

“Task force sulla patologia diabetica”

Variabilità glicemica

Vincenzo Di Blasi

Centro Congressi Hotel Hilton Sorrento, 21-22 Ottobre 2011



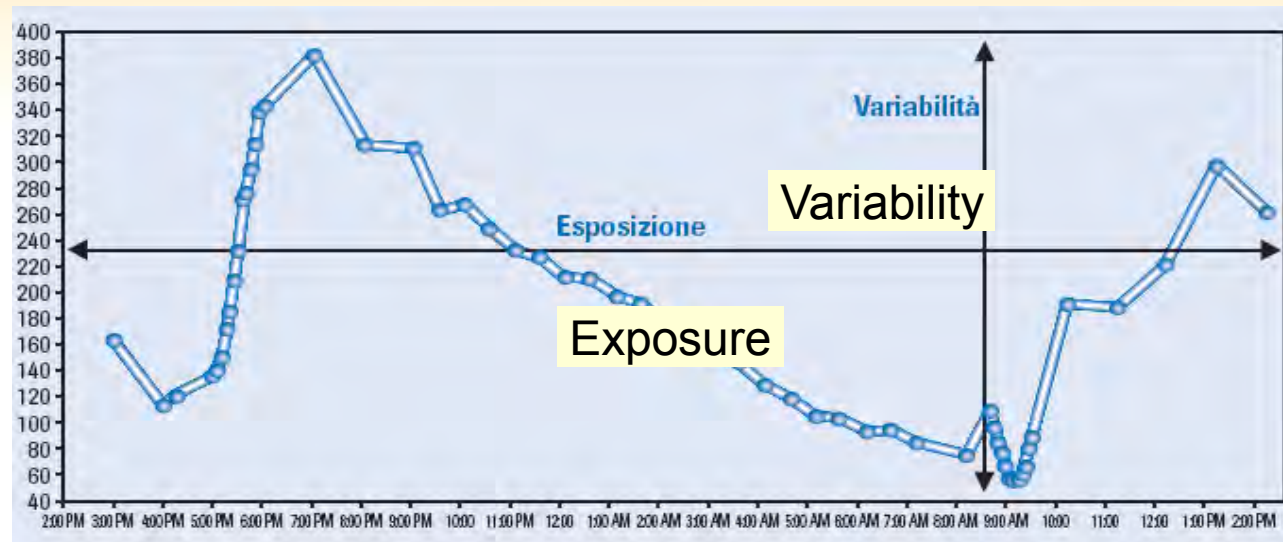
Variabilità

- La variabilità glicemica rappresenta la frequenza e l'ampiezza delle oscillazioni dalla media delle glicemie.
- La variabilità glicemica correla con le complicanze acute (ipoglicemie) e la qualità della vita
- La variabilità glicemica è associata all'aumento dello stress ossidativo



Una nuova visione del controllo glicemico

E' necessario controllare contemporaneamente
l'esposizione e la variabilità glicemica



La variabilità glicemica rappresenta la frequenza e l'ampiezza della fluttuazione attorno alla media dei valori glicemici di un paziente.

L'esposizione rappresenta la media delle glicemie di un determinato periodo di tempo.

Esposizione glicemica



L'**HbA1c** è proporzionale al valore medio della glicemia nei 120 giorni precedenti, corrispondenti alla vita media dei globuli rossi, e dunque **riflette l'esposizione glicemica globale.**

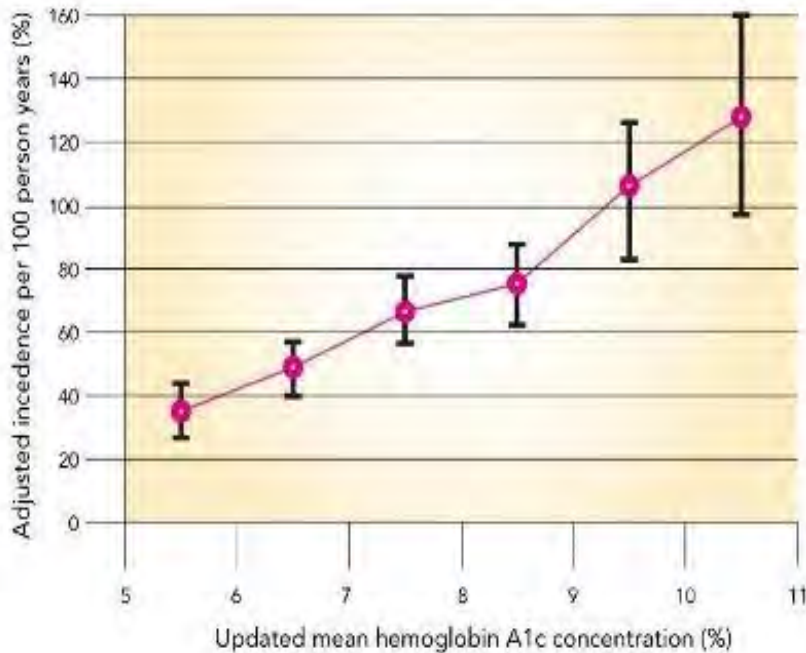


**I grandi studi hanno dimostrato la
sua relazione con le complicanze
del diabete...**



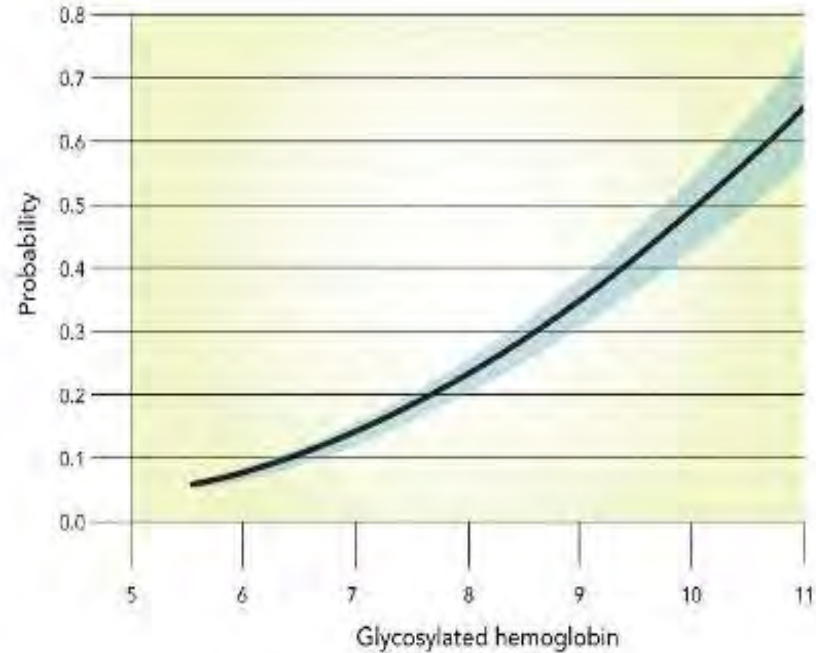
La lezione del DDCT e dell'UKPDS

Un efficace controllo glicemico previene l'insorgenza e rallenta la progressione delle complicanze croniche del diabete



UKPDS

BMJ 2000, 321: 405-412



DCCT

Diabetes 1996; 45: 1289-1298



DCCT

	Retinop.	Nefrop.	Neurop.	CVD
Prevenzione primaria	-38%	-22%	-36%	ns
Prevenzione secondaria	-27%	-28%	-29%	



UKPDS

RIDUZIONE DEL RISCHIO



**OGNI 1% di
riduzione
dell'HbA1c**

Morte per diabete

-21%

Attacchi cardiaci

-14%

Complicanze microvascolari

-37%

**Malattia vascolare
periferica**

-43%

**p < 0.0001*



CONTROLLO GLICEMICO: DALL'HBA1C AL SELF MONITORING OF BLOOD GLUCOSE (SMBG)

HbA1c:

**Misura della glicemia media
nei 2-3 mesi precedenti**

**Riflette i livelli medi di
glicemia giornaliera**

**Non riflette la variabilità
glicemica**

**Utile in soggetti con scarsa
compliance al
monitoraggio glicemico**

SMBG:

**Consente un controllo
glicemico “real-time”**

**Fornisce informazioni
sull'adeguatezza del
trattamento farmacologico**

**Identifica ipoglicemie ed
iperglicemie**

**Empowerment del paziente
(autonomia nella gestione)**



OBIETTIVI DEL CONTROLLO GLICEMICO

	Joslin	AACE ¹	ADA ²	IDF ³
HbA1C (%) <i>Normal: 4-6%</i>	<7.0	≤6.5	<7.0	<6.5
Fasting/Before-Meal plasma equivalent	90 -130	<110	70 – 130	<110
After-Meals (mg/dL)	<160 (2-3hrs)	<140 (2 hrs)	<180 (1-2 hrs)	<140 (2 hrs)

<50 mg/dl tra digiuno /preprandiale è un obiettivo glicemico ragionevole quando si cerca di ridurre le escursioni glicemiche posprandiali

The American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract. 2007.

The American Diabetes Association. Diabetes Care 2008.

International Diabetes Association, 2005, 2007.

Slama G et al. Diabetes Metab 2006.

Esposito K et al. J Clin Endocrinol Metab.



FPG E PPG GOAL TERAPEUTICI

Per raggiungere un'HbA1c normale o vicino alla norma devono essere normali o vicini alla norma sia la FPG che la PPG

Per questo sia la FPG che la PPG devono essere goal terapeutici



Non sempre vi è una lineare correlazione tra percentuale di HbA1c e insorgenza di complicanze croniche

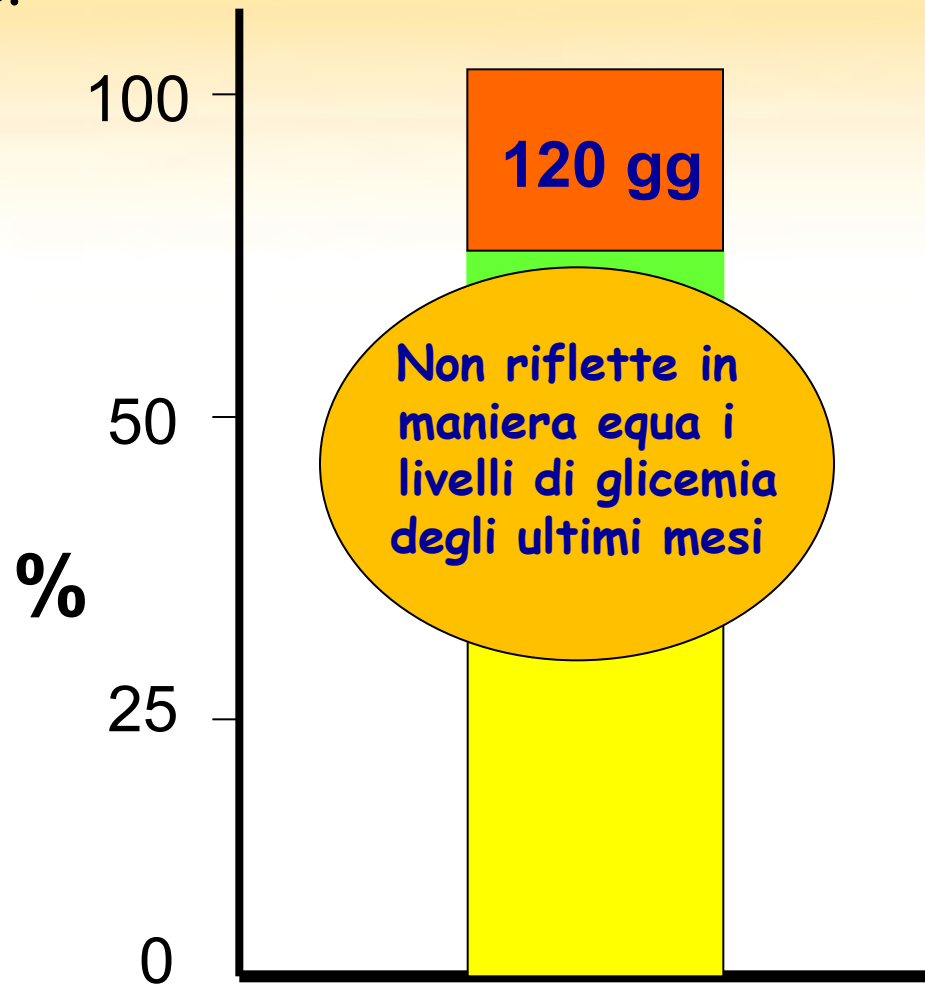


Errori nella determinazione

- Variabilità dosaggio
- ↓ Turnover eritrociti
- ↑ Turnover eritrociti
- Emoglobinopatie



Circa il 50% dell'HbA1c è determinato dai livelli glicemici del mese precedente alla determinazione, il 25% nei 30-60 giorni prima e il restante 25% negli ultimi 60-120 giorni prima della misurazione.



Non è un indicatore pronto e sensibile

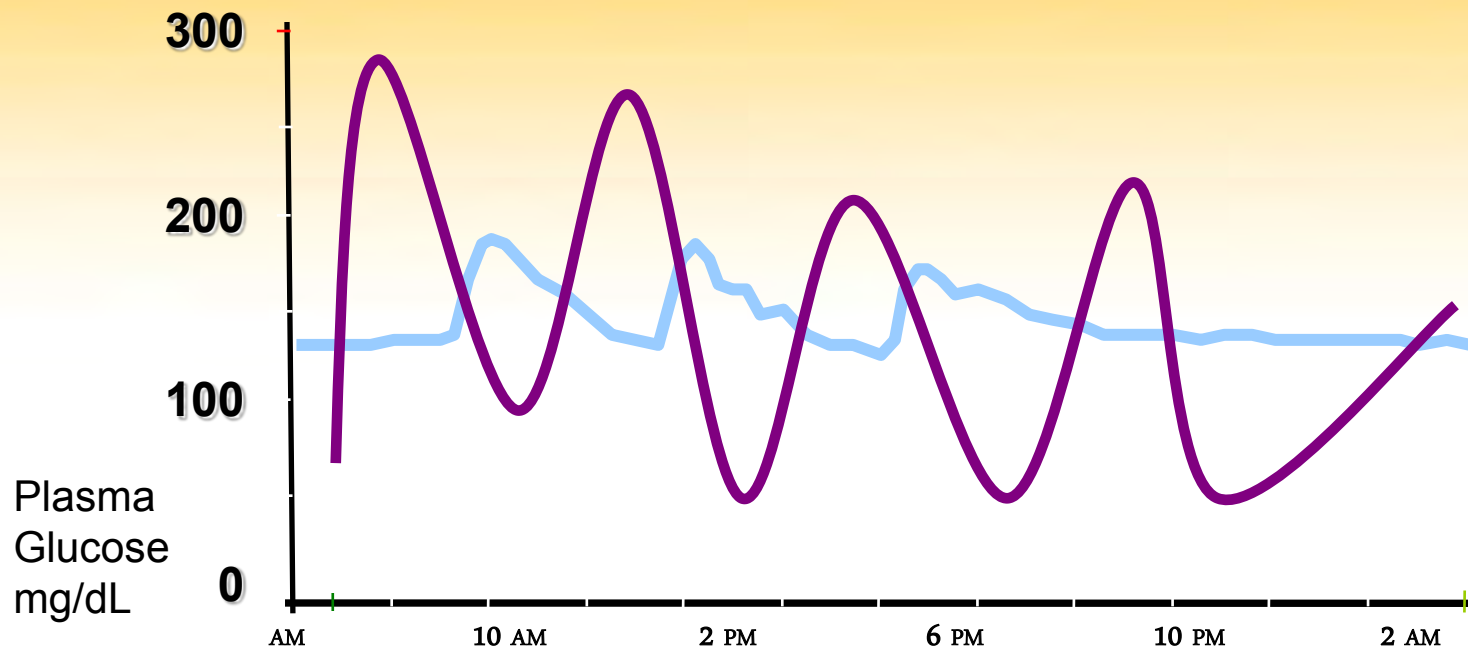
Un paziente può attraversare un lungo periodo in cui un'alterazione dei livelli glicemici, pur rischiosi, non venga prontamente registrata dall'HbA1c



La percentuale di HbA1c non è in grado di dare indicazioni sulla **variabilità glicemica, cioè sulle oscillazioni circadiane, spesso rapide, della glicemia.**



CONTROLLO GLICEMICO: HBA1C



Uno stesso valore di HbA1c può essere il risultato di fluttuazioni glicemiche diverse



- **HbA1c non rappresenta l'espressione completa del grado del controllo glicemico**
- **Non è influenzata dalla instabilità glicemica**
- **Non riflette le alterazioni qualitative del compenso glicemico**



Integrazione

**Indicatori
qualitativi**

**Indicatori
quantitativi**



INDICATORI QUALITATIVI DEL CONTROLLO GLICEMICO

- *Glicemia a digiuno*
- *Glicemia post-prandiale*
- *Variabilità glicemica*



GLICEMIA A DIGIUNO E CHD NEI DIABETICI DI TIPO 2



Wei.M.et al.
Diabetes Care 1998

Fasting and Postchallenge Glycemia and Cardiovascular Disease Risk
The Framingham Offspring Study
Diabetes Care October 2002 vol. 25 no. 10 1845-1850

DiabetesCare

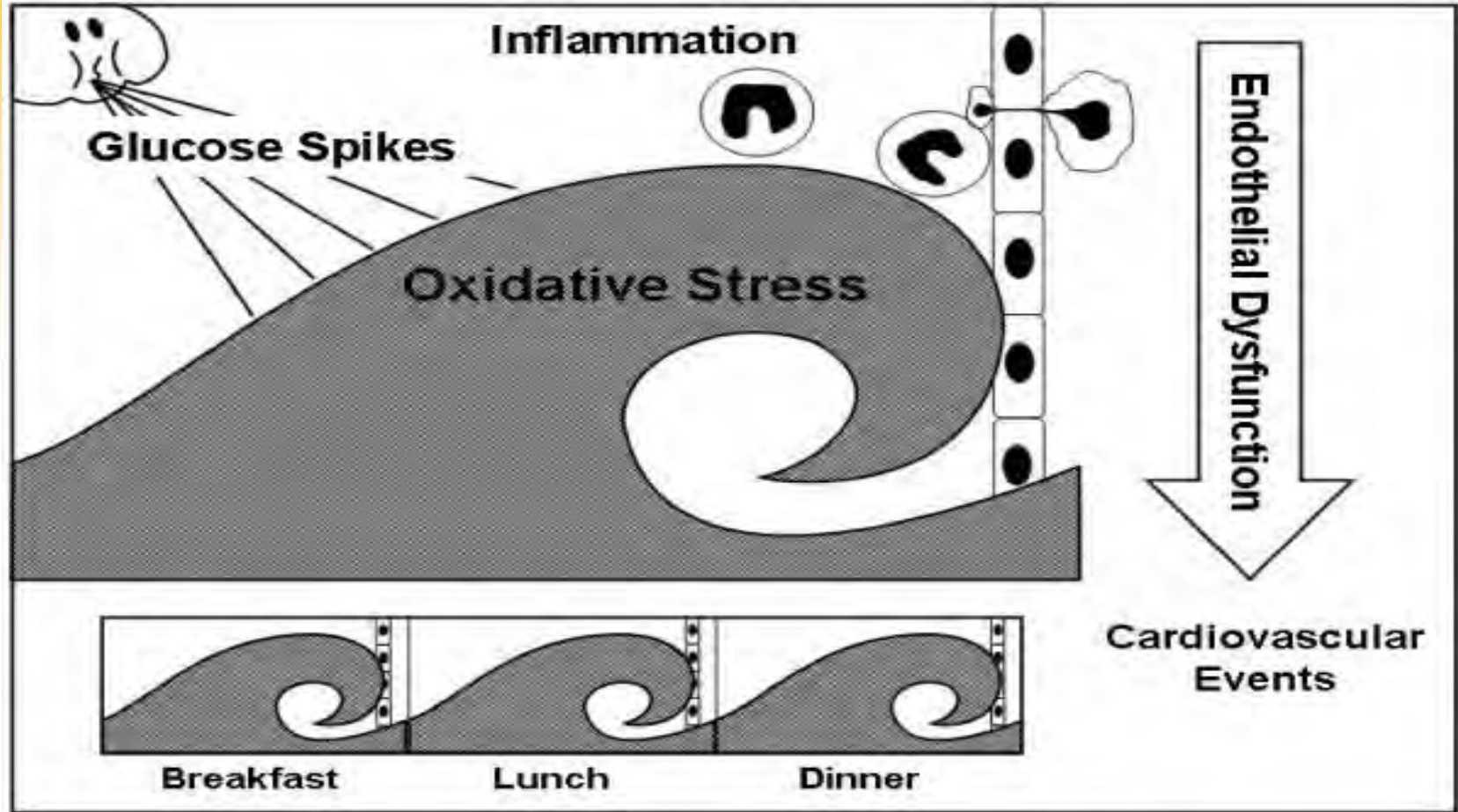


INDICATORI QUALITATIVI DEL CONTROLLO GLICEMICO

- Glicemia a digiuno
- Glicemia post-prandiale
- Variabilità glicemica



IPERGLICEMIA POSTPRANDIALE E MALATTIA CORONARICA



Pathophysiology of postprandial hyperglycemia. Hyperglycemic spikes following every meal induce oxidative stress, endothelial dysfunction and inflammatory reactions.

Node and Inoue *Cardiovascular Diabetology* 2009 8:23 doi:10.1186/1475-2840-8-23

Postprandial Glycaemia and Cardiovascular Risk

Rajesh Peter; Alan Rees.

British Journal of Diabetes and Vascular Disease. 2008;8(1):8-14.



INDICATORI QUALITATIVI DEL CONTROLLO GLICEMICO

- *Glicemia a digiuno*
- *Glicemia post-prandiale*
- *Variabilità glicemica*



LA VARIABILITÀ NEI FENOMENI
BIOLOGICI È IN GENERE
DANNOSA



OHASAMA STUDY: 20 ANNI DI OSSERVAZIONE

La variabilità giornaliera della PA è predittiva di eventi cardio e cerebrovascolari più della esposizione media giornaliera



REBOUND LIPIDICO

La sospensione della terapia con statine e la fluttuazione del colesterolo aumenta la mortalità per ictus



WEIGHT CYCLING E MORTALITA'

La variazione del peso corporeo è
un forte predittore di mortalità
totale e coronarica

(Presenza di posizione dell'NIH contro
le yo-yo diets)



LA VARIABILITÀ GLICEMICA

La variabilità glicemica è associata :

- all'aumento dello stress ossidativo
- alla frequenza degli episodi di ipoglicemia



LA VARIABILITÀ GLICEMICA COME INDICATORE DEL CONTROLLO GLICEMICO (1)

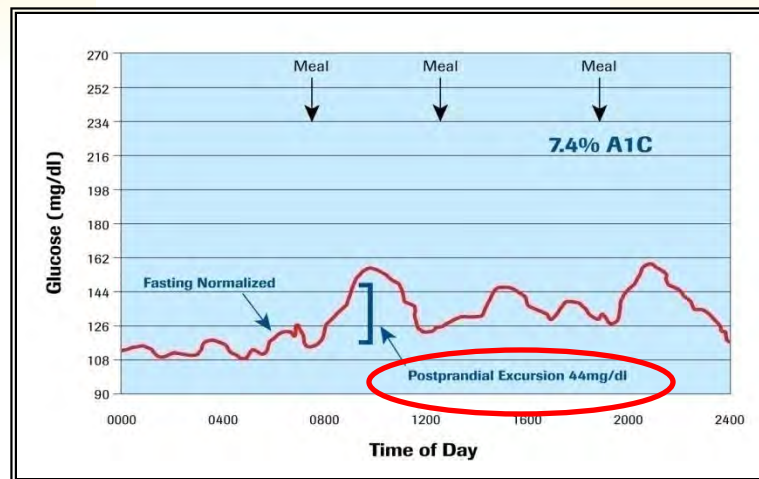
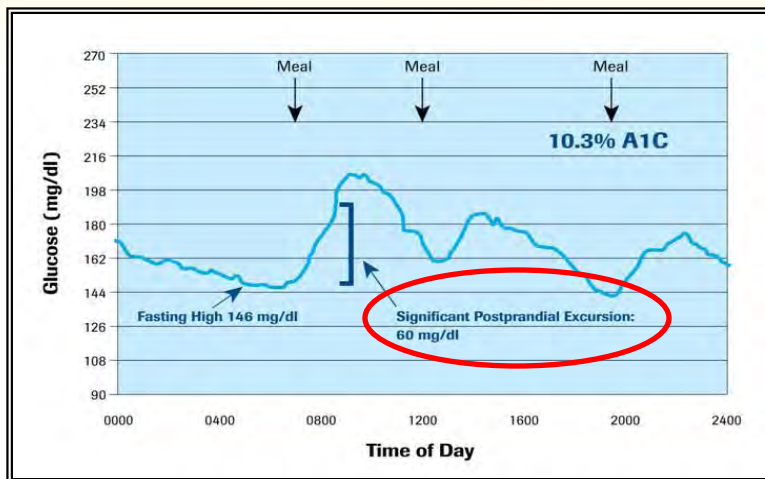
The Loss of Postprandial Glycemic Control Precedes Stepwise Deterioration of Fasting With Worsening Diabetes

LOUIS MONNIER, MD¹
CLAUDE COLETTE, PhD²

GARETH J. DUNSEATH, MPHIL³
DAVID R. OWENS, MD³

contributors to the overall hyperglycemia
in patients with an A1C <7.5%
fasting increments represent

Lo scopo dello studio era di determinare se la perdita del controllo glicemico a digiuno e postprandiale avviene in parallelo o in sequenza nell'evoluzione del diabete di tipo 2.

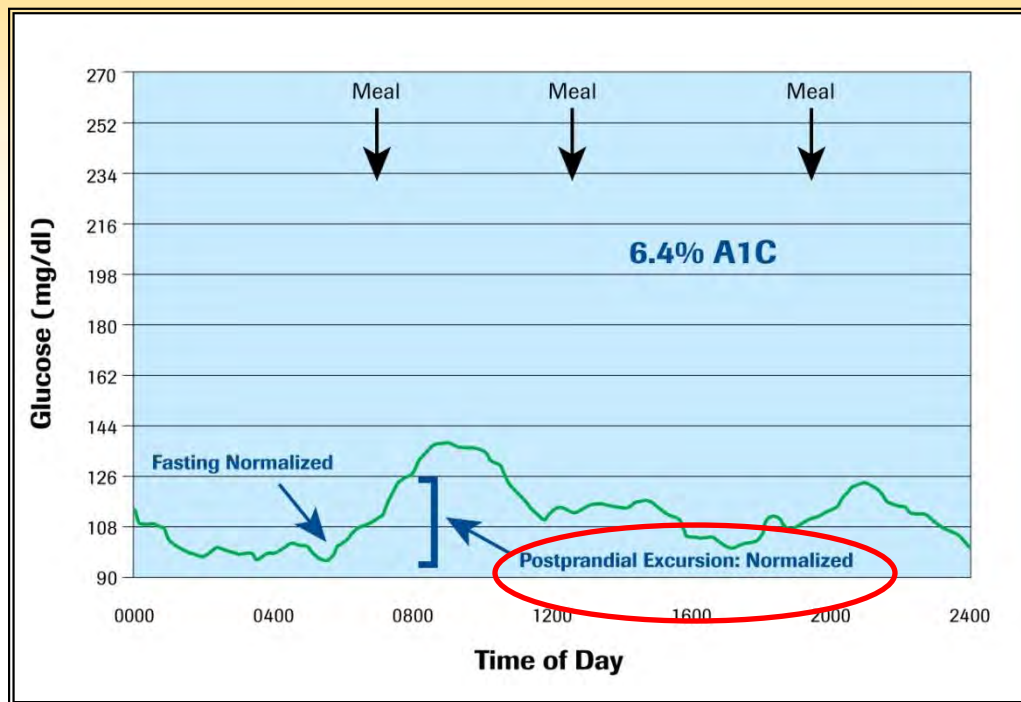


Instabilità glicemica:

Significativa escursione post-prandiale ed iperglicemia al risveglio nei pazienti con elevato valore di HbA1c (10.3% e 7.4%)



LA VARIABILITÀ GLICEMICA COME INDICATORE DEL CONTROLLO GLICEMICO (2)



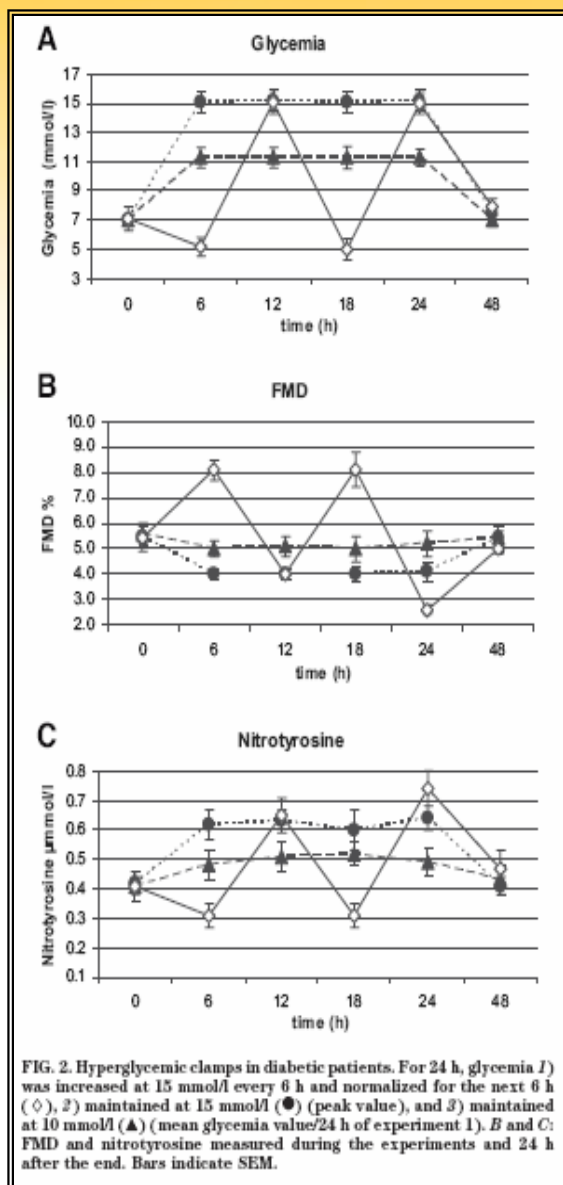
Conclusioni: Il deterioramento dell'omeostasi del glucosio nei soggetti con diabete di tipo 2 progredisce da una iperglicemia postprandiale ad una iperglicemia a digiuno dopo **un processo in tre fasi**. La prima fase è una iperglicemia postprandiale a cui segue una iperglicemia al mattino ed infine una iperglicemia notturna .

Valori normali della glicemia a digiuno e dell'escursione postprandiale in pazienti con controllo glicemico ottimale (HbA1c 6.4%)

➔ **Il SMBG costituisce il metodo più pratico per raggiungere il controllo glicemico ottimale**



LA VARIABILITÀ GLICEMICA COME INDICATORE DEL CONTROLLO GLICEMICO E DELL'INSORGENZA DELLE COMPLICANZE CRONICHE

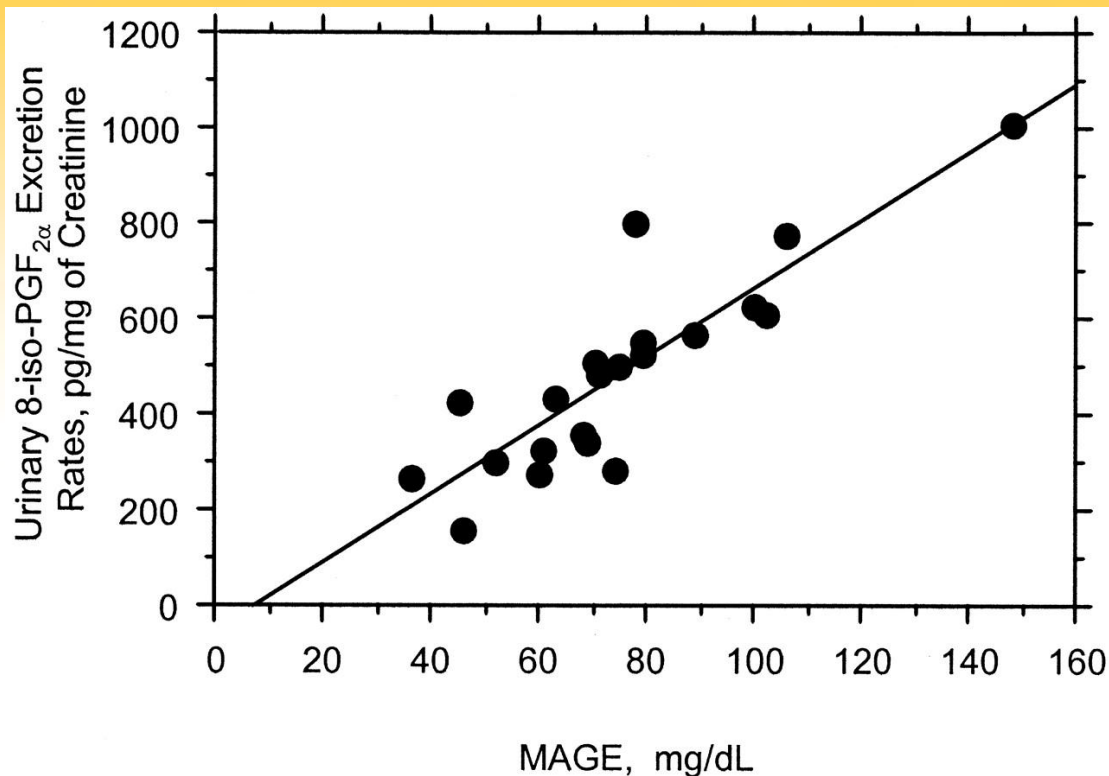


Oscillating Glucose Is More Deleterious to Endothelial Function and Oxidative Stress Than Mean Glucose in Normal and Type 2 Diabetic Patients

Antonio Ceriello,¹ Katherine Esposito,² Ludovica Piconi,² Michael A. Ilmat,⁴ Jessica E. Thorpe,⁴ Roberto Testa,² Massimo Boemi,² and Dario Giugliano²

Ampie oscillazioni della glicemia (5-15 mmol/L ogni 6h/24h) comportano un **rischio maggiore di complicanze croniche** (danno endoteliale e stress ossidativo) rispetto a valori medi di glicemia costantemente elevati (10-15 mmol/L)

VARIABILITÀ E STRESS OSSIDATIVO



Correlazione lineare tra i tassi di escrezione urinaria di 8-iso-PGF_{2α} e MAGE e in 21 pazienti con diabete di tipo 2

La valutazione delle fluttuazioni di glucosio è stato ottenuto con il sistema di monitoraggio continuo calcolando l'ampiezza media delle escursioni glicemiche (MAGE).

Lo stress ossidativo, stimato in 24 ore su tassi di escrezione urinaria di 8-iso prostaglandina F_{2α} libero (8-iso PGF_{2α})

Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C: **Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes.**

JAMA 295:1681–1687, 2006

ACTIVATION OF OXIDATIVE STRESS BY ACUTE GLUCOSE FLUCTUATIONS.....

Activation of Oxidative Stress by Acute Glucose Fluctuations Compared With Sustained Chronic Hyperglycemia in Patients With Type 2 Diabetes

MISURE PRINCIPALI DI RISULTATO :Stress ossidativo, stimato dai tassi di escrezione urinaria di 8 free-ISO prostaglandine F₂ (8-iso PGF₂) nelle urine delle 24 ore.. La valutazione delle fluttuazioni del glucosio è stata ottenuta dal monitoraggio in continuo del glucosio utilizzando dati dal sistema di calcolo dell'ampiezza media delle escursioni glicemiche (mage).

Conclusioni :Fluttuazioni del glucosio durante i periodi post-prandiale e, più in generale, **le oscillazioni del glucosio hanno mostrato uno specifico effetto innescando lo stress ossidativo cronico più della sola iperglicemia.** I dati attuali suggeriscono che nelle sperimentazioni interventistiche nel diabete di tipo 2 dovrebbe essere considerato sia il valore medio delle concentrazioni di glucosio, che le sue oscillazioni.

Louis Monnier, Emilie Mas, Christine Ginet, Françoise Michel, Laetitia Villon,
Jean-Paul Cristol, and Claude Colette
[JAMA. 2006;295\(14\):1681-1687.](#)

A1C VARIABILITY PREDICTS INCIDENT CARDIOVASCULAR EVENTS.....

A1C Variability Predicts Incident Cardiovascular Events, Microalbuminuria, and Overt Diabetic Nephropathy in Patients With Type 1

- **OBIETTIVO** Il DCCT ha indicato che **la variabilità della A1C è associata con il rischio di complicanze microvascolari**. Tuttavia, questi risultati potrebbero essere stati influenzati dal design interventistica dello studio. Pertanto, abbiamo studiato le associazioni longitudinale tra variabilità della A1C e complicanze del diabete nei pazienti con diabete di tipo 1 nello Studio osservazionale finlandese sulla Nefropatia diabetica (FinnDiane)
- **CONCLUSIONI** Nei pazienti con diabete di tipo 1, la variabilità A1C è stata non solo predittiva della microalbuminuria e della progressione della malattia renale, ma anche di incidenti cardiovascolari.

Waden, C. Forsblom, L. M. Thorn, D. Gordin, M. Saraheimo, P.-H. Groop,
and on behalf of the Finnish Diabetic Nephropathy Stud
Diabetes November 1, 2009 58:2649-2655



EVIDENZE DI FISIOPATOLOGIA A FAVORE DEL RUOLO DELLA VARIABILITÀ GLICEMICA

Am J Physiol Endocrinol Metab
281: E924–E930, 2001.

Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture

A. RISSO,¹ F. MERCURI,² L. QUAGLIARO,² G. DAMANTE,¹ AND A. CERIELLO³

¹Department of Science and Biomedical Technology, University of Udine, ²Morpurgo Hofmann Research Laboratory on Aging, and ³Department of Pathology and Experimental and Clinical Medicine, Internal Medicine, University of Udine, 33100 Udine, Italy

Received 22 January 2001; accepted in final form 12 July 2001

Risso, A., F. Mercuri, L. Quagliaro, G. Damante, and A. Ceriello. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281: E924–E930, 2001.—To explore the effect of fluctuating glucose on endothelial cells

assistance and vasodilation of the vessel wall and may be one important risk factor to enhance the likelihood of vascular complications in diabetes. Not surprisingly, therefore, induction of apoptosis by high glucose con-

Per esplorare l'effetto delle fluttuazioni del glucosio nelle **cellule endoteliali**, sono state **incubate per 14 giorni** nella vena ombelicale ed esposte a concentrazioni di glucosio diversi:

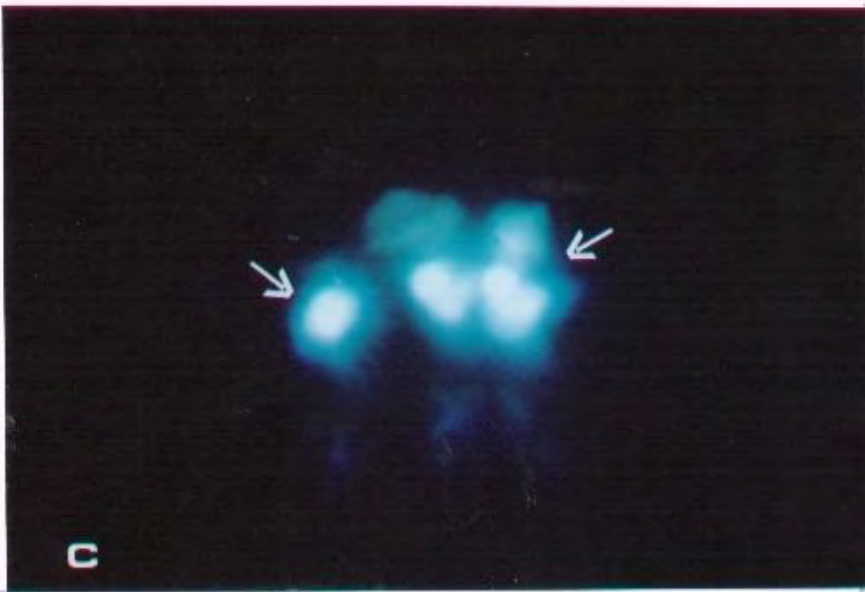
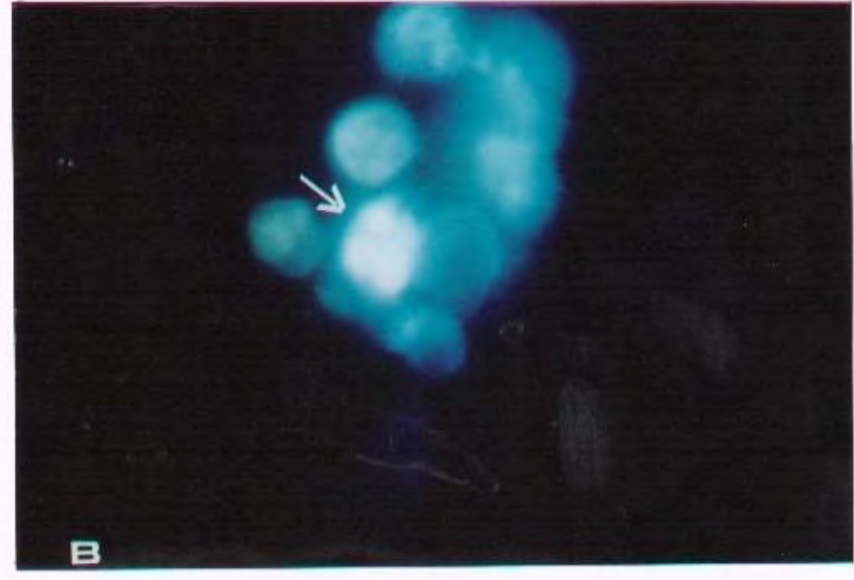
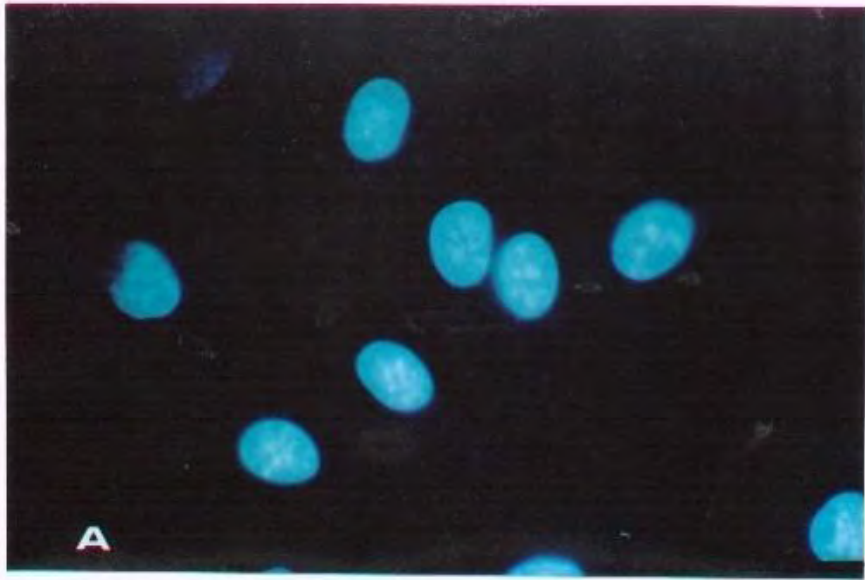
L'apoptosi è aumentata per le cellule endoteliali esposte a intermittenti concentrazione di glucosio piuttosto che a in quelle esposte a concentrazioni costanti. Questi risultati suggeriscono che la variabilità nel controllo glicemico potrebbe essere più deleteria che nelle cellule endoteliali esposte a concentrazione costante ed alta di glucosio.

**Risso American journal of physiology.
A; Mercuri F; Quagliaro L; Damante G; Ceriello A**



The American Physiological Society

INTEGRATING THE LIFE SCIENCES FROM MOLECULE TO ORGANISM



A = Concentrazioni normali di glucosio (5mM)

B = Concentrazioni elevate di glucosio (20mM)

C = Concentrazioni alternate di glucosio (5/20mM)



EVIDENZE DI FISIOPATOLOGIA A FAVORE DEL RUOLO DELLA VARIABILITÀ GLICEMICA

Am J Physiol Renal Physiol 287: F268–F273, 2004.
First published April 27, 2004; 10.1152/ajprenal.00084.2004.

Short-term peaks in glucose promote renal fibrogenesis independently of total glucose exposure

T. S. Polhill,¹ S. Saad,¹ P. Poronnik,^{1,2} G. R. Fulcher,³ and C. A. Pollock¹

¹Renal Research Group, Kolling Institute, Royal North Shore Hospital, University of Sydney, and

³Department of Endocrinology, Royal North Shore Hospital, St. Leonards, New South Wales 2065; and

²School of Biomedical Sciences, University of Queensland, St. Lucia, Queensland 4072, Australia

Submitted 17 March 2004; accepted in final form 15 April 2004

Polhill, T. S., S. Saad, P. Poronnik, G. R. Fulcher, and C. A. Pollock. Short-term peaks in glucose promote renal fibrogenesis independently of total glucose exposure. *Am J Physiol Renal Physiol* 287: F268–F273, 2004. First published April 27, 2004; 10.1152/ajprenal.00084.2004. Short-term elevations in blood glucose (9, 23). The hemoglobin A1c (HbA1c) level is strongly predictive of the development of diabetic complications (11, 23), but it is also

L'iperglicemia postprandiale è implicata come fattore di rischio predisponente alle complicanze vascolari. **Questo studio è stato disegnato per valutare come un aumento dei livelli di glucosio per brevi periodi incida sui marcatori di fibrogenesi renale.**

I risultati suggeriscono che l'esposizione alle fluttuazioni della concentrazione di glucosio aumenta fibrosi renale interstiziale rispetto aumenti stabili in d-glucosio. Gli effetti sono, in parte, a causa dei cambiamenti inerenti osmotica.



La voce di dissenso

Clinical Care/Education/Nutrition

ORIGINAL ARTICLE

The Effect of Glucose Variability on the Risk of Microvascular Complications in Type 1 Diabetes

ERIC S. KILPATRICK, MD, FRCPATH¹
ALAN S. RIGBY, MSc²
STEPHEN L. ATKIN, PHD, FRCP³

OBJECTIVE— It is not known whether glycemic instability may confer a risk of microvascular complications that is in addition to that predicted by the mean blood glucose (MBC) value alone. This study has analyzed data from the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) to assess the effect of glucose variability on the risk of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes

ent studies gives conflicting conclusions as to whether variability in glucose values adds to the likelihood of complications. In favor of this association is the fact that in the DCCT, the rate of complications at a given value of A1C was higher in the conventionally treated patients than in those intensively treated (3). It was suggested that this may be a consequence of

OBIETTIVO: Questo studio ha analizzato i dati del DCCT per valutare l'effetto della variabilità di glucosio sul rischio di retinopatia e nefropatia nei pazienti con diabete di tipo 1.

RICERCA DISEGNO E METODI: Profili di glucosio pre e postprandiale a sette punti sono stati raccolti durante il DCCT anche ai controlli trimestrale di 1.441 individui. **La variabilità è stata valutata con la DS**, dopo aver aggiustato per età, sesso, durata della malattia.

CONCLUSIONI: Questo studio ha dimostrato che la variabilità glicemica non sembra essere un fattore aggiuntivo per lo sviluppo di complicanze microvascolari. Inoltre, i valori di glicemia pre-e postprandiale sono ugualmente predittivi delle complicanze.



LE CRITICHE A KILKPATRICK

Monnier and
PGR Group

*Perché valutare con SD e non con il MAGE?
E' l'indicatore più appropriato perchè tiene conto delle oscillazioni maggiori*

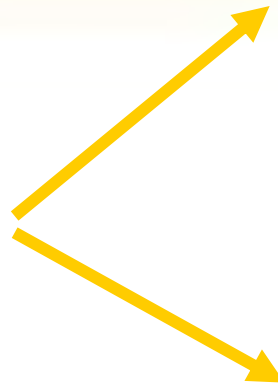
*Il gold standard attuale e il monitoraggio continuo.
Le conclusioni andrebbero tratte su studi con CSGM*



LE CRITICHE A KILKPATRICK

Database incompleto, non corretta gestione dei dati di automonitoraggio mancanti

Service, O'Brien



Perché valutare con SD e non con il MAGE, l'indicatore più appropriato

LE CRITICHE A KILKPATRICK

Irsch e Brownlee



DS non è l'indicatore giusto, va utilizzato il MAGE

Le evidenze fisiopatologiche tra variabilità e stress sono fortissime: attenzione a non fare gli errori degli anni 60-70 sul ruolo della glicemia!

Nel DCCT i soggetti con algoritmi più fisiologici (tipo basalbolus) hanno avuto outcome migliori (Diabetes 1995)

Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature

Metodi: Una revisione sistematica della letteratura inglese, pubblicata dal gennaio 1990 fino al novembre 2008 è stata eseguita su Studi osservazionali e interventistici in pazienti con DM tipo 1 o 2 che riportavano misure della variabilità glicemica e il suo impatto sullo sviluppo o la progressione di complicanze micro - e macrovascolari.

Risultati: Un totale di 18 studi 8 sul DM tipo 1 e 10 sul tipo 2 DM . Studi in pazienti con tipo 1 DM ha rivelato che la variabilità glicemica ha poco impatto sullo sviluppo delle complicanze diabetiche. Solo in due degli otto studi hanno dimostrato una significativa associazione con complicanze Microvascolari, ma non con macrovascular complicazioni. Tra gli studi di tipo 2 DM, una significativa associazione positiva tra variabilità glicemica e lo sviluppo o la progressione della retinopatia diabetica, mortalità ed eventi cardiovascolari è stato segnalato in 9 dei 10 studi.

DIABETES, OBESITY AND METABOLISM
A JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

Diabetes, Obesity and Metabolism
Volume 12, Issue 4, pages 288–298, April 2010



Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature

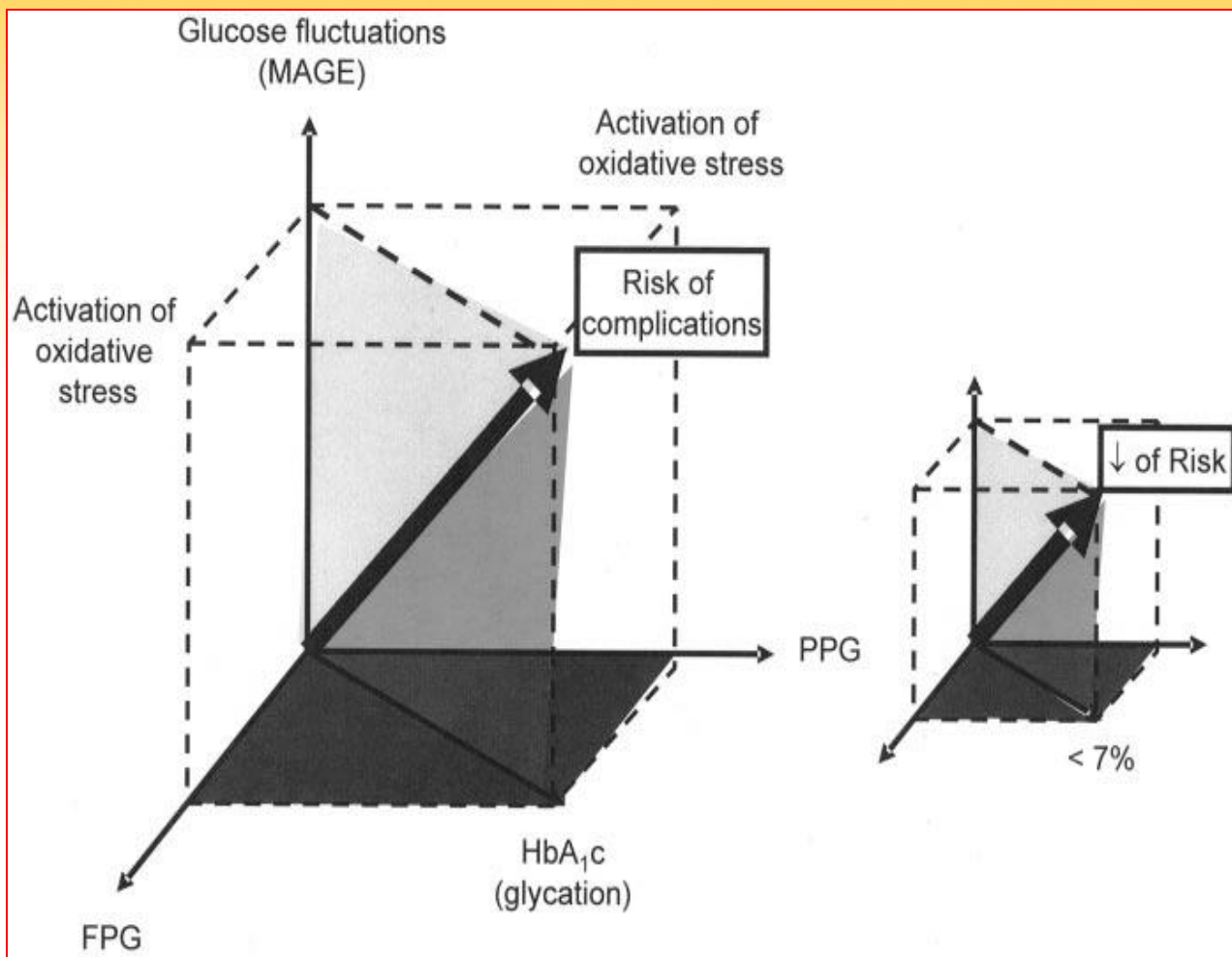
Conclusioni: In base alle prove disponibili , ci sembra essere un segnale importante che la variabilità di glucosio, caratterizzata da escursioni estreme di glucosio, potrebbe essere un predittore di complicanze diabetiche, indipendente dai livelli di HbA1c , in pazienti con DM tipo 2 .
E' importante migliorare le escursioni giornaliere del glucosio , soprattutto nel periodo postprandiale, per ridurre il rischio di complicanze diabetiche.
Futuri studi prospettici per valutare e confrontare l'effetto del controllo della variabilità glicemica sullo sviluppo delle complicanze micro e macrovascolari sono necessari per rafforzare ulteriormente le prove di base.

DIABETES, OBESITY AND METABOLISM
A JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

Diabetes, Obesity and Metabolism
Volume 12, Issue 4, pages 288–298, April 2010



CONTROLLO METABOLICO A DUE O A TRE DIMENSIONI?



Modello proposto per illustrare gli effetti fisiopatologici della eccessiva glicazione delle proteine e **dell'attivazione dello stress ossidativo sul rischio delle complicanze del diabete (diagonale freccia nera)**. I contributi dei tre componenti della disglycemia, vale a dire, **iperglicemia a digiuno** (glicemia a digiuno [FPG]), durante i periodi di **iperglicemia postprandiale** (glicemia post-prandiale [PPG]), e **le fluttuazioni del glucosio acuta** (mago), sono indicati sul x, yE z assi, rispettivamente.



Concludendo

cardini della prevenzione CV nel diabete

- ▶ LDL < 70 mg/dl
- ▶ HbA1c < 6,5% con PPG < 140 mg/dl
- ▶ PA < 130/80

La variabilità glicemica giornaliera compare sulla scena clinica come un importante fattore prognostico negativo



INDICI DI MISURA DELLA VARIABILITÀ

- Il “gold standard” per la misurazione della variabilità glicemica viene considerato il **MAGE** (mean amplitude of glycaemic excursions) cioè l’ampiezza media delle escursioni glicemiche.
- In alternativa la deviazione standard (DS) della glicemia media che si basa sui dati raccolti con l’autocontrollo (self monitoring blood glucose, **SMBG**).



MICROINFUSORI E VARIABILITÀ

In pazienti con diabete di tipo 1 con un buon controllo glicemico, la variabilità di glucosio nel sangue è inferiore durante l'infusione continua di insulina per via sottocutanea che durante multiple iniezioni al giorno, con insulina glargine.

OBIETTIVI: La superiorità di infusione continua di insulina per via sottocutanea (CSII) su più iniezioni giornaliere (MDI) con glargine è incerto. In questo cross-over randomizzato abbiamo confrontato CSII e MDI con glargine nei pazienti con diabete di tipo 1 ben controllato con CSII. L'end-point primario era la variabilità del glucosio.

CONCLUSIONI: Durante CSII, la variabilità di glucosio è inferiore, migliore il controllo della glicemia e la soddisfazione del trattamento superiore a quello durante MDI con glargine.

Bruttomesso D, Crazzolara D, Maran A, Costa S, Dal Pos M, Girelli A, Lepore G, Aragona M, Iori E, Valentini U, Del Prato S, Tiengo A, Buhr A, Trevisan R, Baritussio A.

Diabet Med. 2008 Mar; 25 (3) :326-32.



IN CONCLUSIONE

L'analisi della variabilità glicemica rappresenta un elemento aggiuntivo nella valutazione globale del controllo glicemico e può rappresentare una guida per il clinico nella gestione della terapia e per il paziente nella prevenzione delle complicanze acute, in particolare ipoglicemiche, contribuendo a migliorarne la vita.



“A parità di tutti gli altri fattori, un diabetico che conosce di più la propria malattia, vive più a lungo”

Elliott P. Joslin, 1947

