. Precose Resolution of Optimal Titration to Enhance Current Therapies. Clin Ther 20: 257–269, 1998.
48. Laube H. Acarbose: An update of its therapeutic use in diabetes treatment. Clin Drug Invest 22: 141–156, 2002.
49. Hollander P. Safety profile of acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor. Drugs 44 (Suppl 3): 47–53, 1992.
50. Folsch UR, Schwamen EV, Graf S, et al. Influence of long-term intake of a glykosidehydrolase-inhibitor (Bay g 5421) on pancreatic exocrine secretion and contents of intestinal brush-border enzymes. Gastroent Clin Biol 3: 286–287, 1979.
51. Mertes G. Safety and efficacy of acarbose in the treatment of type 2 diabetes: Data from a 5-year surveillance study. Diabetes Res Clin Pract 52: 193–204, 2001.
52. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (UKPDS 44). Diabetes Care 22: 960–964, 1999.
53. Bayer HealthCare AG: Glucobay 50, Glucobay 100: Summary of Product Characteristics 2004 [http://www.glucobay.com].
54. Toeller M. Nutritional recommendations for diabetic patients and treatment with alpha-glucosidase inhibitors. Drugs 44 (Suppl 3): 13–20, 1992.
55. Tsujimoto T, Shioyama E, Moriya K. Pneumatosis cystoides intestinalis following alpha-glucosidase inhibitor treatment: A case report and review of the literature. World J Gastroenterol 14: 6087–6092, 2008.
56. Wu SS, Yen HH. Images in clinical medicine. Pneumatosis cystoides intestinalis. N Engl J Med 365: e16, 2011.
57. Cheng AY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. CMAJ 172: 213–226, 2005.
58. Bischoff H. The mechanism of alpha-glucosidase inhibition in the management of diabetes. Clin Invest Med 18: 303–311, 1995.
59. Josse RG, Chiasson JL, Ryan EA, et al. Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 59: 37–42, 2003.
60. http://bayer.co.uk/scripts/pages/en/index.php
61. Scheda tecnica Januvia. http://antidiabetici.agenziafarmaco.it/normativa.htm
62. Scheda tecnica Galvus. http://antidiabetici.agenziafarmaco.it/normativa.htm
63. Scheda tecnica Onglyza. http://antidiabetici.agenziafarmaco.it/normativa.htm
64. Williams-Herman D, Engel SS, Round E, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: A pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. BMC Endocr Disord 10: 7, 2010.
65. Butler PC, Matveyenko AV, Dry S, et al. Glucagon-like peptide-1 therapy and the exocrine pancreas: Innocent bystander or friendly fire? Diabetologia 53: 1–6, 2010.

66. Butler PC, Dry S, Elashoff R. GLP-1-based therapy for diabetes: What you do not know can hurt you. Diabetes Care 33: 453–455, 2010.
67. http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm
68. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: A retrospective cohort study. Diabetes Care 32: 834–838, 2009.
69. Dore DD, Seeger JD, Arnold Chan K. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. Curr Med Res Opin 25: 1019–1027, 2009.
70. Engel SS, Williams-Herman DE, Golm GT. Sitagliptin: Review of preclinical and clinical data regarding incidence of pancreatitis. Int J Clin Pract 64: 984–990, 2010.
71. Kothny W, Shao Q, Groop PH, Lukashevich V. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. Diabetes Obes Metab 14: 1032–1039, 2012.
72. Montanya E, Sesti G. A review of efficacy and safety data regarding the use of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Clin Ther 31: 2472–2488, 2009.
73. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: A 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). Lancet 374: 39–47, 2009.
74. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. Eur J Endocrinol 160: 909–917, 2009.
75. Nachnani JS, Bulchandani DG, Nookala A, et al. Biochemical and histological effects of exendin-4 (exenatide) on the rat pancreas. Diabetologia 53: 153–159, 2010.
76. Koehler JA, Baggio LL, Lamont BJ, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation modulates pancreatitis-associated gene expression but does not modify the susceptibility to experimental pancreatitis in mice. Diabetes 58: 2148–2161, 2009.
77. Lloret Linares C, Pelletier AL, Czernichow S, et al. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. Pancreas 37: 13–22, 2008.
78. Martínez J, Sánchez-Payá J, Palazón JM. Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis. Pancreatology 4: 42–48, 2004.
79. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: A retrospective observational pharmacy claims analysis. Diabetes Care 33: 2349–2354, 2010.
80. Drucker DJ, Sherman SI, Bergenstal RM, Buse JB. The safety of incretin-based therapies--review of the scientific evidence. J Clin Endocrinol Metab 96: 2027–2031, 2011.
81. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. Endocrinology 151: 1473–1486, 2010.
82. Körner M, Stöckli M, Waser B, Reubi JC. GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: Potential for in vivo targeting. J Nucl Med 48: 736–743, 2007.
83. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. Endocrinology 151: 1473–1486, 2010.
84. Hegedüs L, Moses AC, Zdravkovic M, et al. GLP-1 and calcitonin concentration in humans: Lack of evidence of calcitonin release from sequential screening in over 5000 subjects with type 2 diabetes or nondiabetic obese subjects treated with the human GLP-1 analog, liraglutide. J Clin Endocrinol Metab 96: 853–860, 2011.
85. Gier B, Butler PC, Lai CK, et al. Glucagon like peptide-1 receptor expression in the human thyroid gland. J Clin Endocrinol Metab 97: 121–131, 2012.
86. Parks M, Rosebraugh C. Weighing risks and benefits of liraglutide-the FDA's review of a new antidiabetic therapy. N Engl J Med 362: 774–777, 2010.
87. AACE Statement https://www.aace.com/files/dm-guidelines-ccp.pdf.
88. Blonde L, Russell-Jones D. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: An overview of the LEAD 1-5 studies. Diabetes Obes Metab 11 (Suppl 3): 26–34, 2009.
89. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 28: 1092–1100, 2005.
90. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: A randomised, open-label, non-inferiority study. Lancet 372: 1240–1250, 2008.
91. Buse JB, Garber A, Rosenstock J, et al. Liraglutide treatment is associated with a low frequency and magnitude of antibody formation with no apparent impact on glycemic response or increased frequency of adverse events: Results from the Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) trials. J Clin Endocrinol Metab 96: 1695–1702, 2011.
92. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. BMJ 327: 951–953, 2003.
93. Cryer DR, Nicholas SP, Henry DH, et al. Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach the COSMIC Approach Study. Diabetes Care 28: 539–543, 2005.
94. Schwartz S, Fonseca V, Berner B, et al. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 29: 759–764, 2006.
95. 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 340: c2181, 2010.
96. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, et al. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: A nested case-control analysis. Diabetes Care 31: 2086–2091, 2008.
97. Scale T, Harvey JN. Diabetes, metformin and lactic acidosis. Clin Endocrinol (Oxf) 74: 191–196, 2011.
98. van Berlo-van de Laar IR, Vermeij CG, Doorenbos CJ. Metformin associated lactic acidosis: Incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. J Clin Pharm Ther 36: 376–382, 2011.

99. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 14: CD002967, 2010.
100. Comunicato AIFA in collaborazione con FOFI, SID, AMD, SIMG, SIF e SIFO - luglio 2011.
101. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 352: 854–865, 1998.
102. Bailey CJ. Metformin: Effects on micro and macrovascular complications in type 2 diabetes. Cardiovasc Drugs Ther 22: 215–224, 2008.
103. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. Diabetes Care 34: 1431–1437, 2011.
104. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 32: 193–203, 2009.
105. Kourelis TV, Siegel RD. Metformin and cancer: New applications for an old drug. Med Oncol 29: 1314–1327, 2012.
106. Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F. Metformin: A therapeutic opportunity in breast cancer. Clin Cancer Res 16: 1695–1700, 2010.
107. Deeks ED, Keam SJ. Rosiglitazone: A review of its use in type 2 diabetes mellitus. Drugs 67: 2747–2779, 2007.
108. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized trials. JAMA 298: 1180–1188, 2007.
109. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): A randomised controlled trial. Lancet 366: 1279–1289, 2005.
110. Tolman KG, Chandramouli J. Hepatotoxicity of the thiazolidinediones. Clin Liver Dis 7: 369–379, 2003.
111. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 355: 2297–2307, 2006.
112. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. Hepatology 38: 1008–1017, 2003.
113. Bando Y, Ushiogi Y, Okafuji K. Troglitazone combination therapy in obese type 2 diabetic patients poorly controlled with alpha-glucosidase inhibitors. J Int Med Res 27: 53–64, 1999.
114. Yoshimoto T, Naruse M, Nishikawa M, et al. Antihypertensive and vasculo- and renoprotective effects of pioglitazone in genetically obese diabetic rats. Am J Physiol 272: E989–996, 1997.
115. Walker AB, Naderali EK, Chattington PD, et al. Differential vasoactive effects of the insulin sensitizers rosiglitazone (BRL 49653) and troglitazone on human small arteries in vitro. Diabetes 47: 810–814, 1998.
116. Niemeyer NV, Janney LM. Thiazolidinedione-induced edema. Pharmacotherapy 22: 924–929, 2002.
117. Nesto RW, Bell D, Bonow RO. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. Circulation 108: 2941–2948, 2003.
118. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: A meta-analysis. CMAJ 180: 32–39, 2009.
119. Benvenuti S, Cellai I, Luciani P, et al. Rosiglitazone stimulates adipogenesis and decreases osteoblastogenesis in human mesenchymal stem cells. J Endocrinol Invest 30: RC26–30, 2007.
120. McDonough AK, Rosenthal RS, Cao X, Saag KG. The effect of thiazolidinediones on BMD and osteoporosis. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 4: 507–513, 2008.
121. Achanzar WE, Moyer CF, Marthaler LT, et al. Urine acidification has no effect on peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) signaling or epidermal growth factor (EGF) expression in rat urinary bladder urothelium. Toxicol Appl Pharmacol 223: 246–256, 2007.
122. Suzuki S, Arnold LL, Pennington KL, et al. Effects of pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, on the urine and urothelium of the rat. Toxicol Sci 113: 349–357, 2010.
123. Lewis JD, Ferrara A, Peng T. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: Interim report of a longitudinal cohort study. Diabetes Care 34: 916–922, 2011.
124. EMA Scientific Advisory Group (SAG) Diabetes/Endocrinology - July 5th 2011. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2011/07/human_pha_detail_000033.jsp&mid=WC0b01ac058001d126.
125. Van den Berghe G. Coronary bypass surgery: Protective effects of insulin or of prevention of hyperglycemia, or both? J Clin Endocrinol Metab 96: 1272–1275, 2011.
126. Wright AD, Cull CA, Macleod KM, Holman RR; for the UKPDS Group. Hypoglycemia in type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. J Diabetes Complications 20: 395–401, 2006.
127. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, et al. Systematic review: Glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. Ann Intern Med 151: 394–403, 2009.
128. Davis TM, Brown SG, Jacobs IG, et al. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: The Fremantle diabetes study. J Clin Endocrinol Metab 95: 2240–2247, 2010.
129. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, Woodward M, Ninomiya T, Neal B, MacMahon S, Grobbee DE, Kengne AP, Marre M, Heller S; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med 363: 1410–1418, 2010.
130. Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, et al. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analyses. Diabetologia 52: 1990–2000, 2009.
131. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 358: 2545–2559, 2008.
132. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes (VADT). N Engl J Med 360: 129–139, 2009.

133. Fineberg SE, Kawabata TT, Finco-Kent D. Immunological responses to exogenous insulin. Endocr Rev 28: 625–652, 2007.
134. Sánchez MB, Paolillo M, Chacón RS, Camejo M. Protamine as a cause of generalised allergic reactions to NPH insulin. Lancet i: 1243, 1982.
135. Milan G, Murano I, Costa S, et al. Lipoatrophy induced by subcutaneous insulin infusion: Ultrastructural analysis and gene expression profiling. J Clin Endocrinol Metab 95: 3126–3132, 2010.
136. Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy: Epidemiology and emerging management strategies. Am J Clin Dermatol 4: 661–667, 2003.
137. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst 101: 48–60, 2009.
138. Heuson JC, Legros N. Effect of insulin and of alloxan diabetes on growth of the rat mammary carcinoma in vivo. Eur J Cancer 6: 349–351, 1970.
139. Papa V, Pezzino V, Costantino A, et al. Elevated insulin receptor content in human breast cancer. J Clin Invest 86: 1503–1510, 1990.
140. Frasca F, Pandini G, Scalia P, et al. Insulin receptor isoform A, a newly recognized, high-affinity insulin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells. Mol Cell Biol 19: 3278–3288, 1999.
141. Sciacca L, Cassarino MF, Genua M, et al. Insulin analogues differently activate insulin receptor isoforms and post-receptor signalling. Diabetologia 53: 1743–1753, 2010.
142. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 367: 319–328, 2012.
143. Vigneri R, Vigneri P, Frittitta L. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes. N Engl J Med 367: 1761–1762, 2012.
144. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med 364: 829–841, 2011.
145. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. Torino: Infomedica - Formazione & Informazione Medica, 2010.
146. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: An algorithm for glycemic control. Endocr Pract 15: 540–559, 2009.
147. Guzmán JR, Lyra R, Aguilar-Salinas CA, et al. Treatment of type 2 diabetes in Latin America: A consensus statement by the medical associations of 17 Latin American countries. Rev Panam Salud Publica 28: 463–471, 2010.
148. 148. Grunberger G, Bailey TS, Cohen AJ, Flood TM, Handelsman Y, Hellman R, Jovanovič L, Moghissi ES, Orzeck EA; AACE Insulin Pump Management Task Force. Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists Consensus Panel on insulin pump management. Endocr Pract 16: 746–762, 2010.
149. NICE. Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 Jul. 30 p. (Technology appraisal guidance; no. 151).
150. Hanas R, Donaghue KC, Klingensmith G, Swift PG. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009. Pediatr Diabetes 10 (Suppl 12): 1–2, 2009. http://www.ispad.org/FileCenter.html?CategoryID=5
151. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkistan CA. California Healthcare Foundation/American Geriatric Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes: Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc 51 (5 Suppl Guidelines): S265–280, 2003. http://www.americangeriatrics.org/ education/cp_index.shtml
152. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: Summary of NICE guidance. Guideline Development Group. BMJ 336: 714–717, 2008.
153. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 28: 103–117, 1995.
154. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 23 (Suppl 2): B21–29, 2000.