

Le news di questo numero

tratte dal sito AMD www.infodiabetes.it

a cura di Marco Gallo
mgallo4@molinette.piemonte.it

SCDU Endocrinologia Oncologica
Ospedale Molinette, Torino

Il Giornale di AMD, 2012;15:131-134



Deficit erettile nei diabetici: marker potenziale di cardiopatia ischemica silente

3 settembre 2004 – Secondo un articolo pubblicato recentemente su *Circulation*, la prestigiosa rivista dell'American Heart Association, a firma di autori italiani della Fondazione Maugeri di Pavia (Dott. Carmine Gazzaruso e coll.), il deficit erettile (DE) mostra un'importante associazione indipendente con la presenza di coronaropatia (CAD, coronary artery disease) silente negli uomini affetti da diabete di tipo 2 apparentemente privo di complicanze. L'articolo, apparso anticipatamente in versione elettronica sul web, propone di utilizzare la presenza di DE allo scopo di selezionare i soggetti diabetici, asintomatici per CAD, da sottoporre a indagini cardiologiche più approfondite.

Lo studio ha confrontato le caratteristiche di 133 uomini affetti da diabete non complicato e CAD silente (documentata angiograficamente e mediante stress-ecocardiogramma) con quelle di 127 diabetici privi di CAD: la prevalenza di DE era di circa 9 volte più frequente nei soggetti del primo gruppo (33,8% vs 4,7%; $p=0,000$). Alla regressione logistica, il DE si è rivelato un marker predittivo più efficiente di CAD silente rispetto al fumo, la presenza di microalbuminuria, i livelli di colesterolo HDL e LDL e il polimorfismo dell'apolipoproteina(a), con un odds ratio di 14,8.

Gli autori sottolineano conseguentemente l'importanza di escludere, al momento della prescrizione di una terapia farmacologica per un DE, la presenza di una CAD silente, soprattutto nei soggetti con fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi.

Circulation. 2004;110(1):22-26

Compenso glicemico e funzione erettile nel soggetto diabetico

2 maggio 2005 – Un nuovo studio, pubblicato dal Dott. Ernani L. Rhoden e coll. (Porto Alegre, Brasile), afferma la stretta correlazione tra compenso glicemico (valutato in termini di emoglobina glicata, HbA1c) e funzione erettile nel diabete mellito. Lo studio, di tipo trasversale, si è basato sulla compilazione di un questionario validato (l'International Index of Erectile Function) da parte di 115 soggetti diabetici seguiti tra il 2000 e il 2001, per difficoltà di erezione, presso un ambulatorio urologico. Sulla base dei risultati forniti, i pazienti sono stati suddivisi in 3 sottogruppi in base alla gravità del problema andrologico (lieve, moderato o severo); le percentuali di soggetti appartenenti a ciascun sottogruppo, tra coloro che presentavano livelli di HbA1c discreti ($< 8\%$), erano rispettivamente del 50, 18 e 32%, mentre quelle dei soggetti con livelli elevati di emoglobina glicata ($\geq 8\%$) erano del 25, 29 e 46%, con una rappresentazione significativamente superiore di individui con un problema erettile severo ($p=0,008$). All'analisi dei

sottogruppi, la correlazione con il compenso glicemico permaneva unicamente per i soggetti con durata di malattia diabetica superiore a 5 anni.

Lo studio, per la sua natura, non è in grado di affermare se la riduzione dei livelli di emoglobina glicata possa determinare il miglioramento della funzione erettile, ma è uno dei primi a confermare in un modo metodologicamente corretto tale correlazione.

BJU Int. 2005 Mar;95(4):615-7

Deficit erettile e rischio cardiovascolare: nuove evidenze dallo studio ADVANCE

31 gennaio 2011 – I risultati di un'analisi di coorte, relativa ai soggetti di sesso maschile arruolati nel noto studio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation trial), indicano come i maschi affetti da diabete di tipo 2 con deficit erettile (DE) presentino un rischio aumentato di patologie cardiovascolari. La plausibilità fisiopatologica del legame tra DE e cardiopatie era già stato sottolineato da altri autori, ma i dati di questa vasta analisi forniscono robuste evidenze epidemiologiche di supporto.

Il Dott. David G. Batty (Londra, Regno Unito) e coll. hanno valutato i dati relativi a 6304 uomini d'età compresa tra 55 e 88 anni, affetti da diabete di tipo 2 e partecipanti all'ADVANCE. All'arruolamento, ben 3158 individui riferivano problemi di ottenimento o mantenimento di valide erezioni. La presenza di tale disturbo al basale ha dimostrato di associarsi, dopo aggiustamento per diverse covariate (patologie concomitanti, benessere psicologico e fattori di rischio cardiovascolare classici), con un aumento del rischio di complicanze cardiovascolari del 19% (IC 95% da 1,08 a 1,32), di eventi coronarici del 35% (IC 95% da 1,16 a 1,56) e cerebrovascolari del 36% (IC 95% da 1,11 a 1,67), nel corso dei 5 anni di follow-up. Il rischio maggiore per i tre outcome è stato presentato dai soggetti con persistenza di DE a 2 anni dall'arruolamento.

I risultati, pubblicati sul *Journal of the American College of Cardiology*, lasciano ipotizzare come la presenza di DE possa costituire un marcatore di rischio cardiovascolare, piuttosto che svolgere un effetto diretto e indipendente su tali complicanze.

J Am Coll Cardiol 2010;56(23):1908-1913

Attività sessuale e malattia cardiovascolare: cosa fare in presenza di disfunzione erettile?

30 marzo 2012 – L'attività sessuale è una componente importante sia per la qualità di vita delle persone con malattia cardiovascolare sia per i loro partner; un recente Statement dell'American Heart Association ha formulato raccomandazioni in proposito. Fonti di tale documento sono state il Princeton Consensus Panel, la 36a Bethesda Conference, le linee-guida della European Society of Cardiology e dell'American College of Cardiology/American Heart Association.

Le raccomandazioni prevedono: un'accurata anamnesi con esame clinico completo; chiare informazioni sulla contraccezione; il nulla osta allo svolgimento di attività sessuale per pazienti che all'esame clinico presentino basso rischio di complicanze cardiovascolari; la conferma con test da sforzo per i soggetti con un rischio cardiovascolare non basso, o comunque non conosciuto; il nulla osta anche per pazienti che possono svolgere attività moderata (es. salire due rampe di scale) senza angina, eccessiva dispnea, slivellamenti del tratto ST, cianosi,

ipotensione, aritmie; la riabilitazione cardiologica e l'esercizio regolare per ridurre il rischio di complicanze cardiovascolari; il procrastinare l'attività sessuale fino a stabilizzazione del quadro clinico negli individui con sintomi instabili, scompensati o severi di malattia cardiovascolare, e in quelli con sintomatologia cardiovascolare precipitata dall'attività sessuale stessa. Nello Statement dell'American Heart Association si asserisce che non bisogna negare l'uso di farmaci cardiovascolari che migliorino i sintomi e la sopravvivenza sulla base del potenziale impatto negativo sulla funzione sessuale; la disfunzione erettile viene definita, in accordo alla NIH Consensus Conference on Impotence, la "incapacità persistente del maschio a ottenere e mantenere un'erezione peniena sufficiente a permettere un rapporto sessuale soddisfacente".

Tale condizione interessa milioni di uomini nel mondo, con una prevalenza tre volte superiore nelle persone con diabete. Risulta spesso presente nei pazienti con malattia cardiovascolare, vedendo potenzialmente implicati nel suo determinismo numerosi farmaci, specie diuretici e betabloccanti, senza che, tuttavia, sia dimostrata una chiara relazione. La diagnosi di disfunzione erettile equivale al riscontro di disfunzione endoteliale, implica un forte rischio di complicanze aterosclerotiche e perciò rientra in una strategia di riduzione del rischio cardiovascolare. Prima d'iniziare qualsiasi trattamento della disfunzione erettile, bisogna però sempre indagare le potenziali cause psicologiche, endocrine, vascolari, neurologiche oppure legate a malattie croniche o all'uso di farmaci o a trattamenti medici e bisogna, inoltre, tenere in debito conto i fattori di rischio come età, fumo, alcol e droghe, carenza di esercizio fisico, ipercolesterolemia, obesità. Non vi sono dati certi che raccomandino una specifica classe di farmaci cardiologici che preservi la funzione sessuale in pazienti con malattia cardiovascolare: sicuramente alla comparsa di disfunzione erettile con l'uso di tiazidici è ragionevole passare a un diuretico dell'ansa; in presenza di effetti antiandrogeni (riduzione libido e ginecomastia) sotto trattamento con spironolattone si può optare per l'eplerenone; in presenza di disfunzione erettile chiaramente indotta da betabloccanti, può essere considerato il nebivololo (con proprietà vasodilatatorie e incidenza di disfunzione erettile minore rispetto ad altri), a meno che il beta-blocco non serva per migliorare la sopravvivenza in caso di scompenso sistolico o dopo infarto miocardico; in tal caso, possono rappresentare una valida alternativa gli inibitori della fosfodiesterasi 5.

Quest'ultima classe di farmaci è efficace nel trattamento della disfunzione erettile, prevenendo la scissione dell'AMP-ciclico e quindi aumentando la concentrazione di ossido nitrico, determinando vasodilatazione e potenziando in ultima analisi la funzione erettile. Tre sono gli inibitori della PDE5 approvati: sildenafil e vardenafil hanno un'emivita di 4 ore, mentre il tadalafil ha un'emivita di 17,5 ore. Essi causano vasodilatazione sistemica e lieve riduzione della pressione sistolica (<10 mmHg) e diastolica (<8 mmHg), con riduzioni maggiori in pazienti con malattia cardiovascolare o ipertensione arteriosa. Le cautele da osservare nell'uso di questa classe di farmaci prevedono di: somministrare prima la più bassa dose tollerata di alfa litico e poi la più bassa dose tollerata di inibitore della PDE5, quando è indicato l'uso contemporaneo, per evitare un'ipotensione sintomatica; non somministrare gli inibitori della PDE5 per trattare la disfunzione erettile in pazienti che già assumano gli stessi farmaci per il trattamento dell'ipertensione polmonare (sildenafil e tadalafil); evitare l'uso del vardenafil, che può provocare prolungamento dell'intervallo QT, in pazienti con prolungamento congenito del QT o con storia di torsione di punta, o che assumano farmaci che prolunghino il QT (antiaritmici di classe IA o III).

Le raccomandazioni dello Statement sull'uso degli inibitori della fosfodiesterasi 5 prevedono: l'uso sicuro nel trattamento

della disfunzione erettile in pazienti con malattia cardiovascolare stabile; l'uso incerto in pazienti con stenosi aortica severa; la controindicazione assoluta in pazienti trattati contemporaneamente con nitrati (da non somministrare entro 24 ore dall'assunzione di sildenafil o vardenafil ed entro 48 ore da quella di tadalafil).

A ogni modo, a prescindere dalle strategie farmacologiche, bisogna considerare che l'ansia e la depressione sono aspetti molto importanti che contribuiscono a menomare l'attività sessuale in presenza di malattia cardiovascolare: il counseling del paziente e del suo partner è un elemento fondamentale ai fini di un miglior recupero, ma è uno strumento che necessita di grande dedizione in termini di tempo ed energie, e che richiede forte motivazione da parte non solo dell'interessato ma anche dell'operatore.

Circulation 2012, Feb 28; 125(8):1058-72.

Stile di vita e prevenzione primaria del diabete di tipo 2 e delle complicanze cardiovascolari

17 ottobre 2008 – La pubblicazione, nel 1997, dei risultati dello studio cinese Da Qing⁽¹⁾, di prevenzione del diabete di tipo 2 su soggetti adulti affetti da IGT (alterata tolleranza al glucosio), fu tra le prime a dimostrare inequivocabilmente che la modificazione dello stile di vita mediante la dieta e l'incremento dell'attività fisica è in grado di ridurre significativamente l'evoluzione verso il diabete conclamato. Nel 1986, i 577 soggetti dello studio (arruolati da 33 centri) erano stati randomizzati tra un gruppo di controllo e tre gruppi d'intervento sullo stile di vita (dieta, attività fisica o associazione delle due). A distanza di 6 anni, i ricercatori avevano osservato una riduzione d'incidenza di diabete, rispetto al gruppo di controllo, pari rispettivamente al 31, 46 e 51%.

Il Prof. Guangwei Li e coll. (Pechino, Cina)⁽²⁾ pubblicano ora i risultati del follow-up a vent'anni in termini d'incidenza di diabete, di eventi cardiovascolari (CV) e di mortalità. Il gruppo d'intervento combinato sullo stile di vita continua a mostrare un'importante riduzione d'incidenza di diabete, rispetto a quello di controllo (-43%: hazard rate ratio [HRR] 0,57; IC 95% 0,41-0,81), dopo controllo per l'età.

Nel periodo di follow-up, l'incidenza annuale media di diabete è stata del 7% per il gruppo d'intervento versus 11% in quello di controllo, con un'incidenza cumulativa a 20 anni dell'80% versus 93%. Non è invece stata osservata una differenza significativa in termini di primi eventi CV (HRR 0,98; IC 95% 0,71-1,37), di mortalità CV (HRR 0,83; IC 95% 0,48-1,40) e di quella per tutte le cause (HRR 0,96; IC 95% 0,65-1,41): un dato che gli autori tendono a spiegare con la limitata potenza statistica del disegno dello studio.

I risultati confermano quanto rilevato dal Finnish Diabetes Prevention Study⁽³⁾, come affermato dagli autori del trial, Dott. Jaana Lindström e Matti Uusitupa, firmatari dell'articolo di commento allo studio cinese⁽⁴⁾. Secondo i ricercatori finlandesi, l'assenza di significatività per gli outcome CV potrebbe anche derivare dal tipo d'intervento sullo stile di vita (non particolarmente intensivo) e dalla tardività dell'adozione di tali interventi di prevenzione primaria, che sarebbero probabilmente ancora più efficaci nella popolazione con metabolismo glucidico conservato.

¹ Diabetes Care 1997;20(4):537-544

² Lancet 2008;371(9626):1783-1789

³ Lancet 2006; 368(9548):1673-1679

⁴ Lancet 2008;371(9626):1731-1733

Metanalisi italiana sugli effetti benefici della dieta mediterranea

5 dicembre 2008 – Una metanalisi italiana, pubblicata sul *British Medical Journal* dal Dott. Francesco Sofi e coll. (Firenze), ribadisce i vantaggi sulla salute della dieta mediterranea (ricca di frutta, verdura, legumi, cereali integrali e pesce, con olio d'oliva come fonte lipidica principale).

Gli autori hanno condotto una revisione sistematica degli studi prospettici di coorte che avevano valutato la relazione tra dieta mediterranea, mortalità e incidenza di patologie croniche, censendo gli archivi di PubMed, Embase, Web of Science e quello della Cochrane Central Register of Controlled Trials, dal 1966 al giugno 2008. Sono stati inclusi 12 studi di prevenzione primaria, per un totale di oltre 1.500.000 soggetti seguiti per un periodo di tempo variabile tra 3 e 18 anni. L'analisi cumulativa di otto coorti (relative a 514.816 soggetti e a 33.576 decessi) ha mostrato come un aumento di due punti in un punteggio di adesione alla dieta si associava a una riduzione significativa del rischio di mortalità (rischio relativo cumulativo 0,91; IC 95% da 0,89 a 0,94). Un effetto vantaggioso simile è emerso nella relazione tra adesione alla dieta mediterranea e mortalità cardiovascolare (rischio relativo cumulativo 0,91; IC 95% da 0,87 a 0,95), incidenza di neoplasie o mortalità tumorale (0,94; IC 95% da 0,92 a 0,96), e incidenza di malattie neurodegenerative quali il morbo di Parkinson e quello di Alzheimer (0,87; IC 95% da 0,80 a 0,96).

Lo studio, oltre a sottolineare i vantaggi del modello mediterraneo di alimentazione (pur nei limiti delle differenze dietetiche esistenti tra i diversi studi valutati), evidenzia la possibilità di utilizzare un punteggio per stimare l'adesione a tale dieta e per la correlazione dei suoi effetti nella prevenzione primaria di importanti patologie croniche.

BMJ 2008;337:a1344

Prevenire il diabete agendo sulle politiche ambientali

4 dicembre 2009 – Come noto, condizioni quali il diabete tipo 2 (T2DM) e l'obesità stanno raggiungendo proporzioni pandemiche ormai in tutto il pianeta, grazie soprattutto alla diffusione di stili di vita in cui alimentazioni ricche di cibi ipercalorici (ma povere dal punto di vista nutrizionale) si associano a livelli di attività fisica sempre più modesti. Più volte è stato sottolineato come le terapie producano spesso effetti deludenti, e come la prevenzione richieda il coinvolgimento delle politiche sanitarie di interi paesi con iniziative su vasta scala, più che l'intraprendenza dei singoli. Interventi ambientali a livello di popolazione (promozione dell'esercizio fisico e di un'alimentazione sana) potrebbero contribuire a modificare le abitudini socioculturali relative ai comportamenti che esercitano un'influenza sulla salute.

Uno studio prospettico statunitense basato sulla popolazione, il Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, ha indagato, a livello multicentrico, come le risorse ambientali influenzino lo stile di vita dei residenti di un luogo, e con esso l'insorgenza di T2DM. Lo studio ha valutato una popolazione di 2285 adulti (età compresa tra 45 e 84 anni all'arruolamento) calcolando l'hazard ratio dell'incidenza di T2DM (definito in base ai parametri ematochimici o all'assunzione di farmaci antidiabetici) in relazione alle risorse disponibili nella zona (luoghi pubblici per passeggiare o praticare attività fisica, centri sportivi, palestre, punti di vendita di frutta e verdure fresche). Con una

mediana di follow-up di 5 anni, sono stati registrati 233 nuovi casi di T2DM.

La disponibilità di maggiori risorse ambientali, determinate attraverso un punteggio combinato che tenesse conto delle possibilità di praticare attività fisica e di assumere alimenti sani, si è associata a una riduzione del 38% dell'incidenza di malattia (hazard ratio corrispondente alla differenza esistente tra il 90° e il 10° percentile relativo alla distribuzione delle risorse; IC 95% da 0,43 a 0,88 dopo aggiustamento per età, sesso, familiarità per diabete, reddito, livello d'istruzione e consuetudine al fumo); il dato permaneva significativo anche dopo aggiustamento per i livelli basali di BMI. L'entità dell'effetto risulta clamorosa, equivalendo (secondo gli autori) alla riduzione d'incidenza di T2DM ottenibile con una diminuzione di 5 punti del BMI. Un altro punto di forza dello studio è la composizione multietnica della popolazione esaminata.

I risultati dell'indagine confermano come investire in maggiori risorse ambientali possa tradursi in una riduzione dell'incidenza di T2DM, costituendo una valida strategia per affrontare il problema a livello di popolazione.

Arch Intern Med. 2009;169(18):1698-1704

Revisione sistematica e metanalisi degli effetti del trattamento del diabete gestazionale

19 luglio 2010 – Il diabete gestazionale (GDM), definito come un diabete a insorgenza o diagnosticato per la prima volta durante una gravidanza, si associa a un aumento del rischio di complicanze per la madre e per il prodotto del concepimento, sia durante il periodo gestazionale sia al momento del parto (distocia di spalla, macrosomia, lesioni da parto, iperbilirubinemia o ipoglicemia neonatale, sindrome da distress respiratorio, necessità di parto cesareo e preeclampsia). Dati epidemiologici suggeriscono inoltre come le donne alle quali viene diagnosticato un GDM presentino un aumento del rischio di sviluppare, in epoca successiva, un diabete di tipo 2. La diagnosi di GDM si basa generalmente sull'esecuzione di test da carico orale con glucosio, anche se sono stati proposti diversi criteri interpretativi. Il riscontro di tale condizione impone vari rimedi, primo tra tutti la normalizzazione della glicemia, ma non è chiaro quali outcome possano essere influenzati dal trattamento.

Il Dott. Karl Horvath (Graz, Austria) e coll. hanno pubblicato sul *British Medical Journal* una revisione sistematica e metanalisi degli studi randomizzati e controllati sugli effetti degli interventi rivolti al GDM (trattamenti volti a ridurre la glicemia e/o di tipo ostetrico) in termini di riduzione delle complicanze gravidiche, perinatali e a lungo termine. L'analisi dimostra come gli interventi attivi siano in grado di ridurre significativamente l'incidenza di distocie della spalla (OR 0,40; IC 95% da 0,21 a 0,75) e di parti macrosomici (OR 0,48; IC 95% da 0,38 a 0,62), mentre non sono emerse differenze sostanziali in termini di mortalità neonatale o perinatale. Non è stata documentata neppure una maggiore incidenza di diabete mellito tra le donne con diagnosi di GDM, prevalentemente per la mancanza di dati relativi al follow-up a lungo termine. Secondo gli autori, alcune delle evidenze sui benefici del trattamento del GDM provengono da studi nei quali le pazienti erano state selezionate mediante una strategia a due fasi, comprendente il minicarico (o lo screening dei fattori di rischio presenti) e il test da carico orale con glucosio: un approccio diverso da quello utilizzato per lo studio HAPO, sulla base del quale sono state recentemente proposte importanti novità nello screening per il GDM. Viene inoltre sottolineata l'oppor-

tunità di spiegare alle donne in gravidanza i possibili benefici legati allo screening, così come le incertezze relative alle ricadute terapeutiche di tale strategia.

BMJ 2010 Apr 1;340:c1395. doi: 10.1136/bmj.c1395.

Gestione dell'iperglicemia in ospedale: rischi, benefici e linee-guida

9 aprile 2012 – Fino al 40% dei soggetti ospedalizzati presentano livelli glicemici elevati, per la presenza di diabete mellito (noto o sconosciuto prima del ricovero) o per "iperglicemia da stress" transitoria derivante da situazioni acute, o dalle terapie attuate. Nei pazienti non in condizioni critiche l'iperglicemia si associa a una durata di degenza prolungata, a un'incidenza più elevata d'infezioni, a maggiori disabilità dopo la dimissione e a una mortalità aumentata.

Un numero recente del Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism dedica ampio spazio alla gestione dell'iperglicemia in ospedale, a partire da una linea-guida di consenso emanata da un nutrito gruppo di società scientifiche: Endocrine Society, American Diabetes Association, American Heart Association, American Association of Diabetic Educators, European Society of Endocrinology e Society of Hospital Medicine⁽¹⁾. Questa linea-guida, che riprende per gran parte i temi trattati da un analogo documento emanato dall'American Association of Clinical Endocrinologists nel 2009 (già precedentemente commentato dalle pagine di questo sito)⁽²⁾, riassume le attuali evidenze di buona pratica clinica per la gestione dell'iperglicemia nei soggetti ospedalizzati non in reparti di terapia intensiva, ed è accompagnato da una revisione sistematica e linea-guida sull'argomento⁽³⁾, nonché da una guida rivolta ai pazienti⁽⁴⁾.

Nella metanalisi, relativa a 19 studi (10 osservazionali e 9 randomizzati), viene dimostrato che un controllo glicemico intensivo della glicemia non si associa a una riduzione significativa del rischio di mortalità, infarto del miocardio o ictus, con la tendenza verso un incremento del rischio di ipoglicemie (rischio relativo [RR] 1,58; IC 95% da 0,97 a 2,57); è tuttavia rilevabile un'associazione con una riduzione del rischio d'infezioni (RR 0,41; IC 95% da 0,21 a 0,77), soprattutto nei contesti chirurgici. Sia per la metanalisi, sia per la linea-guida, viene sottolineato come la qualità delle evidenze sia "bassa" o "molto bassa". Tra le raccomandazioni chiave della linea-guida viene ribadita l'indicazione alla terapia insulinica, al monitoraggio glicemico (4 volte/die) nei soggetti in nutrizione artificiale o in terapia steroidea (anche con i sistemi POC, point-of-care) e a evitare gli schemi insulinici "al bisogno". Come obiettivi glicemici vengono proposte glicemie pre-prandiali <140 mg/dl (con glicemie random < 180 mg/dl); viene inoltre sottolineata l'importanza del coinvolgimento del nutrizionista, e di dimettere il paziente con chiare indicazioni per la gestione glicemica extraospedaliera.

Sempre sul tema del controllo glicemico ospedaliero di soggetti non in condizioni critiche, un articolo del Dott. Daniel J Rubin e coll. (Philadelphia, Pennsylvania; USA)⁽⁵⁾, pubblicato su Diabetes Care qualche mese prima, segnalava come il rischio di ipoglicemie si riducesse sensibilmente con l'utilizzo di quantità d'insulina inferiori a 0,6 U/kg, indipendentemente dal tipo di formulazione utilizzata (ma con la tendenza verso un incremento del rischio nei soggetti in terapia con insulina NPH).

¹ J Clin Endocrinol Metab 2012;97(1):16-38

² Infodiabetes, 21 settembre 2009

³ J Clin Endocrinol Metab 2012;97(1):49-58

⁴ J Clin Endocrinol Metab 2012;97(1):27A-28A

⁵ Diabetes Care. 2011;34(8):1723-1728.

