

## Lo studio START DIAB: descrizione del campione e trattamento all'arruolamento



S. Gentile a nome del Gruppo di Studio START DIAB\*

sandro.gentile1@gmail.com

Dipartimento Medico-Chirurgico di Medicina Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli

**Parole chiave:** Diabete mellito tipo 2, Trattamento, Inerzia terapeutica, Secondary failure

**Key words:** Type 2 Diabetes, Treatment, Therapeutic Inertia, Secondary failure

Il Giornale di AMD, 2013;16:129-137

### Riassunto

Raggiungere e mantenere i livelli di HbA1c al di sotto di 6,5% nella cura del diabete mellito (DM) è considerato un obiettivo di primaria importanza per ridurre i danni delle complicanze micro e macro vascolari ed i risultati sono tanto migliori quanto più precocemente i target vengono raggiunti rispetto al momento della diagnosi. Lo studio START DIAB è uno studio osservazionale, prospettico, multicentrico, promosso e coordinato dalla Fondazione AMD, che ha coinvolto 52 Centri della Rete di Ricerca AMD, omogeneamente distribuiti sul territorio nazionale, che si propone di osservare e descrivere l'atteggiamento terapeutico del diabetologo nella gestione dei pazienti con DM2 in trattamento con ipoglicemizzanti orali ed in scompenso metabolico (HbA1c > 7,5%), ovvero di verificare se e come viene instaurata una modifica della terapia farmacologica e se e come il compenso viene raggiunto. Lo studio prevede due fasi: valutazione ed arruolamento ed una fase di follow-up della durata di sei mesi, con registrazione dei dati al tempo zero (T0), a tre mesi (T3) e sei mesi (T6). Vengono qui presentati i dati della prima fase dello studio. Nella valutazione delle responsabilità del mancato controllo metabolico dei 2536 diabetici arruolati si possono identificare tre macroaree: una propria dalla storia naturale della malattia (32.2%), le altre pertinenti alle responsabilità del paziente (76.5%) e del clinico (10.1%). Da quest'analisi emerge come vi siano problemi di inerzia terapeutica (IT) in un numero rilevante di diabetologi. Le cause di IT sono molteplici ed essenzialmente legate alla scarsa propensione dei professionisti al cambiamento, all'organizzazione delle cure ed alla disponibilità delle terapie. Per queste ultime i nostri dati non mostrano un calo sostanziale della prescrizione di sulfoniluree e l'utilizzo dell'insulina è scarso senza giustificate motivazioni.

Viceversa, l'incremento significativo delle prescrizioni di pioglitazone e di incretine è verosimilmente legato alla virtuale mancanza di rischio di ipoglicemia e, almeno per le incretine, all'effetto neutro/favorevole sul peso corporeo. In questo senso, tanto gli inibitori delle DPP-4 che gli analoghi del GLP1 rappresentano un importante strumento per contrastare l'IT o, almeno, la componente dell'IT legata al timore di ipoglicemie e di aumento del peso corporeo. I risultati dello studio sembrano confermare che la propensione al trattamento del DM2 è ostacolata in modo evidente da vari condizionamenti, legati a problematiche di tipo culturale e organizzativo che si frappongono al raggiungimento del controllo glicemico ottimale in molti pazienti. Su queste problematiche vanno indirizzate specifiche azioni per migliorare gli esiti della malattia.

### Summary

Achieving and maintaining HbA1c levels below 6.5% in the treatment of diabetes mellitus is a primary objective to reduce the damage of the micro and macro vascular complications and the results are much better than earlier targets are achieved than at the time of diagnosis. The study aimed to observe and describe the therapeutic approach of diabetologists in the management of patients with type 2 diabetes (T2DM) treated with oral hypoglycemic drugs and in poor metabolic control (HbA1c > 7.5%), and also to assess whether and how triggers a change of drug therapy and whether and how the compensation is reached. The START DIAB is an observational prospective, multicenter, study promoted and coordinated by the AMD Foundation, which involved 52 Diabetes Units of the Research Network AMD distributed throughout the country. The study consisted of two phases: assessment and engagement phase and a follow-up period of six months, with data logging at time

#### \* Gruppo di Studio START DIAB

Carlo Giorda, Gennaro Gadaleta Caldarola, Alberto Serra, Claudio Ventura, Francesco Saverio Floridi, Riccardo Candido, Franco Gregorio, Rosa Campione, Gianclaudio Allegra, Gaspare Cordaro, Giovanni Galluzzo, Gianfranco Cuzari, Carmelo De Francesco, Saverio Fatone, Pantaleo Daniele, Salvatore Marco Rizzello, Gaudenzio Stagno, Gianraimondo Morico, Miryam Ciotola, Antonio Cimino, Paolo Desenzani, Giuseppina Zaltieri, Brunella Stara, Cesare Valsecchi, Antonio Nieddu, Fabrizio Querci, Giuseppe Marelli, Vito Antonio Ladiana, Mario Manunta, Vincenzo Armentano, Maria Antonella Ferraro, Celestino Giovannini, Marco Giordano, Maria Luisa Spina, Ferruccio D'Incau, Francesco Golia, Emilia Martedì, Cristina Romano, Angelo Corda, Giancarlo Tonolo, Fabio Celletti, Stefania Casaldi, Raffaele Scalpone, Cesare Vincenti, Elisa Nada, Antonio Ceriello, Sandro Gentile.

zero (T0), three months (T3) and six months (T6). Data presented explore the results of the first phase of the study. In the assessment of responsibility for failure to metabolic control of the 2536 diabetic subjects enrolled can be identified three main areas: its own natural history of the disease (32.2%), relevant responsibilities of the patient (76.5%) and clinical responsibilities (10.1%) and for a significant number of diabetologists there are problems of therapeutic inertia (TI). The causes of clinical inertia are multifactorial, and include providers' attitudes and beliefs, the system of care, patients' preferences, and available treatments. For treatments we observed a not a substantial decrease in the prescription of sulfonylureas and insulin use is low. While the significant increase in prescriptions of pioglitazone and incretins is related to the virtual absence of risk of hypoglycemia and, at least for incretin, to a neutral / positive effect on body weight. The incretin-based therapies represent a new potential goal-oriented treatment approach. Results of the study seem to confirm that the propensity for the treatment of T2DM is clearly hampered by constraints related to the fear of hypoglycemia and weight gain. However, this analysis found a number of issues of cultural and organizational nature that hinder the achievement of optimal glycemic control in many patients. Finally on these should be addressed specific actions to improve disease outcomes.

## Introduzione

Il diabete mellito (DM) è una malattia cronica, evolutiva e sistemica ad andamento epidemiologico crescente a livello planetario<sup>(1)</sup>. La sua gestione necessita di una adeguata organizzazione del sistema di cura, legata alle molteplici complicanze d'organo che investono competenze e livelli assistenziali diversi<sup>(2)</sup>. L'allungamento della vita media, il cambiamento degli stili di vita e la costante crescita nel numero di soggetti affetti che ne deriva, configurano un quadro di impegno economico e gestionale per il sistema sanitario di notevole impatto, destinato purtroppo a crescere rapidamente<sup>(3,4)</sup>.

Le strategie per fronteggiare quella che può essere definita una vera e propria emergenza sanitaria di tipo pandemico del DM prevedono una riorganizzazione del sistema di cura ed un uso appropriato delle evidenze scientifiche<sup>(5)</sup>.

Il trattamento precoce ed a target del DM riduce significativamente il rischio di complicanze e migliora la prognosi<sup>(6-9)</sup>. Per ottenere questo risultato è necessario raggiungere precocemente livelli ottimali di HbA1c e mantenerli nel tempo. Viceversa, i soggetti non trattati tempestivamente sono destinati per sempre a una prognosi peggiore, con un maggior rischio di complicanze e quindi con costi elevati sia assistenziali sia in termini di salute e qualità della vita. Il follow-up a lungo termine degli studi DCCT e UKPDS suggerisce che un trattamento volto a ottenere valori di HbA1c stabilmente inferiori a 7% subito dopo la diagnosi di diabete è associato ad una riduzione a lungo termine del rischio di complicanze macrovascolari<sup>(10-12)</sup>. Un va-

lore di HbA1c pari o inferiore a 7% è generalmente consigliabile in soggetti adulti con DM, per prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze macrovascolari<sup>(11,13)</sup>. L'andamento cronico e progressivo del diabete necessita di un controllo costante del grado di compenso, nonché dell'adozione di misure terapeutiche di volta in volta adeguate all'andamento della malattia<sup>(14)</sup>.

Viceversa, i dati dell'ACCORD, dell'ADVANCE e del VADT dimostrano che tentare di ottimizzare il compenso tardivamente, vale a dire dopo 8-10 anni di malattia mal controllata ed in soggetti che abbiano già avuto eventi cardio-vascolari peggiora la prognosi ed accresce il rischio di mortalità<sup>(15)</sup>.

Il messaggio che deriva dai grandi trials è chiaro: la strada giusta non è far diminuire i valori di emoglobina glicata quando si è già assestata su valori non ottimali ma intervenire tempestivamente e intensivamente fin dal momento della diagnosi o comunque alla presa in carico del paziente. Se la diagnosi di diabete è stata formulata in precedenza, è opportuno riesaminare sistematicamente il trattamento iniziale e il grado di compenso glicemico. In altri termini, vanno messe in atto le opportune variazioni della terapia finalizzate al raggiungimento, fin dai primi mesi di trattamento, del target di buon compenso previsto dagli Standard Italiani di Cura<sup>(16)</sup>, senza incorrere in ipoglicemie e creando una memoria metabolica positiva che garantisce un miglior controllo della malattia nel tempo<sup>(17)</sup>.

La valutazione della percentuale di diabetici che raggiungono i target raccomandati mostrano una evidente distanza tra gli assunti teorici e la pratica clinica<sup>(18-21)</sup>. Molte possono essere le cause di questa distanza e l'inerzia terapeutica ne rappresenta verosimilmente una delle principali<sup>(22,23)</sup>. L'inerzia terapeutica è una delle maggiori barriere per una buona pratica clinica e per il raggiungimento di target terapeutici ottimali.

Il presente studio si inserisce nel contesto del macroprogetto SUBITO!, il programma quadriennale della diabetologia italiana più ampio (2009-2013), che ha come obiettivo principale il miglioramento del compenso metabolico alla diagnosi/esordio/presa in carico il più tempestivamente possibile, al fine di ridurre il peso delle complicanze nei successivi 5 anni<sup>(24)</sup>.

Lo studio si propone di osservare e descrivere l'atteggiamento terapeutico del diabetologo nella gestione dei pazienti con diabete di tipo 2 che presentano scompenso metabolico, ovvero di verificare se e come viene instaurata una modifica della terapia farmacologica per correggere lo scompenso metabolico ed ancora se e come tale compenso viene raggiunto.

## Materiali e metodi

Lo studio START DIAB è uno studio osservazionale, prospettico, multicentrico, promosso e coordinato dalla

Fondazione AMD, che coinvolge 52 Centri della Rete di ricerca AMD, omogeneamente distribuiti sul territorio nazionale, selezionati secondo indicatori di efficienza previsti nel Manuale di Qualità della Fondazione AMD ed aderenti alla Rete di Ricerca AMD<sup>(25)</sup>. Lo studio prevede due fasi: valutazione ed arruolamento iniziata a febbraio 2011 e durata sei mesi ed una fase di follow-up della durata di altri sei mesi. Nella fase di arruolamento e di follow-up sono stati registrati parametri ematochimici, complicanze, eventi, interventi medici preordinati ed aggiuntivi in condizioni di *usual care*, vale a dire senza fare riferimento ad una flow-chart decisionale di intervento preordinata.

La diagnosi di DM tipo 2 è stata posta in accordo con i criteri definiti dagli Standard Italiani per la Cura del Diabete 2009-2010<sup>(16)</sup>.

L'approvazione del protocollo da parte del Comitato Etico locale è stata ottenuta in tutti i Centri coinvolti.

## Obiettivi dello studio

**Obiettivo Primario.** Lo studio si propone di osservare e descrivere l'atteggiamento terapeutico dei diabetologi nella gestione dei pazienti con diabete di tipo 2 che presentano scompenso metabolico.

In particolare, l'obiettivo principale è verificare se, in pazienti diabetici che presentano  $HbA1c \geq 7\%$ , viene instaurata una modifica della terapia farmacologica già in atto, per correggere lo scompenso metabolico e se tale compenso viene ottenuto. Il protocollo di studio prevedeva la registrazione dei dati all'arruolamento (T0), dopo 3 (T3) e 6 mesi (T6).

**Obiettivi Secondari.** Valutare le modifiche rispetto al basale di:

- profilo lipidico (Colesterolo Totale, Trigliceridi, C-HDL, C-LDL); Pressione arteriosa (PA); body mass Index (BMI:  $kg/m^2$ ) e creatinina (Cre; mg/dl)
- incidenza di infarto-angina-rivascolarizzazione, amputazioni diabetiche, TIA-Ictus
- incidenza di reazioni avverse riconducibili (direttamente o indirettamente) alla terapia antidiabetica orale
- numero di interventi medici (diabetologici e specialistici) registrati nell'intervallo tra le visite previste dal protocollo.

## Criteri di inclusione

Sono reclutati consecutivamente tutti i soggetti ambosessi con diabete di tipo 2 afferenti ai centri aderenti allo studio con le seguenti caratteristiche:

- età  $\geq$  di 18 anni
- scompenso glicometabolico ( $HbA1c \geq 7\%$ )
- con almeno un trattamento antidiabetico orale in corso o pregresso
- non in trattamento con insulina al momento dell'arruolamento

- con almeno un 3 mesi di storia clinica registrata negli archivi del diabetologo
- che hanno dato il proprio consenso informato scritto a partecipare alla ricerca e al trattamento dei dati personali

La prescrizione di insulina al momento del reclutamento o durante lo studio, non è stato motivo di esclusione del paziente.

## Criteri esclusione

I criteri di esclusione sono i seguenti:

- Diabete tipo 1
- Diabete gestazionale
- Pazienti in sola terapia dietetica dalla diagnosi e mai trattati in precedenza con antidiabetici orali
- Terapia con insulina in atto
- Pazienti con scompenso grave e con sintomi
- Presenza di gravi complicanze evolutive diabetiche in atto (dialisi, insufficienza renale cronica con creatinina  $> 2,5$  mg/dl, cecità da retinopatia diabetica o retinopatia proliferante mono o bilaterale, insufficienza cardiaca (classe NYHA 1-4), ulcera attiva in piede diabetico e/o pregressa amputazione, necessità di allettamento permanente
- Malattie concomitanti gravi che a giudizio del ricercatore limitano fortemente l'aspettativa di vita del paziente
- Condizioni cliniche e/o mentali e/o logistiche che a giudizio del diabetologo rendono difficile o impossibile la corretta gestione della malattia

## Gestione dei dati

Per lo studio è stato predisposto un sito internet con accesso controllato mediante username/password. I dati osservati dai medici aderenti allo studio sono stati raccolti in un'apposita scheda raccolta dati (CRF) elettronica.

## Analisi statistica

Le analisi statistiche effettuate sono state eseguite utilizzando il software statistico SAS®.

Per le variabili continue (età, BMI, dati ematochimici, pressione arteriosa, etc.) sono stati calcolati media, deviazione standard, minimo e massimo, mediana e quartili; i dati qualitativi e categorici sono stati illustrati tramite tabelle di frequenza (n,%) nelle quali le percentuali sono state calcolate sul totale dei pazienti rispondenti, escludendo pertanto i dati mancanti dai rispettivi denominatori. I dati sono stati stratificati per area geografica al fine di evidenziare eventuali sbilanciamenti nella popolazione osservata. Differenze nei principali parametri per area geografica sono stati testati con il test Chi-quadrato se variabili qualitative (obesità sì/no,

complicanze si/no) e con l'analisi della varianza per variabili quantitative quali l'età.

Prima dell'analisi, i dati raccolti sono stati cleanati e ne è stata verificata la consistenza. In fase intermedia dello studio sono state effettuate due verifiche dei dati inseriti con emissione di *queries* di verifica per i ricercatori.

Complessivamente sono stati reclutati 2597 pazienti dei quali 2536 (98.7%) pazienti idonei per le analisi relative al reclutamento.

Il test Chi-quadrato è stato utilizzato per verificare anche le differenze nelle prescrizioni dei farmaci prima e dopo la visita basale. Per i test la soglia della significatività è stata posta a  $p=0.05$ .

## Risultati

I Centri che hanno ottenuto l'approvazione del protocollo dai rispettivi Comitati Etici ed hanno fattivamente partecipato allo studio sono stati 45 (Tabella 1). Essi hanno complessivamente reclutato 2536 pazienti analizzabili statisticamente: 50.6% residenti al sud e isole, 30.5% al nord e il 18.9% al centro Italia.

## Caratteristiche generali

Le caratteristiche generali della casistica di studiata sono sintetizzate nella Tabella 1. Più in dettaglio, il rapporto M/F era 1.15 e l'età media di 65.6 ( $\pm 10.1$ ) anni per i maschi e 63.6 ( $\pm 10.4$ ) per le femmine. La popolazione complessivamente era leggermente più anziana al centro ( $65.6 \pm 10.6$  anni) e al nord ( $65.2 \pm 10.5$  anni) rispetto al sud ( $63.9 \pm 10.0$  anni), sebbene in modo non clinicamente rilevante: l'85.6% dei soggetti aveva dai 50 agli 80 anni (Figura 1).

L'84.6% era in sovrappeso e il 42.7% era obeso: i pazienti del sud risultavano obesi nel 47.4% dei casi, al nord nell'40.4% e al centro nell' 33.8% (chi-quadrato:  $p<0.0001$ ). Per il 7.3% dei pazienti la diagnosi di diabete

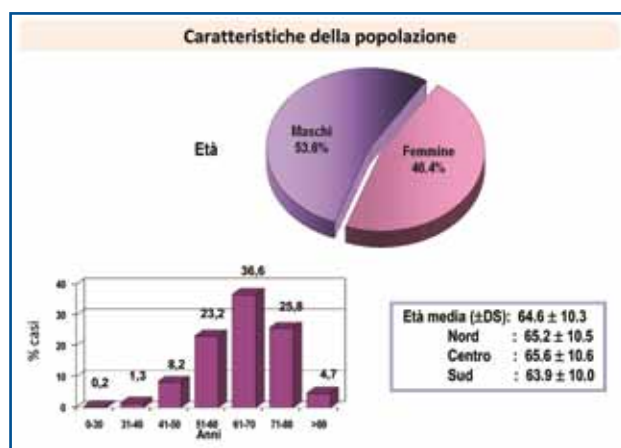


Figura 1. Descrizione della casistica per sesso ed età (% ,  $M \pm DS$  e *de-cad*).

Tabella 1. Elenco dei Centri partecipanti allo studio.

Codice Centro	Struttura	Città	Responsabile Studio
1	Ospedale maggiore di Chieri	Chieri (TO)	Carlo Giorda
3	Ospedale di Circolo Fondazione Macchi	Cittiglio - Varese	Gennaro Gadaleta Calderola
7	Ospedali riuniti Anzio-Nettuno	Anzio (RM)	Alberto Serra
8	Ospedale Israelitico Roma	Roma	Claudio Ventura
9	ACISMOM - Osp.S.Giovanni Battista	Roma	Francesco Saverio Floridi
10	ASS1 Triestina	Trieste	Riccardo Candido
13	Ospedale E. Profili	Fabriano	Franco Gregorio
17	ASP Catania	Bronte	Rosa Campione
18	PO Guadagna	Palermo	Gianclaudio Allegra
20	ASP 3 Catania - Poliamb. Ramacca	Ramacca	Gaspere Cordaro
21	Osp. San Giacomo d'Altopasso	Licata	Giovanni Galluzzo
23	Poliambulatorio Sant'Alessio Siculo	Gaggi (ME)	Gianfranco Cuzari
24	Az. Ospedali Riuniti Papardo Piemonte	Messina	Carmelo De Francesco
27	Ospedale di Pietà	Ruvo di Puglia	Saverio Fatone
28	Distretto Sanitario Campi Salentina	Campi Salentina (LE)	Pantaleo Daniele
29	Poliambulatorio Latiano (dist. Mesagne)	Latiano	Salvatore Marco Rizzello
33	Distretto Sanitario Palmi	Palmi (RC)	Gaudenzio Stagno
35	ASUR Marche zona territoriale 8	Civitanova Marche	Gianraimondo Morico
37	CAD Centro Assistenza Diabetica	Napoli	Miryam Ciotola
39	SPEDALI CIVILI DI BRESCIA	Brescia	Antonio Cimino
40	PO Montichiari	Montichiari	Paolo Desenzani
41	Ospedale Sant'Orsola	Brescia	Giuseppina Zaltieri
42	Azienda ospedale civile Legnano	Corsico (MI)	Brunella Stara
43	Ospedale Maggiore di Crema	Crema	Cesare Valsecchi
45	Policlinico Sassarese	Sassari	Antonio Nieddu
46	PO Presenti Fenaroli	Alzano Lombardo	Fabrizio Querci
47	AO Desio e Vimercate	Desio	Giuseppe Marelli
50	Casa di cura Villa Verde	Taranto	Vito Antonio Ladiana
51	Casa di Cure Triolo Zanca	Palermo	Mario Manunta
52	Distretto sanitario 29 -ASL NA1 centro	Napoli	Vincenzo Armentano
53	PST Gallico	Gallico (RC)	Maria Antonella Ferraro
54	ASP5 Reggio C. polo sanitario nord	Reggio Calabria	Celestino Giovannini
55	Ambulatorio San Cataldo	San Cataldo (CL)	Marco Giordano
57	Az ospedaliera C. Poma	Asola	Maria Luisa Spina
59	Ospedale Santa Maria del Prato	Feltre	Ferruccio D'incau
60	Ospedale G.moscato	Aversa (NA)	Francesco Golia
61	Centro AID Portici	Portici (NA)	Emilia Martedi
63	Fondazione Macchi Varese	Varese	Cristina Romano
64	Ospedale Santa Barbara	Carbonia Iglesias	Angelo Corda
66	Seconda Università di Napoli	Napoli	Sandro Gentile
67	San Giovanni di Dio	Olbia (OT)	Giancarlo Tonolo
68	Ospedale Civile di Pontecorvo	Pontecorvo (FR)	Fabio Celletti
69	Ospedale civile di Anzio	Anzio (RM)	Stefania Casaldi
70	Studio Specialistico Medical Center	Frascati (RM)	Raffaele Scalpone
71	Distretto Socio Sanitario di Maglie	Maglie (LE)	Cesare Vincenti



**Tabella 2.** Caratteristiche descrittive della popolazione al momento del reclutamento. I dati sono espressi come media  $\pm$  SD e come percentuale, quando categorici.

Variabile	Frequenza (%) o Media $\pm$ DS
Casistica	
Maschi	53.6
Età (anni)	64.5 $\pm$ 10.3
<b>Area geografica</b>	
Nord	30.5
Centro	18.9
Sud	50.6
<b>Caratteristiche del diabete</b>	
Nuova diagnosi ( $\leq$ 1 anno)	7.3
Durata malattia (anni)	10.0 $\pm$ 7.4
Complicanze (%)	30.4
Retinopatia	14.8
Nefropatia	13.1
Neuropatia	10.7
<b>Parametri antropometrici e patologie associate</b>	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.8 $\pm$ 5.3
Pressione A (mm Hg)	135 $\pm$ 16.4
Pressione A diastolica (mm Hg)	79 $\pm$ 8.2
Complicanze cardiovascolari (%)	13.7
TIA (%)	3.2
Angina (%)	2.6
Infarto (%)	5.7
Rivascolarizzazione (%)	6.6
Neoplasie (%)	3.2
<b>Parametri biochimici</b>	
Emoglobina glicata (%,* )	8.0 $\pm$ 1.0
Colesterolo totale (mg/dl)	183.2 $\pm$ 38.3
Colesterolo HDL (mg/dl)	48.3 $\pm$ 12.0
Colesterolo LDL (mg/dl)	105.0 $\pm$ 34.7
Trigliceridi (mg/dl)	147.7 $\pm$ 73.6
Creatinina (mg/dl)	0.9 $\pm$ 0.6
<b>Farmaci in corso al momento della visita basale (%) per la patologia di base (**)</b>	
Metformina	86.2
Sulfaniluree	44.4
Glitazoni	12.1
Acarbose	3.2
Incretine	13.4
Repaglinide	11.0
Insulina (**)	-
<b>Farmaci in corso al momento della visita basale patologie cardiovascolari</b>	
Farmaci in uso (%)	80.6
Antipertensivi	83.6
Antidislipidemici	67.6
Antiaggreganti/Anticoagulanti	50.9

(\*) criterio di inclusione è emoglobina glicata  $\geq$ 7%

(\*\*) pazienti con insulina in corso al reclutamento erano esclusi dallo studio

era stata formulata entro 1 anno, mentre il tempo medio di malattia complessivamente era di 10.0  $\pm$  7.6 anni (range interquartile 4-14; mediana 9). I pazienti presentavano valori pressori fuori norma nel 50.5% dei casi.

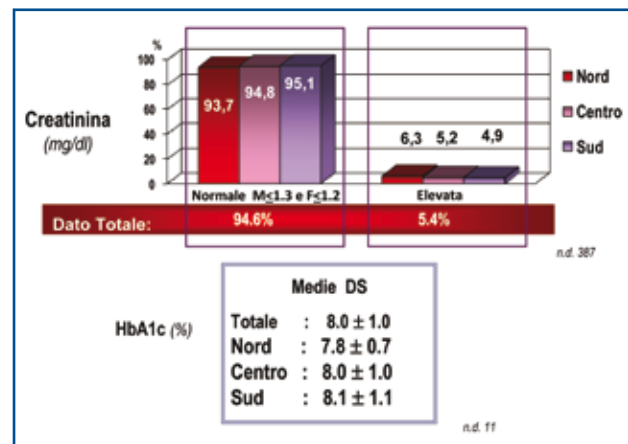
## Complicanze

Il 30.4% dei pazienti presentava almeno una complicanza del diabete: retinopatia nel 14.8%, nefropatia nel 13.1%, neuropatia nel 10.7% (Tabella 2) ed in generale la frequenza dei soggetti con complicanze diabetiche è risultata superiore al centro (38.1%), seguito dal sud (29.9%), e inferiore ancora al nord (26.3%). (Chi-quadrato:  $p < 0.0001$ ).

I pazienti presentavano pregressi eventi cardiovascolari nel 13.7% dei casi e, in particolare, rivascolarizzazione nel 6.6%, infarto del miocardio nel 5.7%, TIA nel 3.2% e angina nel 2.6%. Il 3.2% aveva avuto una diagnosi di neoplasia.

## Dati di laboratorio

I trigliceridi risultavano fuori dalla norma nel 39.2% dei pazienti (valori normali  $\leq$ 150mg/dl), il colesterolo totale nel 39.1% (valori normali  $\leq$ 190mg/dl), il colesterolo LDL nel 52.2% (valori normali  $<$ 100mg/dl), il colesterolo HDL nel 38.5%. I valori di creatinina e di HbA1c sono riportati in figura 2. I valori medi di creatinina non differiscono significativamente nelle varie aree geografiche.



**Figura 2.** Distribuzione (%) di creatininemia e HbA1c per area geografica.

## Interpretazione dello scompenso

Le spiegazioni più frequentemente fornite dai clinici circa i valori elevati di emoglobina sono state: stile di vita scorretto dei pazienti (SdV, 64.6%), probabile secondary failure (32.2%) e scarsa compliance (SCO, 15.3%) (Figura 3).



Figura 3. Motivazioni date dal diabetologo per il cattivo compenso dei pazienti arruolati nello studio e loro frequenza.

In generale, sono identificabili 3 tipologie nelle motivazioni per lo scompenso, che possono essere presenti singolarmente o associate.

Storia naturale della malattia: *secondary failure* (SF, 32.2%)

Atteggiamento del paziente (AP), definito da *eventi avversi/abbandono terapia* (4.4%), *sospensione spontanea della terapia* (4,3%), *SdV* (64.6%) e *SCO* (15,3%) per il 76.5% dei soggetti (spesso per un soggetto sono state riportate più motivazioni);

Responsabilità medica: *terapia variata dal MMG* (5.5%), *terapie concomitanti* (3.1%), *insufficiente azione terapeutica* (0.5%), *compenso in miglioramento* (0.5%), *valore accettabile per età* (0.5%) pari al 10.1%.

## Trattamento all'arruolamento

Nel 59.7% dei casi i pazienti arruolati erano in regime di politerapia, nel 38,5% in monoterapia e solo 1,9% non erano al momento in trattamento con alcun farmaco, pur essendo stati trattati con ipoglicemizzanti orali in precedenza, in accordo con i criteri di arruolamento.

Tabella 3. Motivo della NON modifica alla terapia (il questionario prevedeva più risposte per ciascun paziente).

	Pazienti (%)
Necessario più tempo per la terapia attuale	46.8
Paziente anziano/sufficiente il risultato raggiunto	13.9
Timore di ipoglicemie	15.7
Timore di aumento peso	8.9
Già in uso troppi farmaci	5.6
Paziente difficile, non si può ottenere di più	19.2
Assunzione non corretta della terapia	17.6
Sospensione della terapia da parte del paz.	4.0
Peggiorato lo stile di vita	44.7
Terapia diabetogena concomitante (steroidi, ...)	5.3
Altro	5.7

Il trattamento ipoglicemizzante orale era stato instaurato da <3 mesi nell'1.8% dei casi, da 3-6 mesi in 16.2%, da 7-12 mesi 22.3%, da 1-2 anni in 21.9% e da oltre 2 anni in 37.7% dei soggetti arruolati.

I pazienti in trattamento con metformina erano 86.2%, quelli con sulfaniluree 44.4%, incretine 13.6% e glitazoni 12.1% (Tabella 4).

L'80.6% dei soggetti al momento della visita di arruolamento assumeva almeno un trattamento per patologie cardiovascolari: il 67.4% antipertensivi, il 54.5% antidislipidici e il 41.0% antiaggreganti/anticoagulanti (Tabella 5).

## Modifiche del trattamento alla prima visita

A T0 la terapia è stata modificata nel 70.7% dei pazienti e nel 30.1% dei casi si trattava di una modifica del dosaggio, mentre nel 69.2% era una variazione nella combinazione farmacologica prescritta.

I motivi prevalentemente indicati dai clinici per giustificare una "non modifica" della terapia in atto sono stati: *necessario più tempo per gli effetti della terapia attuale*

Tabella 4. Confronto tra le terapie ipoglicemizzanti all'arruolamento e quelle prescritte a T0 (% casi), Variazione ( $\Delta$  %) e significatività delle differenze.

CLASSI FARMACEUTICHE	Terapia all'arruolamento	Terapia prescritta a T0	Variazione $\Delta$ (%)
	Casi %	Casi %	
Metformina	86.2	88.2	+2,32
Glibenclamide	20.9	17.0	-18,7
Glipizide	0.4	0.4	-
Gliquidone		0.0	-
Gliclazide	8.7	8.5	-2,3
Glimepiride	14.6	16.7	+14,4
Altra Sulfonilurea	0.1	0.1	-
Pioglitazone	12.1	23.2	+91,7
Acarbose	3.2	4.5	+40,6
Exenatide	1.3	2.9	+ 123,1
Sitagliptin	5.8	16.1	+ 177,6
Vildagliptin	3.1	6.9	+ 122,6
Liraglutide	2.1	4.1	+95,2
Saxagliptin	1.0	3.6	+ 260,0
FARMACI: AGGREGAZIONE PER MACROCLASSI			
	Terapia all'arruolamento	Terapia prescritta a T0	Significatività statistica p**
	Casi %	Casi %	
Metformina	86.2	88.2	0.0382
Sulfaniluree	44.4	42.5	<0.0001
Glitazoni	12.1	23.2	<0.0001
Acarbose	3.2	4.5	0.0229
Incretine	13.4	33.5	<0.0001
Repaglinide	11.0	13.4	<0.0001
Insulina	-	3.8	-

**Tabella 5.** Confronto tra le terapie cardiovascolari (classi di farmaci) all'arruolamento e prescritte a TO (% casi) e significatività delle differenze.

Terapie Cardio-Vascolari Classi di Farmaci	Arruolamento Casi %	Prescrizione TO Casi %	Significatività statistica p
Antipertensivi	83.6	82.9	n.s.
Antidislipidemici	67.6	74.5	<0.0001
Antiaggreganti/ Anticoagulanti	50.9	52.5	0.0351

(46.8%), peggiorato stile di vita (44.7%) e paziente difficile da cui non si può ottenere di più (19.2%), (Tabella 3).

Durante la visita al 3.8% dei pazienti viene prescritta insulina ex novo (Tabella 5), mentre la metformina resta il primo farmaco prescritto (86.2% vs 88.2%;  $p=0.0382$ ). Cresce significativamente rispetto al basale la prescrizione di incretine dal 13.4% al 33.5% ( $p<0.0001$ ) e dei glitazoni dal 12.1% al 23.2% ( $p<0.0001$ ) mentre per le sulfoniluree la riduzione è modesta, sebbene significativa ( $p<0.0001$ ), (Tabella 4).

L'80.6% dei soggetti al momento della visita assumeva una terapia per patologie cardiovascolari (Tabella 6): il 67.4% assumeva antipertensivi, il 54.4% antidislipidemici e il 41.0% antiaggreganti/anticoagulanti

Al momento della visita è stato confermato/prescritto un trattamento per patologie cardiovascolari nell'83.7% dei pazienti, registrando un significativo incremento delle prescrizioni solo per gli antidislipidemici (54.5% vs 62.4%;  $p<0.0001$ ) (Tabella 5).

## Discussione

Raggiungere e mantenere i livelli di HbA1c al di sotto di 6.5% nella cura del diabete mellito è considerato un obiettivo di primaria importanza per ridurre i danni delle complicanze micro- e macro-vascolari ed i risultati sono tanto migliori quanto più precocemente i target vengono raggiunti rispetto al momento della diagnosi<sup>(6-13)</sup>. Tuttavia, ottenere un controllo metabolico ottimale è ancora una sfida aperta per molti pazienti tipo 2, nonostante siano oggi disponibili numerose classi di farmaci potenti e sicuri. Il data base degli Annali AMD documenta come solo una percentuale vicina al 50% di diabetici tipo 2 raggiunga questo obiettivo e come un endpoint composito come buon livello di HbA1c, efficace controllo dei valori pressori e dei parametri lipidici sia raggiunto in una percentuale vicina al 5.5% dell'intera coorte<sup>(18, 26)</sup>. Molti fattori ostacolano il raggiungimento di questi obiettivi, come l'aderenza alle linee guida<sup>(27, 28)</sup>, la scarsa organizzazione delle cure secondo un percorso strutturato e condiviso tra medici di medicina generale e specialisti diabetologi<sup>(29)</sup>, la mancanza di un'organizzazione in team di molte strutture diabetologiche e la necessità di superare barriere come l'inerzia terapeutica. L'Associazione Medici Diabetologi ha lanciato il grande progetto della diabetologia italiana 2009-2013,

SUBITO! per modificare l'organizzazione delle cure in Italia<sup>(30)</sup>, producendo documenti di consenso sull'organizzazione delle cure in ospedale e sul territorio<sup>(31, 32)</sup> e proprie linee guida<sup>(33)</sup>, lanciando delle survey per valutare l'atteggiamento dei clinici e la loro propensione al trattamento precoce ed intensivo dei diabetici tipo 2<sup>(34-35)</sup>.

I risultati di queste survey indicano chiaramente che le principali barriere che si frappongono all'ottimizzazione delle cure ed alla loro implementazione precoce dipendono da problemi organizzativi e strutturali ma indicano anche che i diabetologi sono poco propensi a considerare appieno l'importanza dell'inerzia terapeutica<sup>(34-35)</sup>.

I risultati del presente studio sembrano confermare che la propensione al trattamento di diabetici tipo 2 è ostacolata in modo evidente da condizionamenti legati al timore delle ipoglicemie, all'aumento di peso ed al considerare poco opportuno aumentare le classi di farmaci ipoglicemizzanti orali per il conseguimento di un migliore controllo metabolico perché i diabetici assumono già troppi farmaci. Nella valutazione delle responsabilità del mancato controllo metabolico dei diabetici che vengono arruolati si possono identificare tre macroaree: una propria dalla storia naturale della malattia (*secondary failure*; STO), le altre pertinenti alle responsabilità del paziente (*eventi/abbandono terapia, stile di vita scorretto, scarsa compliance, sospensione spontanea*; PAZ) e quelle del clinico (*terapia variata dal MMG, Terapia concomitante, insufficiente azione terapeutica, compenso in miglioramento, valore accettabile per età*; DBL), rispettivamente pari al 32.2%, 76.5% e 10.1% (*per ogni paziente era possibile scegliere più opzioni*). È evidente come i diabetologi tendano ad identificare le responsabilità del cattivo controllo metabolico soprattutto nel paziente diabetico.

A conferma di questo dato sta anche il fatto che alla visita iniziale il 29.3% dei pazienti non hanno ricevuto alcuna variazione della terapia, sebbene fossero mal compensati e nel 46.8% di essi la motivazione era che quella terapia avesse *bisogno di più tempo* per risultare efficace. Va ricordato che il tempo minimo di durata delle terapie già in atto era all'arruolamento di 3 mesi, arrivando anche ad oltre 2 anni e come subito dopo il fattore tempo le motivazioni più frequenti fossero il *peggioramento dello stile di vita* dei pazienti (44.7%) e *paziente difficile* (19.2%). Le modifiche della precedente terapia apportate alla visita di arruolamento non hanno comportato una riduzione significativa dell'uso di secretagoghi né di acarbiosio ma quest'ultimo era utilizzato da un numero molto piccolo di pazienti. Viceversa vi è stato un notevole e significativo aumento nella nuova prescrizione di pioglitazone e di farmaci dell'asse incretinico. L'insulina è stata prescritta solo nel 3.8% dei diabetici scompensati.

Da quest'analisi risulta chiaro che vi siano problemi di inerzia terapeutica in un numero rilevante di diabetologi. Le cause dell'inerzia terapeutica sono molteplici ed essenzialmente ascrivibili alla propensione dei professionisti al cambiamento, all'organizzazione delle cure ed alla disponibilità delle terapie<sup>(36)</sup>. Ma la principale responsabilità resta dei professionisti e può riguardare incertezza del target da

raggiungere in particolari popolazioni di diabetici, mancanza di esperienza ad un approccio treat-to-target, sovrastima della propria aderenza alle linee guida<sup>(37)</sup>. Fattori organizzativi come mancanza di tempo, cattiva organizzazione di percorsi di gestione integrata e scarsa aderenza dei pazienti possono contribuire in modo notevole all'inerzia<sup>(38)</sup>. Anche il timore dell'ipoglicemia e dell'aumento di peso corporeo possono condizionare le scelte dei professionisti e provocare inerzia<sup>(39,40)</sup>. Tutti questi elementi sono stati oggetto delle survey di AMD<sup>(35,35)</sup> ed anche in questo studio concorrono in maniera apprezzabile all'inerzia terapeutica.

L'ipoglicemia è di gran lunga l'effetto collaterale del trattamento ipoglicemizzante più frequente e pesante per i diabetici, con un impatto notevole su mortalità, morbilità e qualità di vita<sup>(41)</sup>. Si calcola che un paziente diabetico tipo 2 su quattro, trattato con insulina da >5 anni abbia avuto almeno un episodio ipoglicemico severo e che il rischio di averne altri cresce con la durata del trattamento e con l'età<sup>(37)</sup>.

Anche il trattamento con sulfoniluree presenta un elevato rischio di ipoglicemie, sebbene meno elevato rispetto all'insulina, rispettivamente del 7% e 39%<sup>(42)</sup>. Anche grandi trials come ACCORD, ADVANCE e VADT hanno posto all'evidenza del clinico il peso delle ipoglicemie<sup>(43,44)</sup>. Molti trattamenti ipoglicemizzanti si associano ad aumento di peso, come i segretagoghi, il pioglitazone e l'insulina. Per tale motivo nello studio DOWN il 50-55% dei *general practitioners* tendono a ritardare il più possibile la terapia insulinica fino a quando non diventava assolutamente indispensabile<sup>(45)</sup>.

Nel nostro studio risulta di non univoca interpretazione il fatto che non vi sia un calo sostanziale della prescrizione di sulfoniluree, sebbene questa categoria di farmaci sia gravata da un rischio ben noto di ipoglicemia e di aumento di peso, mentre è più chiara la motivazione dello scarso utilizzo dell'insulina.

Viceversa l'incremento significativo delle prescrizioni di pioglitazone<sup>(46)</sup> e di incretine è verosimilmente legato alla virtuale mancanza di rischio di ipoglicemia e, almeno per le incretine, all'effetto neutro/favorevole sul peso corporeo<sup>(47, 48)</sup>, sebbene il modesto aumento di peso prodotto dal pioglitazone sia ben controllabile.

In questo senso, tanto gli inibitori delle DPP-4 che gli analoghi del GLP1 rappresentano un importante strumento per contrastare l'inerzia terapeutica o, almeno, la componente dell'inerzia legata al timore di ipoglicemie e di aumento del peso corporeo.

Tuttavia, da questa analisi emergono una serie di problematiche di tipo culturale e organizzativo che si frappongono al raggiungimento del controllo glicemico ottimale in molti pazienti e su queste vanno indirizzate specifiche azioni per migliorare gli esiti della malattia.

*Un ringraziamento è dovuto a Takeda Italia SpA per il sostegno economico incondizionato che ha consentito la realizzazione dello studio START DIAB. Un grazie anche a QB GROUP SpA per il supporto tecnico organizzativo e statistico allo studio.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Mladovsky P, Allin S, Masseria C, et al. Health in the European Union. Trends and analysis. WHO – European Observatory on Health Systems and Policies, 2009. Observatory Studies Series n. 19. <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics>.
2. Abegunde DO; Mathers CD; Adam T; Ortegón M; Strong K. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. *Lancet* 8;370 (9603):1929-38, 2007.
3. Williams R, Van Gaal L, Lucioni C. Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes. *Diabetologia (Germany)*, 45(7) pS13-7, Jul 2002.
4. Bruno G; Cavallo-Perin P, Costa G, Demaria M, Panero F, Petrelli A, Picariello R, Gnani R. Direct costs in diabetic and non diabetic people: the population-based Turin study, Italy. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases. NMCD*;22(8):684-90, 2012.
5. World Health Organization (WHO). Preventing chronic diseases: a vital investment. WHO Global Report. Ginevra 2005. [http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/en](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en).
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*; 329 (14): 977-86, 1993.
7. 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*. 12;352(9131):837-53, 1998.
8. Gæde P, Pedersen O. Intensive Integrated Therapy of Type 2 Diabetes. Implications for long-Term Prognosis. *Diabetes*, 53 (suppl 3), S39-47, 2004.
9. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*;358:580-91, 2008.
10. Pedersen O, Gæde PH: Intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in type 2 diabetes: the Steno-2-study. *Metabolism*; 52: 19-23, 2003.
11. Gæde P, Pedersen O: Multi-targeted and aggressive treatment of patients with type 2 diabetes at high risk: what are we waiting for? *HormMetab Res*; 37 (suppl 1): 76-82, 2005.
12. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*; 353:2643-2653, 2005.
13. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillion DJ, Backlund JY, O'Leary DH, Genuth S; Diabetes Control and Complications Trial; Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *New Engl J Med*. 22;353(25):2643-53, 2005.
14. 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*; 359:1577-1589, 2008.
15. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale AM, Howard BV, Kirkman S, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 32(1):187-192, 2009.
16. Bruno G, De Micheli A, Frontoni S, Monge L; Società Italiana di Diabetologia-Associazione Medici Diabetologi (SID-



- AMD) Working Group on the Standards of Care for Diabetes. Highlights from "Italian Standards of care for Diabetes Mellitus 2009-2010". *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*;21(4):302-14. Epub 2010 Sep 18, 2011.
17. Ihnat MA, Thorpe JE, Ceriello A. Hypothesis: the "metabolic memory", the new challenge of diabetes. *Diabet Med*; 24: 582-6, 2007.
  18. Nicolucci A, Rossi MC, Arcangeli A, Cimino A, de Bigontina G, Fava D, Gentile S, Giorda C, Meloncelli I, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G. On behalf of AMD-AnnalsStudy Group. Four-year impact of a continuous quality improvement effort implemented by a network of diabetes outpatient clinics: the AMD-Annals initiative. *Diab Med*, 27:9, 1041-48, 2010.
  19. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA*;291:335-42, 2004.
  20. Saaddine JB, Cadwell B, Gregg EW, Engelgau MM, Vinicor F, Imperatore G, Narayan KM. Improvements in diabetes processes of care and intermediate outcomes: United States, 1988-2002. *Ann Intern Med.*;144(7):465-74, 2006.
  21. Hoerger TJ, Segel JE, Gregg EW, Saaddine JB, Hoerger TJ, et al. Is glycemic control improving in U.S. adults? *Diabetes Care.*;31(1):81-6. Epub 2007 Oct 12, 2008.
  22. Simon D. Therapeutic inertia in type 2 diabetes: insights from the PANORAMA study in France. *Diabetes Metab.*; 38Suppl 3:S47-52, 2012.
  23. Johnson PE, Rush WA, Biltz G. Clinical Inertia and Outpatient Medical Errors. *Advances in Patient Safety: Vol. 2, 2005* <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/advances/vol2/oconnor.pdf>.
  24. Suraci C, Mulas F, Rossi MC, Gentile S, Giorda CB. Management of newly diagnosed patients with type 2 diabetes: what are the attitudes of physicians? A SUBITO!AMD survey on the early diabetes treatment in Italy. *Acta Diabetol*. 1. DOI 10.1007/s00592-012-0374-5, 2012.
  25. I Progetti della Rete di Ricerca AMD. [http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/i\\_progetti\\_rete\\_di\\_ricerca/](http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/i_progetti_rete_di_ricerca/).
  26. Rossi MC, Nicolucci A, Arcangeli A, Cimino A, De Bigontina G, Giorda C, Meloncelli I, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G. on behalf of the AMD AnnalsStudy Group. Baseline quality of care data from a quality improvement program implemented by a network of diabetes outpatient clinics. *Diabetes Care*. 31(11):2166-8, 2008.
  27. Giaccari A, Giorda CB, Riccardi G, De Micheli A, Bruno G, Monge L, Frontoni S. Evaluation of guidelines on diabetes medication. *Ann Intern Med*. 15;156(10):752-3, 2012.
  28. Giorda C, Picariello R, Nada, Tartaglino B, Marafetti L, Costa G, Gnani R. The Impact of Adherence to Screening Guidelines and of Diabetes Clinics Referral on Morbidity and Mortality in Diabetes. *PLoS ONE*; 7(4) Epub 2012 Apr 3, 2012. [www.plosone.org](http://www.plosone.org).
  29. Giorda C, Petrelli A, Gnani R, Regional Board for Diabetes Care of Piemonte. The impact of second-level specialized care on hospitalization in persons with diabetes: a multilevel population-based study. *Diabet Med*;23:377-83, 2006.
  30. Il GRANDE PROGETTO "SUBITO!" della DIABETOLOGIA ITALIANA (2009-2013). [http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/il\\_grande\\_progetto\\_subito!\\_della\\_diabetologia\\_italiana/](http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/il_grande_progetto_subito!_della_diabetologia_italiana/).
  31. Gentile FM, Armentano V, Baruffaldi L, Bulzomi R, Ciullo I, Gaeta I, Mulas MF, Ragonese M. Documento per la riorganizzazione in Team Multiprofessionale di Strutture Aziendali di iabetologia sul Territorio. [http://www.aemmedi.it/files/Linee-giuda\\_Raccomandazioni/2012/Documento\\_diabetologia\\_ambulatoriale\\_e\\_del\\_territorio.pdf](http://www.aemmedi.it/files/Linee-giuda_Raccomandazioni/2012/Documento_diabetologia_ambulatoriale_e_del_territorio.pdf), 2012.
  32. Branca MT, Buzzetti R, Fedele D, Giorda CB, Manicardi V, Mannino D, Mulas MF, Pinelli L, Squatrito S, Suraci C. Organizzazione dell'assistenza al paziente con diabete in ospedale e sul territorio. [http://www.aemmedi.it/files/Linee-giuda\\_Raccomandazioni/2012/Documento\\_diabetologia\\_ambulatoriale\\_e\\_del\\_territorio.pdf](http://www.aemmedi.it/files/Linee-giuda_Raccomandazioni/2012/Documento_diabetologia_ambulatoriale_e_del_territorio.pdf).
  33. Ceriello A, Gallo M, Armentano V, Perriello G, Gentile S, De Micheli A; Associazione Medici Diabetologi. Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach. *Diabetes Technol-Ther*;14(4):373-8. Epub 2012 Jan 4, 2012.
  34. Giorda CB, Mulas MF, Manicardi V, Suraci C, Guida P, Marafetti L, Nada E, Gentile S. Factors associated with a rapid normalization of HbA1c in newly diagnosed type 2 diabetes patients seen in a specialist setting. *Acta Diabetol DOI* 10.1007/s00592-012-0431-0.
  35. Suraci C, Mulas F, Rossi MC, Gentile S, Giorda CB. Management of newly diagnosed patients with type 2 diabetes: what are the attitudes of physicians? A SUBITO!AMD survey on the early diabetes treatment in Italy. *Acta Diabetologica*, 49(6), 29-433, 2012.
  36. Triplitt C, McGill JB, Porte D Jr, Conner CS. The changing landscape of type 2 diabetes: the role of incretin-based therapies in managed care outcomes. *J Manag Care Pharm*;13: S2-16, 2007.
  37. Nicolucci A, Rossi MC. Incretin-based therapies: a new potential treatment approach to overcome clinical inertia in type 2 diabetes. *Acta Biomed*; 79:184-191, 2008.
  38. Brown JB, Nichols GA, Perry A: The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:1535-1540, 2004.
  39. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*;147:386-399, 2007.
  40. Russell-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes—causes, effects and coping strategies. *Diabetes Obes Metab*;9:799-812, 2007.
  41. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabet Med*; 25: 245-54, 2008.
  42. UK Hypoglycaemia Study Group. Examining hypoglycaemic risk in diabetes: effect of treatment and type of diabetes. *Diabetologia*; 50: 1140-7, 2007.
  43. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*; 358: 2545-59, 2008.
  44. Studio VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial). Press release: <http://www.diabetes.org/for-media/pr-intense-blood-glucose-control-yields-no-significant-effect-on-cvdrreduction.jsp>.
  45. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, et al; The International DAWN Advisory Panel. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care*; 28: 2673-9, 2005.
  46. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagonlike peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*; 368: 1696-705, 2006.
  47. Van Gaal LF, Gutkin SW, Nauck MA. Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagon-like peptide 1 receptor agonists or insulin for patients with inadequate glycemic control? *Eur J Endocrinol*; 158: 773-84, 2008.
  48. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, 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: 1279-89, 2005.