

Nuove terapie a basso impatto sulle ipoglicemie: prospettive future



E. Mannucci

edoardo.mannucci@unifi.it

Agenzia Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Parole chiave: Ipoglicemia, Insulina, Diabete di tipo 2

Key words: Hypoglycemia, Insulin, Type 2 diabetes

Il Giornale di AMD, 2013;16; S2: 16-20

Riassunto

L'ipoglicemia è un evento potenzialmente pericoloso, non solo per le alterazioni immediate dello stato di coscienza, ma anche quale fattore di rischio per le cadute nell'anziano; inoltre, esistono evidenze crescenti di un suo possibile impatto negativo sulla mortalità cardiovascolare. In passato, un rischio elevato di ipoglicemie era il prezzo inevitabile da pagare per ottenere un buon controllo metabolico. Oggi, almeno nel diabete di tipo 2, la disponibilità di un numero crescente di farmaci (come gli inibitori della DPP4 e gli agonisti del GLP-1) che non determinano ipoglicemia, oltretutto dotati di un profilo d'azione apparentemente favorevole sul piano cardiovascolare, permette di ottenere un buon controllo in moltissimi pazienti senza dover ricorrere a sulfaniluree, glinidi o insulina, e quindi azzerando di fatto il rischio ipoglicemico. Nei casi in cui l'insulina è comunque necessaria, l'incidenza di ipoglicemie può essere ridotta in modo sostanziale attraverso la scelta di schemi terapeutici personalizzati sulla base delle glicemie del paziente, evitando la combinazione con le sulfaniluree ed utilizzando gli analoghi anziché l'insulina umana. In particolare, l'introduzione dell'analogo lento degludec permetterà di ridurre ulteriormente il rischio di ipoglicemie, sia nel diabete di tipo 1 che nei pazienti insulino-trattati con diabete di tipo 2.

Summary

Hypoglycemia, besides being potentially dangerous because it induces perturbations of vigilance, is also as a risk factor for falls in the elderly. Furthermore, a growing body of evidence suggests that hypoglycemia could have a negative effect on cardiovascular mortality. In the past, a high hypoglycemic risk was inevitable when seeking near-normoglycemia in patients with diabetes. Nowadays, in type 2 diabetes, the availability of many newer drugs (such as DPP4 inhibitors and GLP1 receptor agonists), which do not induce hypoglycemia and which have a favorable profile of action on cardiovascular risk, allows an accurate metabolic control in a majority of patients without the need to prescribe sulfonylureas, glinides or insulin – thus limiting hypoglycemic risk. In those cases in which insulin is still needed, the incidence of hypoglycemia can be substantially reduced by choosing personalized treatment schemes based on patients' glucose profiles, by avoiding the combination of insu-

lin with sulfonylureas, and by using insulin analogues instead of human insulin. In particular, the introduction of the long-acting insulin analogue degludec will allow a further reduction of hypoglycemic risk, both in type 2 and insulin-treated type 2 diabetic subjects.

L'ipoglicemia: un evento potenzialmente pericoloso

L'ipoglicemia, assieme all'aumento di peso, è l'effetto collaterale più comune delle terapie farmacologiche per il diabete. Nei grandi trial, il miglioramento del compenso glicometabolico si associa sempre ad un aumento cospicuo dell'incidenza di ipoglicemia, seppure in maniera variabile da uno studio all'altro⁽¹⁻⁴⁾.

L'ipoglicemia, oltre ad essere percepita quale evento fastidioso dal paziente, ha conseguenze potenzialmente gravi sullo stato di salute. Essa può condizionare la capacità di guidare veicoli o manovrare macchinari, generando il rischio di incidenti; di ciò tiene conto, ad esempio, la legislazione attuale sulle patenti di guida. Inoltre, soprattutto nei pazienti anziani, l'ipoglicemia può essere un fattore di rischio per le cadute e, conseguentemente, per le fratture traumatiche; in effetti, l'incidenza complessiva di fratture è più elevata nei pazienti che effettuano terapie con farmaci ad alto rischio di ipoglicemia, come l'insulina⁽⁵⁾. L'attivazione simpato-adrenergica conseguente all'ipoglicemia potrebbe avere anche effetti negativi sul piano cardiovascolare⁽⁶⁾. In effetti, nei trial in cui l'intensificazione della terapia per il diabete provoca molte ipoglicemie^(3,4), si osserva anche un aumento della mortalità cardiovascolare⁽⁷⁾.

Queste considerazioni hanno spinto gli estensori delle linee guida a raccomandare un controllo glicemico meno stretto nei pazienti anziani, fragili o con comorbidità, nei quali l'impatto negativo dell'ipoglicemia potrebbe superare i potenziali benefici del buon controllo metabolico⁽⁸⁾. Questo approccio prevede però che l'ipoglicemia sia un evento pressoché inevitabile quando si ricerca un controllo glicemico molto stretto; l'evoluzione della terapia farmacologica consente invece, in un numero crescente

La pubblicazione di questo articolo è stata realizzata con la collaborazione di Airon Communication e supportata da un contributo non condizionante di Novo Nordisk.

di casi, di ottenere un controllo glicemico ottimale senza incrementare il rischio ipoglicemico.

Le terapie anti-iperglicemizzanti e non ipoglicemizzanti

Negli ultimi anni, il numero di farmaci disponibili per il trattamento del diabete di tipo 2 è rapidamente aumentato (Tabella 1). Ormai, la maggior parte delle molecole in uso è in grado di ridurre l'iperglicemia senza determinare alcun rischio di ipoglicemia.

Tra i farmaci tradizionali, la metformina unisce caratteristiche di grande efficacia, soprattutto a lungo termine⁽⁹⁾, ad un rischio ipoglicemico pressoché nullo. Sebbene i possibili vantaggi extraglicemici sul rischio cardiovascolare, ipotizzati sulla base dei risultati dello *UK Prospective Diabetes Study*⁽¹⁰⁾, non siano stati successivamente confermati⁽¹¹⁾, la metformina viene universalmente considerata il farmaco di prima scelta nel trattamento del diabete di tipo 2⁽⁸⁾.

In associazione alla metformina, qualora la monoterapia non sia sufficiente, si possono utilizzare numerosi farmaci, la maggior parte dei quali non provoca ipoglicemia. Questo è il caso di acarbose, il cui impiego è però limitato dalla scarsa tollerabilità soggettiva. Una alternativa è rappresentata dal pioglitazone, che ha un profilo di sicurezza cardiovascolare complessivamente favorevole⁽¹²⁾, ma che è gravato da alcuni effetti collaterali rilevanti (aumento di peso, aumento del rischio di fratture, aumento di incidenza dei tumori vescicali) e controindicazioni (insufficienza cardiaca, osteoporosi), per cui non può essere utilizzato in tutti i pazienti.

Più recentemente, si sono resi disponibili anche i farmaci attivi sul sistema delle incretine. Gli inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP4), assunti oralmente, permettono di ottenere un miglioramento del controllo metabolico senza determinare ipoglicemia, a meno che non siano combinati con insulina o sulfaniluree⁽¹³⁾. Questi farmaci, dotati di un buon profilo di sicurezza anche nei soggetti più anziani⁽¹⁴⁾, hanno mostrato anche un interessante profilo di sicurezza sul piano cardiovascolare⁽¹⁵⁾.

In alternativa, gli agonisti recettoriali del GLP-1, somministrati per via sottocutanea, mostrano un'efficacia ancora superiore agli inibitori della DPP4 nella riduzione dell'iperglicemia^(16,17), senza rischio ipoglicemico⁽¹⁷⁾. Inoltre, essi sono in grado di ridurre il peso corporeo⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, ed hanno effetti tendenzialmente favorevoli sul profilo di rischio cardiovascolare^(20,21).

Questi farmaci sono destinati, in larga misura, a soppiantare altre terapie, assai usate in passato, che sono capaci di indurre ipoglicemia: sulfaniluree, repaglinide e insulina. La sicurezza delle sulfaniluree è sempre stata discussa, non soltanto per il rischio di ipoglicemia, ma anche per gli effetti negativi diretti a livello miocardico⁽²²⁾. Nello UKPDS, questi farmaci erano risultati associati ad una morbilità e mortalità cardiovascolare significativamente superiore rispetto alla metformina, a parità di compenso metabolico⁽¹⁰⁾. Anche nei confronti diretti con pioglitazone, con simili valori di emoglobina glicata, le sulfaniluree mostrano un andamento più sfavorevole sullo spessore intima-media carotidea e sulla progressione dell'aterosclerosi coronarica^(23,24). Più recentemente, i risultati di piccoli trial hanno suggerito che il trattamento con sulfaniluree potrebbe essere associato ad un rischio cardiovascolare aumentato rispetto agli inibitori della DPP4⁽²⁵⁾. Considerato che l'efficacia delle sulfaniluree sul controllo metabolico a lungo termine è comunque inferiore a quella dei farmaci insulino-sensibilizzanti⁽⁹⁾, questa classe non può essere più considerata un'opzione di prima scelta nel trattamento del diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato con la sola metformina. Sulla repaglinide i dati disponibili sono assai inferiori, ma il suo profilo non sembra differenziarsi molto da quello delle sulfaniluree.

Per quanto concerne l'insulina, l'opinione di alcuni che il suo impiego in fasi precoci del diabete di tipo 2 avrebbe portato a vantaggi per la salute dei pazienti è stata recentemente smentita dallo studio ORIGIN: in un campione di ampie dimensioni e con un adeguato follow-up, l'uso precoce dell'insulina non ha infatti consentito di ottenere alcun beneficio sull'incidenza di malattie cardiovascolari o sulla comparsa di complicanze microvascolari del diabete; gli unici effetti rilevanti

Tabella 1. I farmaci per il diabete di tipo 2.

Farmaco	Efficacia su HbA1c	Effetto sul peso	Effetto sul rischio cardiovascolare	Rischio ipoglicemico
Metformina	Buona	Modesta riduzione	Ridotto (?)	Basso
Sulfaniluree	Discreta	Aumento	Aumentato (?)	Alto
Glinidi	Discreta	Aumento	Aumentato (?)	Alto
Acarbose	Scarsa	Modesta riduzione	Ridotto (?)	Basso
Pioglitazone	Buona	Aumento	Ridotto (?)	Basso
Inibitori DPP4	Discreta	Neutro	Ridotto (?)	Basso
Agonisti GLP-1	Ottima	Riduzione	Ridotto (?)	Basso
Insulina	Ottima	Aumento	Neutro	Alto

erano infatti un aumento del peso corporeo e dell'incidenza di ipoglicemie⁽²⁶⁾.

Allo stato attuale delle conoscenze, quindi, le evidenze disponibili suggeriscono l'uso prevalente, in aggiunta alla metformina, di farmaci che non provocano ipoglicemia, riservando eventualmente le sulfaniluree ai pazienti inadeguatamente controllati con due o tre farmaci. L'insulina trova impiego specifico in tutti i casi di franco scompenso glicometabolico, oppure nelle fasi più avanzate del diabete, quando la glicemia non può essere controllata adeguatamente in altro modo. Nell'ambito della personalizzazione della terapia, suggerita dai più recenti documenti di consenso sulla terapia del diabete di tipo 2⁽²⁷⁾, la possibilità di prescrivere farmaci capaci di indurre ipoglicemia si riduce notevolmente.

La terapia ipoglicemizzante per eccellenza: l'insulina

Mentre le sulfaniluree e le glinidi vengono progressivamente soppiantate dai nuovi farmaci, l'insulina conserva un ruolo insostituibile nel trattamento del diabete. Essa è, ovviamente, l'unico farmaco disponibile per il diabete di tipo 1, ma è anche uno strumento prezioso per la terapia del diabete di tipo 2. Sebbene l'opportunità di iniziare precocemente la terapia insulinica in questa forma di diabete sia stata ridimensionata dopo la pubblicazione dei risultati dello studio ORIGIN⁽²⁶⁾, la prescrizione di insulina è comunque necessaria quando si ha franco scompenso glicometabolico, oppure quando gli altri farmaci non sono sufficienti a mantenere un controllo metabolico adeguato.

L'ipoglicemia è un effetto collaterale non evitabile della terapia insulinica, quando si intenda ottenere un controllo stretto delle glicemie. Esistono però strategie per minimizzare il rischio ipoglicemico associato alla terapia insulinica. Un primo elemento fondamentale è la personalizzazione degli schemi di terapia insulinica, analogamente a quanto viene raccomandato per la scelta dei farmaci non insulinici⁽²⁷⁾. Gli studi randomizzati che confrontano vari schemi di trattamento insulinico nei pazienti con diabete di tipo 2 non evidenziano differenze medie rilevanti tra approcci con la sola insulina basale, la sola insulina prandiale o ambedue⁽²⁸⁾. Ciò non significa che gli effetti dell'insulina siano indipendenti dallo schema utilizzato, ma piuttosto che pazienti diversi ottengono risultati migliori con l'uno o l'altro schema. A parità di glicemia media e di emoglobina glicata, alcuni pazienti presentano iperglicemie prevalentemente postprandiali, altri mostrano iperglicemia a digiuno; è ovvio che le glicemie post-prandiali possono essere meglio controllate con analoghi rapidi (bolus) e la glicemia a digiuno con analoghi lenti (basal). Sulla base dell'andamento delle glicemie nel corso della giornata, si potrà quindi scegliere di prescrivere sola insulina basale (basal only), sola insulina prandiale (bolus only), oppure ambedue⁽⁸⁾. Gli schemi rigidi, basati sulla somministrazione iniziale di sola

insulina ritardo (basale), proposti in alcuni documenti di consenso⁽²⁸⁾, possono facilmente condurre ad ipoglicemia in una parte dei pazienti. Sono quindi da preferire quelle raccomandazioni che prevedono maggiore flessibilità, come gli Standard Italiani di cura⁽⁸⁾: la prescrizione di insulina è un lavoro sartoriale, da compiere su misura.

Nel diabete di tipo 2, l'insulina viene generalmente prescritta in associazione ad altri farmaci non insulinici. L'associazione con farmaci insulinico-sensibilizzanti (in particolare la metformina) consente di ridurre il fabbisogno di insulina e di stabilizzare maggiormente le glicemie. Anche l'uso di inibitori della DPP4 riduce il fabbisogno insulinico e migliora il controllo metabolico senza aumentare il rischio ipoglicemico. La combinazione dell'insulina con agonisti del recettore del GLP1 permette di contenere o evitare l'aumento di peso connesso alla terapia insulinica. Meno razionale, invece, è l'associazione dell'insulina con le sulfaniluree: seppure documentata da molti trial clinici di piccole dimensioni, questa combinazione risulta associata ad un rilevante aumento del rischio di ipoglicemie⁽³⁰⁾. La sospensione della sulfanilurea (o della glinide) al momento di iniziare la terapia con insulina è ritenuta oggi da molti autori una misura efficace per ridurre il rischio ipoglicemico nel diabete di tipo 2.

Una volta scelto lo schema terapeutico e la terapia associata all'insulina, un altro aspetto fondamentale è la scelta della formulazione insulinica più adeguata. Gli analoghi rapidi dell'insulina, grazie alla loro cinetica più favorevole, consentono di controllare più efficacemente l'iperglicemia post-prandiale rispetto all'insulina umana regolare, limitando al tempo stesso il rischio di ipoglicemie post-prandiali tardive⁽³¹⁾. Ancora più importanti, ai fini della prevenzione delle ipoglicemie, sono gli analoghi lenti (glargine e degludec): in virtù della maggiore regolarità nell'assorbimento, quando vengono confrontati con l'insulina umana NPH, a parità di controllo metabolico complessivo si associano ad una riduzione cospicua dell'incidenza di ipoglicemie, soprattutto notturne^(32,33). Nonostante ciò, anche quando si usano queste molecole, l'incidenza complessiva di ipoglicemie resta rilevante nei pazienti insulinico-trattati.

Le nuove insuline: degludec

Un ulteriore passo avanti può essere rappresentato da nuovi analoghi dell'insulina, con caratteristiche ancora più favorevoli. Degludec, recentemente approvato dall'Agenzia Europea del Farmaco, è un analogo a lunga durata d'azione che consente di ottenere una copertura ottimale delle 24 ore con una sola somministrazione giornaliera. Dopo l'iniezione sottocutanea, le molecole di degludec si combinano nel sottocute a formare degli ampi aggregati, che poi si dissolvono progressivamente rilasciando le molecole dell'ormone in maniera graduale. Il risultato è un assorbimento ancora più lento rispetto a glargine e tale da garantire una miglior copertura delle 24 ore. Inoltre, sempre in confronto a

glargine, l'assorbimento di degludec è più riproducibile, cioè presenta minore variabilità da un giorno all'altro; ciò è un presupposto per una maggiore stabilità della glicemia e quindi per un minor rischio ipoglicemico⁽³⁴⁾.

Sono disponibili vari trial con degludec, sia nel diabete di tipo 1 che nel diabete di tipo 2. In particolare, nel diabete di tipo 1 degludec è stata confrontata con glargine, ambedue associate ad aspart in schemi di terapia basal-bolus; nel diabete di tipo 2, invece, sono stati condotti trial di confronto con glargine sia in associazione ad insulina prandiale (basal-bolus) che a ipoglicemizanti orali. Inoltre, è stato anche condotto un trial di confronto tra un trattamento basal-bolus con aspart e degludec e una terapia con due iniezioni al giorno di insulina premiscelata aspart, sempre nel diabete di tipo 2. Tutti questi trial prevedevano la titolazione delle dosi di insulina sulla base delle glicemie; di conseguenza, l'emoglobina glicata con degludec era sovrapponibile a quella dei gruppi di controllo, pur osservandosi una glicemia a digiuno tendenzialmente più bassa, almeno nel diabete di tipo 2⁽³⁵⁾.

I dati più interessanti però sono quelli che riguardano le ipoglicemie. Dall'analisi dei trial di confronto diretto tra glargine e degludec emerge chiaramente che, a parità di controllo metabolico, degludec consente di ridurre ulteriormente il rischio di ipoglicemie totali e di ipoglicemie notturne^(35,36), come riassunto nella figura 1. Suddividendo i pazienti per tipo di diabete, la riduzione di ipoglicemie totali è significativa nel diabete di tipo 2, ma non in quello di tipo 1; al contrario, la riduzione delle ipoglicemie notturne è significativa nel diabete di tipo 1, ma non nel tipo 2. Peraltro, queste apparenti differenze potrebbero essere dovute all'insufficiente dimensione dei campioni studiati. Nell'inter-

pretazione dei risultati bisogna anche tener conto che la maggioranza dei pazienti randomizzati negli studi stava già facendo terapia con glargine; la necessità di adattarsi ad una nuova insulina, con un profilo diverso da quello già noto al paziente, potrebbe aver prodotto una sottostima dei benefici reali di degludec. Nel complesso, quindi, l'introduzione di degludec sembra in grado di produrre un ulteriore, rilevante riduzione del rischio ipoglicemico nei pazienti insulino-trattati.

In conclusione, il rischio di ipoglicemia, pur restando inevitabilmente associato alla terapia insulinica, può essere già oggi ridotto in maniera sostanziale scegliendo lo schema terapeutico più adatto, sospendendo le sulfaniluree e le glinidi ed evitando di usare l'insulina umana. La disponibilità dell'analogo lento degludec permetterà, nel prossimo futuro, di ridurre ulteriormente il rischio ipoglicemico in maniera rilevante.

Conflitto di interessi: Advisory board di AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, MSD, Novo Nordisk, Novartis, Takeda.

Grant di ricerca da AstraZeneca, BMS, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk, Novartis, Sanofi, Takeda

BIBLIOGRAFIA

- 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.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2560-72, 2008.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff Jr DC, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545-59, 2008.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360:129-39, 2009.
- Monami M, Cresci B, Colombini A, Pala L, Balzi D, Gori F, et al. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Diabetes Care* 31:199-203, 2008.
- Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev* 24:353-63, 2008.
- Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 19:604-12, 2009;
- SID-AMD. Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010, 2010.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355:2427-43, 2006.
- 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.
- Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality:

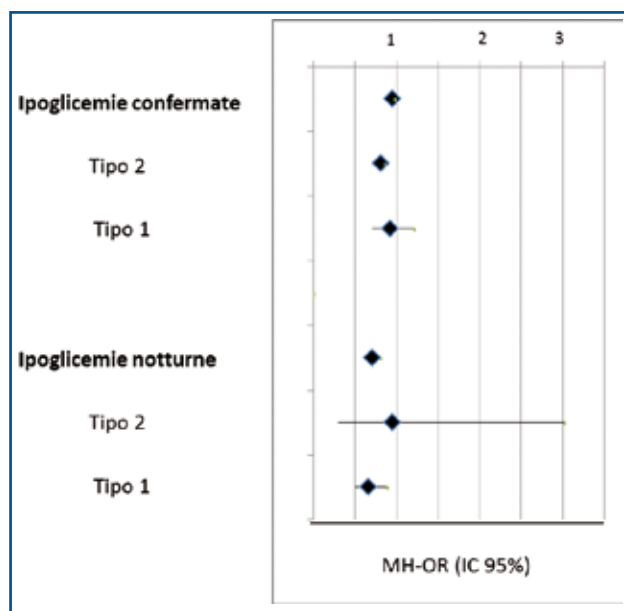


Figura 1. Rischio ipoglicemico con degludec rispetto a glargine (adattata da Ref. 35).

- a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 13:221-8, 2011.
12. 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.
 13. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20:224-35, 2010.
 14. Paolisso G, Monami M, Marfella R, Rizzo MR, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the elderly: more benefits or risks? *Adv Ther* 29:218-33, 2012.
 15. Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 15:112-20, 2013.
 16. Deacon CF, Mannucci E, Ahrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes—a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab* 14:762-7, 2012.
 17. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol* 160:909-17, 2009.
 18. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes* 36:843-54, 2012.
 19. Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, Rotella CM, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. *Exp Diabetes Res* 2012:672658, 2012.
 20. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Colombi C, Desideri CM, Iacomelli I, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Exp Diabetes Res* 2011:215764, 2011.
 21. Marso SP, Lindsey JB, Stolker JM, House JA, Martinez Ravn G, Kennedy KF, et al. Cardiovascular safety of liraglutide assessed in a patient-level pooled analysis of phase 2: 3 liraglutide clinical development studies. *Diab Vasc Dis Res* 8:237-40, 2011.
 22. Scognamiglio R, Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, Negut C, Palisi M, Bagolin E, Tiengo A. Effects of treatment with sulfonylurea drugs or insulin on ischemia-induced myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes* 51:808-12, 2002.
 23. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB Sr, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 296:2572-81, 2006.
 24. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 299:1561-73, 2008.
 25. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 380:475-83, 2012.
 26. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 367:319-28, 2012.
 27. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. 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). *Diabetes Care* 35:1364-79, 2012.
 28. 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.
 29. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 31:173-5, 2008 Jan.
 30. Cucinotta D, Caputo S, Mannucci E, Nicolucci A, Pellegrini F, Perriello G, Sbraccia P. Safety and efficacy of insulin aspart and soluble human insulin in Type 2 diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol* 37:357-66, 2012.
 31. Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 11:53-9, 2009.
 32. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 11:372-8, 2009.
 33. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 81:184-9, 2008.
 34. Gough SC, Harris S, Woo V, Davies M. Insulin degludec: overview of a novel ultra long-acting basal insulin. *Diabetes Obes Metab* 15:301-9, 2013.
 35. Monami M, Mannucci E. Efficacy and safety of degludec insulin: a meta-analysis of randomised trials. *Curr Med Res Opin* [Epub ahead of print], 2013.
 36. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 15:175-84, 2013.

In copertina (in senso orario da sinistra e dall'alto): parete con Margherite di mare, *Gerardia savaglia* o falso corallo nero, Spirografo, Bavosa ruggine (2011).

Le foto, donate al Giornale di AMD, sono di Marco Gargiulo.

Marco Gargiulo è nato nel 1968, subacqueo dal 1973, fotografo subacqueo dal 1979, Campione Italiano individuale FIPSAS di Fotografia Subacquea Digitale Reflex 2011, Campione Italiano individuale e per Società FIPSAS di Safari Fotografico Subacqueo Cat. ARA MASTER 2010

www.marcogargiulo.com marco.gargiulo@novartis.com