

Terapia personalizzata: l'algoritmo AMD



A. De Micheli

alberto_demicheli@tin.it, alberto.demicheli@regione.liguria.it

Agenzia Regionale Sanitaria Liguria, Genova

Parole chiave: Diabete mellito di tipo 2, Terapia personalizzata, Algoritmo terapeutico, Automonitoraggio glicemico, Farmaci ipoglicemizzanti

Key words: Type 2 Diabetes Mellitus, Tailored Therapy, Therapeutic Algorithm, Self-monitoring Blood Glucose, Hypoglycaemic Drugs

Il Giornale di AMD, 2013;16:32-37

Riassunto

L'algoritmo AMD propone obiettivi personalizzati di compenso glicemico e cura sulla base delle attitudini del paziente, il rischio di ipoglicemia ed altri eventi avversi, la durata di malattia, l'aspettativa di vita, le comorbidità, le complicanze cardiovascolari. Il numero di farmaci ipoglicemizzanti è tale, che le combinazioni terapeutiche possibili superano il migliaio. Essi agiscono in modo specifico sui meccanismi dell'iperglicemia ed hanno differenti azioni (prima fra tutte la capacità di modificare la glicemia a digiuno e/o post-prandiale), effetti collaterali, indicazioni o controindicazioni in casi specifici. Da qui la necessità di una terapia basata sulle poche prove di alta qualità disponibili, ma anche su prove di minore forza o su considerazioni fisiopatologiche, farmacologiche e cliniche. I fondamenti dell'algoritmo sono la fenotipizzazione, la personalizzazione degli obiettivi, l'utilizzo razionale della misurazione delle glicemie circadiane, la scelta dei farmaci sulla base del fenotipo e dei profili glicemici. Lo strumento informatico ha l'obiettivo di offrire uno mezzo interattivo, fruibile quotidianamente. Nel 2012 è stata proposta la seconda versione dell'algoritmo, dopo la pubblicazione di nuove linee guida o consensus sul tema, la commercializzazione di nuovi farmaci, la variazione delle indicazioni terapeutiche di altri. Sono stati quindi modificati gli obiettivi glicemici, introdotti un algoritmo per i pazienti intolleranti alla metformina, l'utilizzo degli inibitori del SGLT-2, la terapia insulinica personalizzata, modificate le indicazioni degli inibitori del DPP4 nell'insufficienza renale.

Summary

The AMD algorithm suggests custom targets for glycemic control and care on the basis of the attitudes of the patient, the risk of hypoglycemia and other adverse events, the illness duration, the life expectancy, the comorbidities and the cardiovascular complications. The number of hypoglycemic agents is such that the therapeutic combinations possible are over a thousand. They act on specific mechanisms of hyperglycemia and have different actions (prior to all the ability to improve fasting and/or post-prandial blood glucose), side effects, indications or contra-indications in specific cases. Hence the need for a treatment based on the few high-quality evidence available, but also on

evidence of less strength or on pathophysiological or pharmacological or clinical data. The fundamentals of the algorithm are phenotyping, customization of the objectives, the rational use of self-monitoring of blood glucose, the choice of drugs on the basis of phenotype and circadian blood sugar tests. The online algorithm is an interactive tool that can be used in daily clinical practice. In 2012 the second version of the algorithm was completed, after the publication of new guidelines or consensus, the marketing of new drugs, the changes in the therapeutic indications of some drugs. Glycemic goals were changed, an algorithm for patients intolerant to metformin, the use of SGLT-2 inhibitors and a tailored insulin therapy algorithm were introduced, and the therapeutic indications of the DPP4 inhibitors in renal failure have been changed.

Introduzione

Gli studi epidemiologici indicano una chiara correlazione fra il compenso glicemico e le complicanze micro e macroangiopatiche del diabete⁽¹⁾. I risultati degli studi di intervento non permettono invece conclusioni altrettanto univoche, in particolare sulla prevenzione delle complicanze macroangiopatiche^(2,3). Studi relativamente recenti hanno anche evidenziato che il compenso glicemico con obiettivi vicini alla normalità può non essere efficace sulle complicanze macroangiopatiche o addirittura aumentare la mortalità in diabetici con malattia di lunga durata e complicanze⁽⁴⁻⁶⁾. Su queste basi, con il fine di ottimizzare i risultati del trattamento antidiabetico e limitarne al massimo gli effetti negativi sul singolo individuo, sono stati proposti obiettivi personalizzati di compenso glicemico in relazione alle attitudini e motivazioni del paziente, il rischio di ipoglicemia e altri eventi avversi, la durata di malattia, l'aspettativa di vita, le comorbidità e le complicanze cardiovascolari presenti, la disponibilità di risorse e di un adeguato supporto di sistema⁽⁷⁾.

La scelta della terapia più appropriata al singolo individuo è ancora più complessa. Secondo la recente linea guida dell'American College of Physicians esistono soltanto tre raccomandazioni forti, basate su prove di

Questo lavoro è basato su una relazione presentata al VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, tenutosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012, e ripropone, insieme al successivo, la sessione di studio *Personalizzazione della terapia*.

alta qualità, per il trattamento ipoglicemizzante del diabete di tipo 2: la terapia farmacologica va iniziata se l'intervento sullo stile di vita non migliora adeguatamente l'iperglicemia, il trattamento farmacologico iniziale per la maggior parte dei pazienti è la metformina, un secondo farmaco ipoglicemizzante va aggiunto in caso di insufficienza dei due trattamenti precedenti⁽⁸⁾.

Il numero di farmaci ipoglicemizzanti è comunque ormai tale, che le opzioni terapeutiche possibili con uno due o più farmaci associati superano ampiamente il migliaio.

In più i farmaci attualmente disponibili agiscono sui diversi meccanismi causali dell'iperglicemia: insulinoresistenza, aumentata produzione epatica di glucosio, aumentata produzione di glucagone, aumentato appetito, ridotta secrezione insulinica, ridotto effetto incretinico, ridotta secrezione di amilina, aumentato assorbimento di carboidrati, accelerato svuotamento gastrico, elevato riassorbimento renale di glucosio⁽⁹⁾. Essi hanno inoltre diverse peculiarità di azione, prima fra tutte la diversa capacità di modificare la glicemia a digiuno e post-prandiale, diversi effetti collaterali, diverse indicazioni o controindicazioni in situazioni specifiche⁽¹⁰⁾.

Da qui la necessità di proposte razionali per approcci terapeutici personalizzati, schematizzati o no in algoritmi, basati sulle poche prove di alta qualità disponibili, ma anche su prove di minore forza o su considerazioni fisiopatologiche, farmacologiche e cliniche riferite al singolo paziente⁽¹¹⁻¹³⁾.

L'algoritmo AMD si inserisce in questo contesto culturale e vuole essere un contributo per una pratica clinica quotidiana razionale nell'ambito dell'assistenza condivisa al sempre crescente numero di pazienti con diabete di tipo 2.

Gli algoritmi AMD 2011 e 2012

La prima versione dell'algoritmo è stata pubblicata online nel 2011⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. I fondamenti logici dell'algoritmo erano la fenotipizzazione dei pazienti, la personalizzazione degli obiettivi, l'utilizzo razionale della misurazione delle glicemie circadiane in autocontrollo, utilizzando i riferimenti di metodo e gli obiettivi della IDF⁽¹⁶⁻¹⁷⁾, la scelta dei farmaci sulla base del fenotipo e dei profili glicemici in autocontrollo⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Lo strumento informatico e la pubblicazione online avevano l'obiettivo di offrire uno strumento interattivo, fruibile nell'assistenza quotidiana. Dopo circa un anno dalla prima edizione è stata proposta una seconda versione dell'algoritmo, resasi necessaria sia per la pubblicazione di nuove linee guida o consensus internazionali sul tema^(13,17), sia per l'introduzione in commercio di nuovi farmaci⁽²¹⁻²²⁾, sia per la variazione delle indicazioni terapeutiche di altri⁽²³⁾.

Sono stati pertanto modificati gli obiettivi glicemici post-prandiali sulla base delle ultime indicazioni della

IDF, è stato introdotto un algoritmo iniziale per i pazienti intolleranti alla metformina, sono stati introdotti gli inibitori del SGLT-2, sono state modificate le indicazioni degli inibitori del DDP4 nell'insufficienza renale cronica ed è stato introdotto l'ulteriore passo della terapia insulinica personalizzata.

Le novità dell'algoritmo 2012

Gli obiettivi glicemici

Gli obiettivi glicemici- precedentemente a digiuno e pre-prandiale 70-130 mg/dl, post-prandiale <180 mg/dl)- sono stati modificati ed allineati a quelli stabiliti dalla IDF⁽¹⁷⁾: glicemia a digiuno e pre-prandiale 70- 115 mg/dl (3,9-6,4 mmol/l), glicemia post-prandiale 160 mg/dl (8,9 mmol/l). Studi recenti, condotti con il monitoraggio continuo della glicemia, hanno dimostrato che in soggetti con normale tolleranza glucidica la glicemia post prandiale raramente supera i 140 mg/ dl e ritorna ai valori normali da due a tre ore dopo l'inizio del pasto⁽²⁴⁾. La misurazione della glicemia post-prandiale deve quindi avvenire da 1 a 2 ore dopo l'inizio del pasto. Poiché l'obiettivo glicemico fisiologico 140 mg/ dl è difficile da ottenere nei diabetici in terapia farmacologica con alcuni farmaci o associazioni senza rischio di ipoglicemia, la IDF ha stabilito e concordato l'obiettivo 160 mg/ dl.

L'algoritmo per pazienti intolleranti alla metformina

Esistono numerose controindicazioni alla prescrizione della metformina: ipersensibilità, insufficienza renale, insufficienza epatica, alcolismo, infezioni, disidratazione, shock. Inoltre effetti indesiderati quali nausea, vomito, diarrea, algie addominali, inappetenza si manifestano in circa il 10% dei soggetti trattati⁽²⁵⁾. Il numero assoluto di pazienti in cui non è indicata la somministrazione di metformina è quindi elevato. Da queste considerazioni è nata l'esigenza di costruire un algoritmo ad hoc, costruito con le basi razionali degli altri.

L'utilizzo degli inibitori del SGLT- 2

L'autorizzazione per l'immissione in commercio degli inibitori del SGLT- 2 è stata recentemente raccomandata dall'EMA⁽²⁶⁾. Questa nuova classe di farmaci dal meccanismo d'azione nuovo e peculiare⁽²⁷⁾, trova il suo razionale d'uso su alcuni dati sperimentali: nei soggetti diabetici tipo 2 e 1 il trasporto massimo del glucosio è aumentato del 20- 40%; nelle cellule tubulari renali dei diabetici in cultura sono aumentate rispetto ai non diabetici l'espressione di SGLT- 2, la sua concentrazione e la sua capacità di trasporto di glucosio (non è chiaro se per difetto intrinseco o adattamento); nel ratto pancreatectomizzato al 90% la resistenza periferica ed epatica all'insulina ed il difetto beta

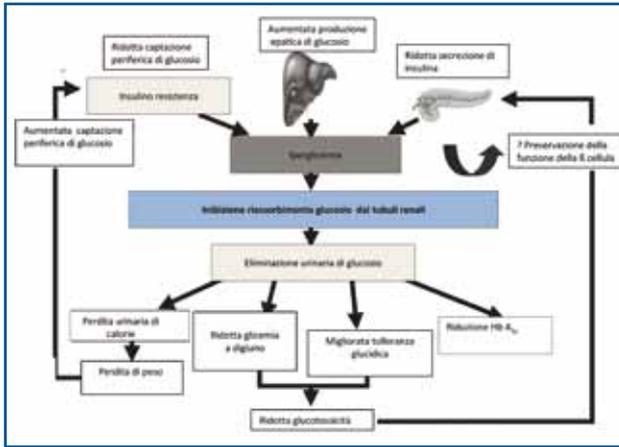


Figura 1. Rappresentazione schematica degli effetti clinici degli inibitori di SGLT- 2 da Idris I, Diabetes, Obesity and Metabolism 2009; 11: 79-88, modificata (ref 27).

cellulare acquisito sono totalmente ripristinati dalla florizina, che agisce con meccanismi simili. Inoltre la glicosuria cronica non è dannosa: la glicosuria renale familiare è una malattia geneticamente determinata assolutamente benigna⁽²⁸⁾. L'inibizione del riassorbimento del glucosio dai tubuli renali aumenta l'eliminazione del glucosio con l'urina, che a sua volta determina un bilancio calorico negativo, con riduzione del peso corporeo e conseguentemente dell'insulino-resistenza; riduce la glicemia a digiuno e postprandiale e conseguentemente la HbA_{1c} e la glucotossicità con possibile preservazione della secrezione insulinica nel tempo⁽²⁷⁾ (Figura 1). L'efficacia clinica di questa classe di farmaci, in particolare del dapagliflozin, sul compenso glicemico ed il peso corporeo e l'assenza di ipoglicemie sono state dimostrate sia nell'uso isolato⁽²⁹⁾ sia in associazione a metformina⁽³⁰⁾. Mancano ancora ovviamente studi a lungo termine, non sono ancora del tutto chiari gli effetti collaterali possibili quali infezioni urogenitali, neoplasie, anche se i dati disponibili non destano preoccupazioni particolari; sono ancora ignoti i rapporti fra costi e benefici⁽³¹⁾.

Gli inibitori del SGLT- 2, pur non ancora commercializzati in Italia, sono stati introdotti negli algoritmi come una opzione presto disponibile ed utile nella personalizzazione della terapia.

Gli algoritmi terapeutici nell'insufficienza renale cronica, con particolare riguardo all'utilizzo degli inibitori del DDP4.

La corretta terapia ipoglicemizzante in corso di insufficienza renale cronica è sempre stata oggetto di discussione. In letteratura i dati sono su diversi farmaci insufficienti o discordanti, nei riassunti delle caratteristiche dei prodotti la classificazione dell'insufficienza renale cronica è disomogenea e talora coesistono differenti indicazioni in schede nazionali ed internazionali, non sempre le schede tecniche sono

aggiornate alla letteratura più recente, nelle linee guida e consensus le opinioni ed indicazioni sono spesso discordanti.

Ad esempio secondo la scheda tecnica italiana, la metformina non deve essere utilizzata in presenza di insufficienza renale con livelli di creatinina sierica >1,53 mg/dl negli uomini >1,25 mg/dl nelle donne. Le attuali linee-guida del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) raccomandano invece di rivedere il dosaggio della metformina qualora il tasso stimato di filtrazione glomerulare sia <45 ml/min/1,73 m² e di interromperla nei pazienti in cui risulti <30 ml/min/1,73 m²⁽³²⁾. Infine una recente revisione⁽³³⁾ suggerisce che, sulla base di studi di farmacocinetica, la dose di metformina deve essere ridotta di un terzo nei pazienti con VFG stimato <45 ml/min/1.73 m² ed è probabile che la metformina sia ben tollerata anche a valori stimati di VFG <30 ml/min/1.73 m², soprattutto in pazienti con funzione renale stabile ed in assenza di insufficienza epatica e/o respiratoria; viene sottolineato tuttavia che occorrono dati di farmacocinetica più dettagliati prima di modificare le attuali linee guida e che nella pratica clinica non sono disponibili le concentrazioni plasmatiche della metformina, che potrebbero guidare i dosaggi.

Studi recenti hanno dato indicazioni sufficientemente solide sull'utilizzo delle gliptine nell'insufficienza renale cronica. La farmacocinetica di sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin e linagliptin è stata studiata in dettaglio in diversi stadi dell'insufficienza renale cronica⁽²³⁾ e sono stati pubblicati diversi studi clinici randomizzati controllati sull'utilizzo di detti farmaci in tale situazione⁽³⁴⁻³⁷⁾.

Nella versione 2012 sono suggeriti algoritmi terapeutici per diversi gradi di insufficienza renale ed è presente una tabella sinottica sulla terapia antidiabetica non insulinica, fondata essenzialmente sui riassunti delle caratteristiche dei prodotti e sui dati della letteratura (Tabella 1).

La terapia insulinica personalizzata

Le indicazioni di linee guida e consensus sulla terapia insulinica nell'insufficienza della terapia orale nel diabete tipo 2 sono eterogenee⁽³⁸⁾ ed anche gli Standard di cura italiani danno indicazioni generali sulle diverse opzioni disponibili⁽³⁹⁾. In anni recenti sono stati pubblicati numerosi lavori originali e revisioni sistematiche e metanalisi dai quali è possibile ricavare informazioni sufficienti sui vantaggi e svantaggi delle diverse opzioni in tema di equilibrio metabolico, ipoglicemie, variazioni ponderali⁽⁴⁰⁻⁴⁴⁾.

Da questi dati in estrema sintesi si può dedurre che: la terapia con analogo bifasico o prandiale può essere efficace ma espone a maggiori rischi di ipoglicemia, senza vantaggi significativi rispetto all'analogo lento; la terapia con analogo rapido ottiene un maggior controllo dell'iperglicemia post prandiale con maggiori ipoglicie-

Tabella 1. Tabella sinottica per l'uso della terapia antidiabetica non insulinica nell'insufficienza renale (da http://www.aemmedi.it/algorithmi_it_2012/).

Farmaco	IR lieve (VFG 60–89 ml/ min)	IR moderata (VFG 30–59 ml/min)	IR grave (VFG 15–29 ml/min)	Dialisi o VFG < 15 ml/ min
Metformina	Dose normale	Dose ridotta, monitoraggio	no	no
Glibenclamide	Dose ridotta, monitoraggio	Dose ridotta ,monitoraggio	no	no
Gliclazide	Dose normale	Dose ridotta , monitoraggio	no	no
Repaglinide	Dose normale	Attenzione alla titolazione	no	no
Pioglitazone*	Dose normale	Dose normale	Dose normale	no
Acarbose	Dose normale	Dose normale	no	no
Sitagliptin	Dose normale	50 mg uid	25 mg uid	25 mg uid
Vildagliptin	Dose normale	50 mg uid	50 mg uid	cautela (scarsa esperienza)
Saxagliptin	Dose normale	2.5 mg uid	2.5 mg uid	no
Linagliptin**	Dose normale	Dose normale	Dose normale	Dose normale
Exenatide	Dose normale	5 µg (10 µg con cautela)	no	no
Liraglutide	Dose normale	No (scarsa esperienza)	No (nessuna esperienza)	no
Insulina	Dose normale	Possibile riduzione fabbisogno	Possibile riduzione fabbisogno	Possibile riduzione fabbisogno

* Può causare ritenzione idrica che può esacerbare o precipitare una insufficienza cardiaca.

** Al momento non disponibile in Italia.

Tabella 2. Algoritmi di terapia insulinica. La scelta di quale agente antidiabetico e di quale schema di terapia insulinica utilizzare, va fatta in considerazione del profilo glicemico del singolo paziente, ossia se prevale l'iperglicemia a digiuno o quella post-prandiale da http://www.aemmedi.it/algorithmi_it_2012/.

SBMG	Approccio abituale	Approccio alternativo 1	Approccio alternativo 2
Iperglicemia prevalentemente a digiuno	Basale		
Iperglicemia prevalentemente post-prandiale	Analogo rapido*	Premiscelata	
Iperglicemia a digiuno e post-prandiale	Basale + bolus	Basal plus*	Premiscelata

mie; la terapia con analogo lento è efficace ed è la più gradita dai pazienti.

Nell'algoritmo si propongono schemi terapeutici basati sulla prevalenza di iperglicemia a digiuno e/o postprandiale, distinguendo fra un approccio abituale e possibili approcci alternativi (Tabella 2).

Conclusioni

Gli algoritmi AMD intendono fornire un approccio alla terapia del diabete tipo 2 personalizzato ed aderente alla situazione reale dell'assistenza diabetologica quotidiana ed essere uno strumento pratico capace di contribuire a superare l'inerzia terapeutica, anche attraverso un utilizzo "facile" dei mezzi informatici. Essi vogliono anche essere uno strumento di condivisione culturale e clinica fra specialisti e medici di medicina generale, nella logica della gestione integrata. La versione 2012 ha cercato di fornire ulteriori spunti per una pratica terapeutica quotidiana basata sulle prove e sull'attenzione clinica alle peculiarità ed alle esigenze dei singoli pazienti, ma certamente il discorso non è concluso ma aperto ad ulteriori miglioramenti, soprattutto ottenibili

attraverso il contributo critico di tutti gli utilizzatori, oltre all'evoluzione delle conoscenze scientifiche.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405-12, 2000.
- 2 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* 352:854-65, 1998.
- 3 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 359:1577-89, 2008.
- 4 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 358:2545–2559, 2008.
- 5 ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Co-

- oper 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, Bompont 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: 2560-72, 2008.
- 6 Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 360:129-139, 2009.
 - 7 Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Annals of Internal Medicine* 154:554-559, 2011.
 - 8 Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 156:218-31, 2012.
 - 9 Ismail-Beigi F. Clinical practice. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 366: 1319-27, 2012
 - 10 Diabetes Medication Comparison Table: Benefits and Risks <http://www.diabetesincontrol.com/articles/features/11666>: Ultimo accesso: 3 gennaio 2013.
 - 11 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 52:17-30, 2009.
 - 12 Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, Handelsman Y, Horton ES, Lebovitz H, Levy P, Moghissi ES, Schwartz SS. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocrine Practice* 15:540-559, 2009.
 - 13 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 55: 1577-1596, 2012.
 - 14 <http://www.aemmedi.it/algorithmi/>. Ultimo accesso: 3 gennaio 2013.
 - 15 Ceriello A, Gallo M, Armentano V, Perriello G, Gentile S, De Micheli; on behalf of the Associazione Medici Diabetologi. Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach. *Diabetes Technology and Therapeutics* 14:373-378, 2012.
 - 16 International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force (2009). Guideline on self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated type 2 diabetes. <http://www.idf.org/guidelines/self-monitoring> Ultimo accesso: 3 gennaio 2013.
 - 17 International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force (2011). Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. <http://www.idf.org/2011-guideline-management-postmeal-glucose-diabetes> Ultimo accesso: 3 gennaio 2013.
 - 18 Durán A, Martín P, Runkle I, Pérez N, Abad R, Fernández M, Del Valle L, Sanz MF, Calle-Pascual AL. Benefits of self monitoring blood glucose in the management of new onset Type 2 diabetes mellitus: the St Carlos Study, a prospective randomized clinic-based interventional study with parallel groups. *Journal of Diabetes* 2: 203-211, 2010.
 - 19 Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, Hinnen DA, Parkin CG, Jelsovsky Z, Petersen B, Schweitzer M, Wagner RS. Structured, self-monitoring blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care* 34:262-267, 2011.
 - 20 Franciosi M, Lucisano G, Pellegrini F, Cantarello A, Consoni A, Cucco L, Ghidelli R, Sartore G, Sciangula L, Nicolucci A; ROSES Study Group. ROSES: role of self-monitoring of blood glucose and intensive education in patients with Type 2 diabetes not receiving insulin. A pilot randomized clinical trial. *Diabetic Medicine* 28:789-796, 2011.
 - 21 Forxiga, INN-dapagliflozin http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf Ultimo accesso: 3 gennaio 2013.
 - 22 Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 35: 1473- 8, 2012.
 - 23 Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, Ring A, Retlich S, Heise T, Halabi A, Woerle HJ. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes Metab*. 13:939-46, 2011.
 - 24 Mazze RS, Strock E, Wesley D, Borgman S, Morgan B, Bergenstal R, Cuddihy R. Characterizing glucose exposure for individuals with normal glucose tolerance using continuous glucose monitoring and ambulatory glucose profile analysis. *Diabetes Technol Ther*. 10: 149-59, 2008.
 - 25 Metformin Summary of Product Characteristics, <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1043> Ultimo accesso: 3 gennaio 2013.
 - 26 19 April 2012 EMA/CHMP/259852/2012 Committee for medicinal products for human use (CHMP) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002322/WC500125684.pdf Ultimo accesso: 3 gennaio 2013.
 - 27 Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug *Diabetes Obes Metab*. 11:79-88, 2009.
 - 28 Ferrannini E. Learning from glycosuria. *Diabetes*. 60: 695- 6, 2011.
 - 29 Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*33:2217-24, 2010.
 - 30 Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 375:2223-33, 2010.
 - 31 Chao EC. Dapagliflozin: an evidence-based review of its potential in the treatment of type-2 diabetes. *Core Evid* 7: 21- 8; 2012.
 - 32 NICE clinical guideline 87 Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG87NICEGuideline.pdf> Ultimo accesso: 3 gennaio 2013.

- 33 Rocha A, Almeida M, Santos J, Carvalho A. Metformin in patients with chronic kidney disease: strengths and weaknesses. *J Nephrol.* 2012 May 23:0. doi: 10.5301/jn.5000166. [Epub ahead of print].
- 34 Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, Sheng D, Gonzalez E, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, Amatruda JM, Williams-Herman D. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab.* 10:545-55, 2008.
- 35 Kothny W, Foley J, Kozlovski P, Shao Q, Gallwitz B, Lukashevich V. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Jun 12. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01634.x. [Epub ahead of print].
- 36 Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren M, Suchower L, Gause-Nilsson I, Schützer KM. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled 52-week efficacy and safety study. *Int J Clin Pract.* 65:1230-9, 2011.
- 37 McGill JB, Sloan L, Newman J, Patel S, Sauce C, von Ey-natten M, Woerle HJ. Long-Term Efficacy and Safety of Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Impairment: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care.* 2012 Oct 1. [Epub ahead of print].
- 38 Vaag A, Lund SS. Insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus: treatment guidelines, clinical evidence and patterns of use of basal vs premixed insulin analogues. *European Journal of Endocrinology* 166: 159– 170; 2012.
- 39 AMD, SID Standard italiani per la cura del diabete mel-lito 2009-2010. http://www.infodiabetes.it/standard_di_cura/2010_linee_guida.pdf [http://www.siditalia.it/docu-menti/2010_linee_guida.pdf](http://www.siditalia.it/documenti/2010_linee_guida.pdf) Ultimo accesso: 3 gennaio 2013.
- 40 Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 357: 1716-30, 2007.
- 41 Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 361:1736-47, 2009.
- 42 Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, Owens DR, Bradley C, Linn T. Bretzel RG. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 371: 1073–84, 2008.
- 43 Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K. Multiple HbA1c targets and insulin analogues in type 2 diabetes: a systematic review. *Journal of Diabetes and Its Complications* 25: 275– 281; 2011.
- 44 Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Cerriello A, Esposito K. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 34:510–517, 2011.

