

# Il trattamento farmacologico della patologia diabetica

**Elaborato dal  
Centro d'Informazione Indipendente  
sui Medicinali:**

Rosalba Di Tommaso

Federica Margiotta

Francesca Sanità

Ilenia Senesi

Coordinatore: Antonio Orsini

Collaborazioni:

Gloria Ricciotti - Servizio Farmaceutico Regionale



Direzione Sanità  
Servizio Assistenza Farmaceutica

## IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLA PATOLOGIA DIABETICA

### LA PATOLOGIA DIABETICA

Il diabete mellito è una malattia cronica complessa, caratterizzata da alterazioni del metabolismo dei carboidrati, dei lipidi e delle proteine, il cui tratto distintivo è la presenza di elevate concentrazioni di glucosio nel sangue. La causa del diabete mellito è una mancata o insufficiente produzione di insulina, accompagnata spesso, nel caso del diabete di tipo 2, da una resistenza dei tessuti periferici all'azione dell'ormone. L'insulina è un ormone proteico con molteplici funzioni a livello di diversi organi bersaglio (fegato, muscolo scheletrico, tessuto adiposo, endotelio, etc.). L'azione insulinica è in generale anabolizzante: essa inibisce la lipolisi, la produzione di glucosio a livello epatico e facilita, al tempo stesso, la captazione ed il metabolismo del glucosio a livello del muscolo scheletrico e del tessuto adiposo. Un difetto di azione insulinica comporta quindi un aumento delle concentrazioni di glucosio nel sangue: elevate concentrazioni ematiche di glucosio provocano, con vari meccanismi probabilmente innescati da un aumento dello stress ossidativo, danni alla parete dei vasi arteriosi (con conseguente comparsa tanto di micro quanto di macro-angiopatia) e sono a loro volta tossiche per le cellule beta del pancreas, col conseguente peggioramento del deficit di secrezione insulinica.

Esistono due forme principali di diabete, la cui eziologia e fisiopatologia sono profondamente differenti e che determinano quadri clinici diversi. Ciascuna forma di diabete, tuttavia, insorge verosimilmente a seguito dell'interazione tra specifici fattori genetici e diversi fattori ambientali.

- **Diabete mellito di tipo 1 (DM1):** è dovuto alla distruzione delle cellule- $\beta$  delle isole del Langerhans (le cellule deputate alla produzione di insulina) da parte di un processo autoimmune. Si caratterizza quindi, per la totale assenza di secrezione insulinica. Questa forma esordisce più frequentemente nei bambini e negli adolescenti, anche se la sua prevalenza è in aumento anche nelle persone in età adulta. Una serie di marcatori genetici e sierologici sono utilizzabili per sostenere la diagnosi che resta, tuttavia, prevalentemente clinica. La sopravvivenza dei pazienti affetti è legata alla terapia insulinica, che è sempre necessaria e, per questo motivo, in passato, questa forma di diabete era individuata dal termine IDDM (insulin dependent diabetes mellitus) ovvero diabete mellito insulino-dipendente.

- **Diabete mellito di tipo 2 (DM2):** è la forma di diabete decisamente più prevalente e rappresenta circa il 90% dei casi di diabete mellito in tutto il mondo. La fisiopatologia del DM2 è sicuramente più complessa rispetto al DM1 ed è ancora oggetto di intenso dibattito scientifico. I pazienti con DM2 presentano una secrezione insulinica residua, che risulta insufficiente al fabbisogno dell'organismo e sono quasi sempre caratterizzati da una ridotta risposta tissutale all'insulina ovvero da insulino-resistenza. Col progredire della malattia, il deficit di secrezione insulinica peggiora e col passare degli anni, è possibile osservare una effettiva riduzione dell'attività delle cellule- $\beta$  pancreatiche. Tale condizione, unita ad una minore sensibilità tissutale all'ormone, determina: a livello epatico, una eccessiva produzione di glucosio; a livello del tessuto adiposo, un aumentato rilascio di acidi grassi liberi; a livello del muscolo scheletrico e del tessuto adiposo, difetti nella utilizzazione e nella captazione del glucosio; a livello della parete vascolare, una riduzione delle azioni anti-aterogene dell'insulina.

Tutto questo si traduce in un aumento delle concentrazioni di glucosio, sia a digiuno che nel periodo post-prandiale, ed in un aumento del rischio cardiovascolare a sua volta aggravato dalla presenza di iperglicemia. In grande maggioranza (oltre l'80%) i soggetti con DM2 sono in sovrappeso o obesi e presentano un aumento della circonferenze della vita, che corrisponde ad un accumulo patologico di tessuto adiposo viscerale a livello dell'addome.

Negli ultimi anni sono emerse una serie di evidenze che mettono in relazione un accumulo eccessivo di tessuto adiposo, particolarmente a livello addominale, con un aumentato rischio di sviluppare DM2 ed un aumentato rischio cardiovascolare. Si ritiene che, quando accumulato in eccesso, il tessuto adiposo, che è a tutti gli effetti un organo endocrino, modifichi le sue secrezioni con un aumento della produzione di sostanze che inibiscono la secrezione insulinica, e che sono potenzialmente dannose per la parete vascolare.

Di regola, il DM2 si manifesta in età adulta tuttavia, negli ultimi anni, in concomitanza con l'aumento esponenziale della obesità nei primi anni di vita, si è notato un aumento della prevalenza della malattia anche negli adolescenti con una distribuzione familiare (che ne testimonia la componente genetica, più forte che nel DM1). Tuttavia è ragionevole supporre che la malattia nasca dalla interazione tra un genotipo predisponente (alcuni geni potenzialmente associabili alla malattia sono stati identificati) e alcuni fattori di rischio, tra i quali sono sicuramente da annoverare il sovrappeso e la sedentarietà

- **Diabete gestazionale:** è quello che insorge in donne non diabetiche nel corso della gravidanza, ma che in genere scompare dopo il parto. Nelle pazienti con diabete gestazionale è comunque imperativo mantenere i valori glicemici in un range molto vicino al normale per ridurre i rischi associati di malformazioni congenite, di macrosomia fetale e di complicanze metaboliche o respiratorie alla nascita<sup>1</sup>. Inoltre, le donne con anamnesi positiva per diabete gestazionale sono comunque più a rischio di sviluppare diabete nel corso della loro vita successiva.

## LE DIMENSIONI DEL PROBLEMA

Il diabete mellito, in particolare il DM2, è una patologia cronica a larghissima diffusione in tutto il mondo, che rappresenta un serio problema di salute pubblica.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità prevede che, nei paesi industrializzati, la prevalenza del DM2 sia destinata ad aumentare nei prossimi anni a causa dell'incremento dell'attesa di vita e della frequenza di persone sovrappeso ed obese o che adottano stili di vita sedentari<sup>2</sup>.

I dati di previsione di una crescita del 40% dei casi diagnosticati, con un parallelo aumento del carico assistenziale, legato soprattutto alle complicanze macrovascolari, giustifica l'opportunità di intervenire tempestivamente sul controllo glicemico, non appena vengano raggiunti livelli di  $HbA_{1c} = o > 7\%$ , così come raccomandato dall'American Diabetes Association (ADA) in accordo con la European Association for the Study of Diabetes<sup>3</sup>.

## IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Il trattamento del DM2 con farmaci ipoglicemizzanti orali deve tenere conto sia della necessità, sostenuta da tutte le organizzazioni scientifiche internazionali, di assicurare un controllo della glicemia il più vicino possibile a quello fisiologico, e sia della natura progressiva della malattia, caratterizzata dalla riduzione del numero e dell'attività delle cellule- $\beta$  pancreatiche. Tale riduzione rende spesso inefficace, con il passare del tempo, la monoterapia farmacologica e impone il ricorso alla terapia combinata di diversi ipoglicemizzanti orali e/o l'introduzione della terapia insulinica.

Negli ultimi anni, in risposta alla necessità di sviluppare nuove alternative terapeutiche sono stati individuati nuovi target e sono state utilizzate le biotecnologie per la sintesi di analoghi dell'insulina.

In questo contesto, il presente **documento** pone all'attenzione dei medici prescrittori un confronto schematico (in forma di tabelle I, II, III, IV, V) tra i numerosi farmaci in commercio per il trattamento del DM2, sulla base dei dati riportati in letteratura e delle recenti raccomandazioni proposte a livello internazionale (Linee guida ADA 2007<sup>3</sup>; Linee guida NICE<sup>5</sup> 2005; Linee guida IDF 2005<sup>4</sup>; Progetto IGEA<sup>2</sup>).

**Tabella I** Per ciascun farmaco antidiabetico disponibile, comprese anche le ultime novità terapeutiche (es. sitagliptin ed exenatide), è riportata la data di autorizzazione all'immissione in commercio e l'efficacia terapeutica definita come riduzione percentuale della concentrazione di HbA<sub>1c</sub>.

Si evince dalla tabella che, fra gli ipoglicemizzanti orali, Metformina e Sulfanilurea sono i due farmaci che risultano più efficaci nell'abbassare i valori di emoglobina glicata ( $\cong 1,5\%$ ).

**Tabella I - Anno di commercializzazione ed efficacia dei farmaci antidiabetici**

Farmaci antidiabetici disponibili				
Farmaco	Via di somm.	Anno di approvazione FDA	Anno di approvazione EMEA	Efficacia come monoterapia (riduzione della concentrazione di emoglobina glicata)
Insuline*	Parenterale	1921	-	$\geq 2,5\%$
Insulina inalata	Polmonare	2006	2006	1,50%
Sulfanilurea	Orale	1946	-	1,50%
Biguanidi	Orale	1957	-	1.5%
Metformina**	Orale	1995	-	
Inibitori dell' alfa-glicosidasi	Orale	1995	-	0.5–0.8%
Tiazolidindioni	Orale	-	-	
troglitazone ***	Orale	1997	-	0.8–1.0 %
rosiglitazone	Orale	1999	2000	
pioglitazone	Orale	1999	2000	
Glinidi	Orale	-	-	
repaglinide	Orale	1997	2001	1.0%
nateglinide	Orale	2000	2001	
Analoghi amilina	Parenterale			0.6 %
pramlitide	Parenterale	2005	Non in comm	
Inibitori DPP-IV****	Orale			0.5–0.9 %
sitagliptina		2006	2007	

Modificato da N Engl J Med 2007; 356: 437-40

\* La prima insulina iniettabile è stata approvata dalla FDA nel 1921, fino ad arrivare alle insuline più recenti glargine e detemir approvate rispettivamente nel 2000 e nel 2004 dalla FDA e nel 2000 e nel 2005 dall'EMA.

\*\* La Metformina era disponibile in altri paesi già nel 1957 ma è stata approvata negli USA nel 1995.

\*\*\* Il troglitazone è stato approvato negli USA nel 1997 ma è stato ritirato dal mercato nel 2000 perché epatossico.

\*\*\*\* GLP = "glucagon-like peptide", DPP-IV = "dipeptidyl peptidase IV"

**Tabella II** Per ciascun farmaco antidiabetico orale, compresi quelli che non hanno ancora ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio dall'autorità regolatoria italiana (AIFA), sono riportati i principali "pro" e "contro". La metformina rappresenta il principio attivo con il maggior numero di vantaggi, in accordo con le linee guida ADA e NICE che la indicano come farmaco di prima scelta nel trattamento del paziente affetto da DM2. Per i mimetici dell'incertina, così come per gli inibitori della DPP-4 e per gli analoghi dell'amilina, essendo stati immessi in commercio da poco tempo, non sono ancora disponibili studi a lungo termine, pertanto, allo stato attuale, non è possibile definirne con esattezza il profilo di efficacia e sicurezza nè se il loro impiego terapeutico possa risultare più o meno vantaggioso rispetto agli altri farmaci antidiabetici in commercio da più tempo.

**Tabella II – Pro e Contro dei farmaci ipoglicemizzanti orali**

Classe di ipoglicemizzanti orali	Pro	Contro
<b>Biguanidi</b> - Metformina	-Ottimo controllo glicemico -Mantenimento o riduzione di peso: ottima terapia ipoglicemizzante nei soggetti obesi -Bassa incidenza di ipoglicemie -Farmaci ampiamente studiati -Costi non elevati -Protezione cardiovascolare	- Effetti collaterali a livello gastrointestinale - Rari casi di acidosi lattica - Controindicazione in caso di ridotta funzionalità renale
<b>Sulfoniluree (SU)</b> - Glibenclamide - Clorpropamide - Glipizide - Gliquidone - Gliclazide - Glimepiride	-Ottimo controllo glicemico -Farmaci ampiamente studiati -Costi non elevati	- Ipoglicemie (soprattutto con SU a lunga durata d'azione come clorpropamide e glibenclamide) - Aumento di peso
<b>Tiazolididioni</b> - Rosiglitazone - Pioglitazone	-Efficacia comparabile agli altri ipoglicemizzanti orali in termini di controllo glicemico -Bassa incidenza di ipoglicemie	- Effetto ipoglicemizzante ritardato (10-14 settimane) - Necessità di monitorare la funzionalità epatica - Incremento di peso - Causano edema ed anemia - Aumentano il rischio di scompenso cardiaco - Costi elevati
<b>Derivati della meglitinide</b> - Repaglinide	-Migliorano il controllo della glicemia postprandiale	- Ridotta efficacia sulla glicemia a digiuno rispetto alle SU - Somministrazioni frequenti - Costi più elevati rispetto alle SU
<b>Inibitori dell' <math>\alpha</math>-glucosidasi</b> - Acarbose	-Migliorano il controllo della glicemia postprandiale	- Efficacia ridotta in termini di controllo glicemico (Glicemia a digiuno eHbA1c) rispetto agli altri ipoglicemizzanti - Scarsa tollerabilità a livello gastrointestinale - Somministrazioni frequenti - Costi elevati
<b>Mimetici dell' incretina</b> - Exenatide - Liraglutide*	-Riduzione di peso	- Ridotta efficacia in termini di controllo glicemico rispetto agli ipoglicemizzanti attualmente in uso - Nausea - Somministrazioni frequenti e per via iniettiva - Terapia costosa - Mancanza di studi a lungo termine
<b>Inibitori della DPP-4</b> - Sitagliptina - Vitagliptina*	-Non causano incremento ponderale	- Efficacia ridotta in termini di controllo glicemico rispetto agli ipoglicemizzanti attualmente in uso - Effetti collaterali: mal di testa, rinofaringite, lievi ipoglicemie - Terapia costosa - Mancanza di studi a lungo termine
<b>Analoghi dell'amilina</b> - Pramlintide*	-Riduzione di peso	- Efficacia ridotta in termini di controllo glicemico rispetto agli ipoglicemizzanti attualmente in uso - Nausea - Somministrazioni frequenti e per via iniettiva - Terapia costosa - Mancanza di studi a lungo termine

\* Non disponibile in Italia

Tratto da Informazione Sui Farmaci n.6 2006.

**Tabella III** Sono riportate le comunicazioni degli ultimi anni riguardanti la farmacovigilanza, (warnings ed alerts nazionali ed internazionali) relative all'utilizzo dei farmaci antidiabetici. Quasi tutte le comunicazioni, si riferiscono ai tiazolidindioni (glitazoni), in quanto farmaci recenti, posti sotto monitoraggio intensivo, ma per i quali è stato registrato un consistente aumento delle prescrizioni. In particolare, il rischio di edema, con conseguente aumento del rischio di mortalità cardiovascolare, emerso nel post-marketing, ha indotto le autorità regolatorie a richiedere una modifica delle schede tecniche di tali farmaci. Nel settembre 2006 l'informazione sulle specialità contenenti glitazoni a livello europeo è stata aggiornata con informazioni relative al rischio di eventi di ischemia cardiaca. Da segnalare che, a causa del ritiro dal commercio del primo glitazone, il Troglitazone, (mai commercializzato in Italia) nonostante manchino evidenze di epatotossicità per i glitazoni di nuova generazione, è consigliabile in via precauzionale valutare la funzionalità epatica prima e durante il trattamento con glitazoni. Recentemente a seguito di una metanalisi che comprendeva 42 studi clinici randomizzati, controllati nei quali il rosiglitazone veniva confrontato con placebo o altre terapie antidiabetiche in pazienti con DM2, l'FDA e l'EMA hanno pubblicato dei comunicati nei quali affermano che un panel di esperti sta valutando le complesse fonti dei dati, e renderanno i risultati disponibili al più presto. Entrambe le agenzie regolatorie consigliano ai pazienti che stanno assumendo il rosiglitazone, soprattutto per quelli che hanno malattie cardiache o che sono ad alto rischio di infarto cardiaco, di rivolgersi al medico curante per discutere di queste nuove informazioni in modo tale da potere valutare le opzioni terapeutiche disponibili per il trattamento del diabete. Vi sono comunque dei quesiti non ancora risolti, tra cui quello se pioglitazone, farmaco approvato della stessa classe, abbia minori, uguali o maggiori rischi. Nei comunicati si ricorda anche che vi è un rischio insito nel passare da un trattamento farmacologico ad un altro nei pazienti diabetici di tipo 2, in assenza di rischi specifici.

Inoltre per la classe delle sulfaniluree a seguito di uno studio osservazionale con follow up di 5 anni l'FDA ha confermato un warning sull'aumento di mortalità cardiovascolare per la classe delle sulfaniluree di prima generazione.

**Tabella III - Note informative importanti concordate con le autorità regolatorie europee e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)**

Data	Specialità medicinale	Motivazione
7-03-2007	<p style="text-align: center;"><b>AVANDIA®</b> <b>AVANDAMET®</b></p>	<p><b>Aumento dell'incidenza di fratture nelle pazienti di sesso femminile</b> che hanno ricevuto un trattamento a lungo termine con Avandia® (rosiglitazone maleato)</p> <p>I dati di uno studio clinico (ADOPT) mostrano che le pazienti di sesso femminile trattate con rosiglitazone sono andate incontro ad un aumento significativo di fratture del piede, della mano e del braccio (omero) rispetto alle pazienti trattate con metformina o glibenclamide.</p> <p>Il meccanismo relativo all'osservato aumento di fratture è incerto e sono in atto ulteriori valutazioni.</p> <p>Il rischio di fratture va tenuto presente in particolare nella gestione di pazienti di sesso femminile, in terapia con rosiglitazone</p>
19-01-2006	<p style="text-align: center;"><b>AVANDIA®</b> <b>AVANDAMET®</b></p>	<p>Informazioni sulla tollerabilità relativa a segnalazioni di <b>edema maculare</b> in pazienti in trattamento con rosiglitazone. I medici devono essere a conoscenza della possibile insorgenza di edema maculare e se i pazienti manifestano disturbi della acuità visiva, devono prendere in considerazione di indirizzare il paziente ad un'appropriata visita oculistica.</p>

**- Note informative provenienti da bollettini internazionali \***

Data	Specialità medicinale	Motivazione
2007	AVANDIA®	<p>L'FDA, ha emesso un Safety Alert riguardo al possibile <b>aumento del rischio di infarto miocardico e di mortalità cardiaca</b> dopo assunzione di Rosiglitazone.</p> <p>L&gt;alert è giunto contemporaneamente alla pubblicazione online sul The New England Journal of Medicine (NEJM) di un'analisi di dati provenienti da 42 studi clinici che ha mostrato su 15500 pazienti trattati con rosiglitazone un incremento del rischio di infarto miocardico (odds ratio 1,43) e morte cardiovascolare (odds ratio 1.64).</p>
2007	ACTOS®	<p>L'FDA nel mese di febbraio 2007 ha emesso un warning e modificato la scheda tecnica della specialità Actos a seguito dei risultati dello studio PROactive .Nello studio PROactive, 5238 pazienti con DM2 e con una storia di disturbi macrovascolari sono stati trattati con pioglitazone (n=2605) o con placebo (n=2633). La percentuale di pazienti che ha sviluppato <b>infarto cardiaco</b> severo è risultata più alta per i pazienti trattati con pioglitazone (5.7%, n=149) che per i pazienti trattati con placebo (4.1%, n=108).</p>
2007	ACTOS®	<p>Takeda Pharmaceuticals, in accordo con l'FDA, ha informato gli HealthCare Provider riguardo ai dati di sicurezza del Pioglitazone (Actos). Da un'analisi dei dati clinici sul Pioglitazone contenuti nei propri database, focalizzando l'indagine sulle fratture è emerso un <b>umentato rischio di fratture nelle donne</b> che hanno ricevuto un trattamento con Pioglitazone, pertanto il rischio di fratture dovrebbe essere considerato quando le donne con diabete mellito di tipo 2 sono trattate con Pioglitazone.</p> <p>La maggioranza delle fratture osservate nelle donne trattate con Pioglitazone era all'avambraccio, alla mano e al polso, oppure al piede, alla caviglia, alla fibula e alla tibia.</p>
2006	SPECIALITA' CON SULFANILUREA	<p>L'FDA ha confermato il warning sull' <b>aumento del rischio di mortalità cardiovascolare</b> dose correlato per tutte le specialità medicinali a base di sulfanilurea. Uno studio osservazionale con follow-up di quasi 5 anni in pazienti con prima diagnosi di diabete ha confermato che il trattamento con solfaniluree di prima generazione è associato ad una più elevata mortalità, dose correlata, rispetto all'uso della metformina.</p>
2002	AVANDIA® ACTOS®	<p>L'FDA ha pubblicato un avviso, riguardante le modifiche apportate alle sezioni "AVVERTENZE", "PRECAUZIONI" e "REAZIONI AVVERSE" del foglietto illustrativo del pioglitazone e del rosiglitazone. Lo scopo è quello di avvertire i medici ed i pazienti diabetici della possibilità di <b>ritenzione idrica</b> associata ad entrambi i farmaci impiegati in monoterapia o in combinazione con insulina, <b>che può portare a, o esacerbare, l'insufficienza cardiaca congestizia (CHF)</b>. Durante l'esperienza post-marketing con entrambi i farmaci, sono stati riportati casi di CHF.</p>

\* <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/feb07>

**Tabella IV** Sono riportati i farmaci la cui prescrizione è soggetta a diagnosi e piano terapeutico regionale nel quale sono riportate le indicazioni terapeutiche derivate dalle schede tecniche. Il nuovo Piano Terapeutico Regionale sostituisce il precedente, adottato con determinazione n. 1539 del 27/12/2006; la modifica apportata riguarda la possibilità di utilizzo dell'insulina detemir in associazione con ipoglicemizzanti orali, come riportato nella scheda tecnica aggiornata della specialità Levemir (data di revisione: 02/2007) in seguito a decisione EMEA n. C(2007)713 del 27/02/2007.

**Tabella IV – Farmaci antidiabetici soggetti a diagnosi e piano terapeutico regionale**

Specialità	Principio attivo	Ditta farmaceutica	Confezioni	AIC	Prezzo in euro*
<b>Insuline</b>					
LANTUS	GLARGINE	Sanofi aventis	1 flac 100UI/ml 10 ml	035724121	54.87
			5 cartucce 3ml 100UI/ml	035724069	82.32
			5 penne 100UI/ml	035724107	82.32
			5 cartucce 100UI/ml	035724160	82.32
LEVEMIR	DETEMIR	Novo nordisk	5 penne 3ml 100UI/ml	036850055	82.32

\* Prezzi aggiornati al 12 luglio 2007 derivati dalla banca dati FarmaDati



**Tabella V** Sono riportati i farmaci per i quali la Regione Abruzzo ha previsto la compilazione di una scheda di monitoraggio regionale.

**Tabella V – Farmaci antidiabetici soggetti a scheda di monitoraggio regionale**

Specialità	Principio attivo	Ditta farmaceutica	Confezioni	AIC	Prezzo in euro*
AVANDIA	ROSIGLITAZONE	GlaxoSmithkline	28 crp 4 mg	034939064	38.65
			28 cpr 8 mg	034939114	59.08
AVANDAMET	ROSIGLITAZONE + METFORMINA	GlaxoSmithkline	112 cpr 1 mg +500mg	036168033	38.65
			112 cpr 2 mg + 500mg	036168060	59.08
			56 cpr 2mg + 1000mg	036168072	38.65
			56 cpr 4mg + 1000mg	036168084	59.08
ACTOS	PIOGLITAZONE	Takeda	28 cpr 15 mg	034946018	38.79
			28 cpr 30 mg	034946044	59,20
AVAGLIM	ROSIGLITAZONE + GLIMEPIRIDE	GlaxoSmithkline	28 cpr 4mg+ 4mg	037171016	36.72
			28 cpr 8mg+ 4mg	037171028	56.13
COMPETACT	PIOGLITAZONE + METFORMINA	Takeda	56 crp 15mg+ 850mg	037225099	56.24

\* Prezzi aggiornati al 12 luglio 2007 derivati dalla banca dati FarmaDati

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute
- 2) Progetto IGEA <http://www.epicentro.iss.it/igea/>
- 3) American Diabetes Association “Standards of Medical Care in Diabetes—2007” Diabetes Care, Vol 30, Suppl 1, January 2007
- 4) International Diabetes Federation ,2005“ Global guideline for type 2 diabetes”
- 5) *National Institute for Clinical Excellence*” Management of type 2 diabetes” Issue date: September 2002. Review date: September 2005