



A.S.O. "S.Croce e Carle"
Cuneo

*S.C. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo
S.S. Malattie Metaboliche e Diabetologia
S.C. Ostetricia e Ginecologia*

con richiesta di Patrocinio a:

- Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri della Provincia di Cuneo
 - ASL CN1
 - ASL CN2
- Associazione Medici Endocrinologi (AME) Piemonte e Valle d'Aosta
- Associazione Medici Diabetologi (AMD) Piemonte e Valle d'Aosta
 - Società Italiana di Diabetologia (SID)
 - Società Italiana di Endocrinologia (SIE)
- Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI)

DIABETE IN GRAVIDANZA



Sabato, 30 Gennaio 2016

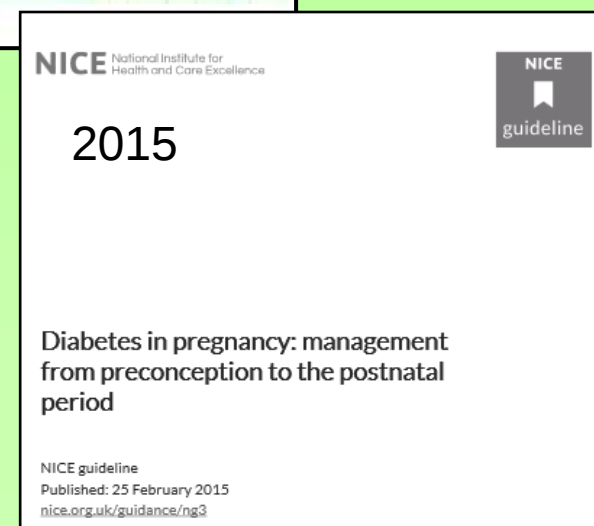
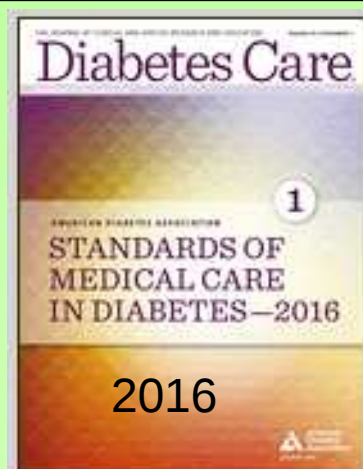
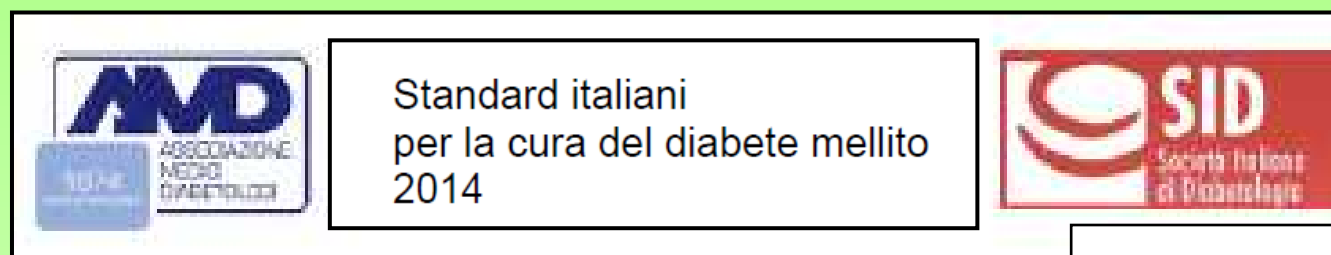
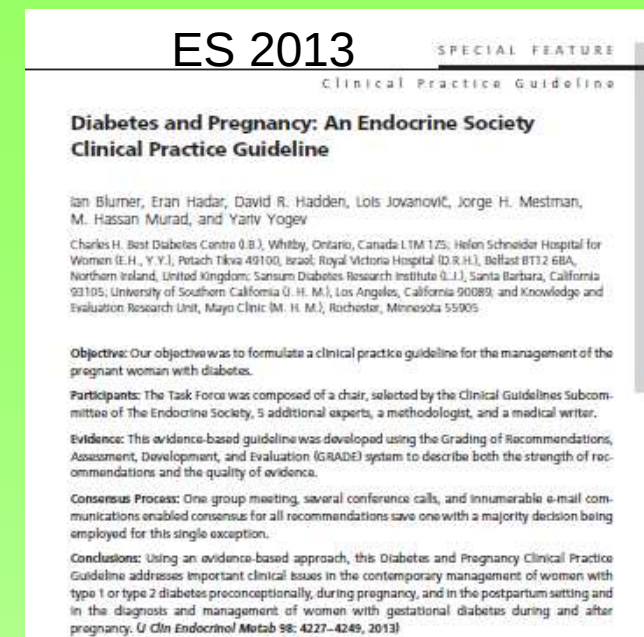
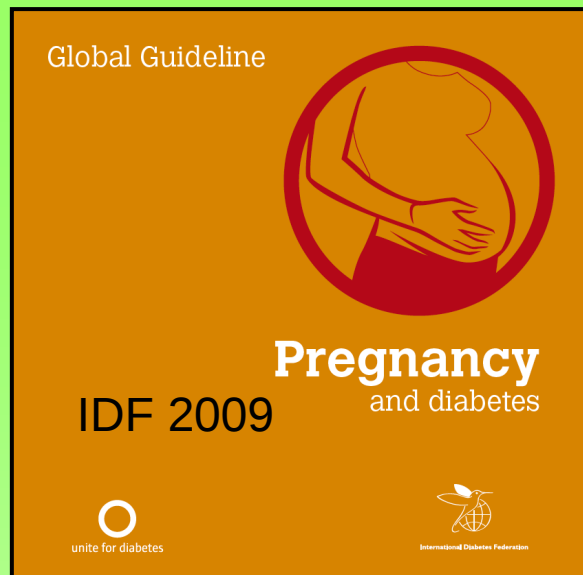
SEDE DI SVOLGIMENTO
Centro Incontri della Provincia
Corso Dante, 41
12100 Cuneo (CN)
(Sala Einaudi)

IL PERCORSO OSPEDALIERO DOPO IL PARTO

“ADATTAMENTO / REVISIONE DELLA TERAPIA ANTIDIABETICA”

Claudia Baffoni

*S.C. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo
A.S.O. S. Croce e Carle Cuneo*



Agenda

Diabetes in Pregnancy

Pregestational diabetes	Gestational diabetes
Pregnancy in pre-existing diabetes • Type 1 diabetes • Type 2 diabetes	Diabetes diagnosed in pregnancy

IDF 2009 -Global Guideline on Pregnancy and Diabetes



Dopo il parto

-anticipare i cambiamenti nei fabbisogni insulinici (riduzione immediata) con conseguente necessità di monitoraggio più frequente del glucosio per le donne che continuano la terapia insulinica nel post-partum e durante l'allattamento .

Per le donne che hanno sviluppato GDM , interrompere la terapia ipoglicemizzante . Alla dimissione , rafforzare consigli di *'lifestyle management'*.

IDF 2009 -Global Guideline on Pregnancy and Diabetes



L'allattamento al seno

Incoraggiare l'allattamento al seno (benefici nutrizionali e immunologici per il bambino) .

Informare le donne con diabete di tipo 1 o diabete di tipo 2 che l'auto-monitoraggio deve continuare e un buon controllo glicemico deve essere mantenuta durante questo periodo.

Il fabbisogno di insulina scende subito dopo il parto , ed è necessario aggiustamento della dose tenendo conto delle abitudini alimentari della madre che allatta.

Revisionare la terapia medica, considerando il rischio potenziale associato al passaggio del farmaco nel latte: Metformina e possibilmente glibenclamide possono essere utilizzati durante l'allattamento .

IDF 2009 -Global Guideline on Pregnancy and Diabetes



Follow-up entro 6 settimane

Da 0 a 6 settimane dopo la gravidanza verificare la presenza di diabete in donne che hanno sviluppato GDM .

Consigli sull' alto rischio di diabete nel futuro e sulle misure preventive di stile di vita nelle pazienti risultate non diabetiche.

Verificare la presenza di diabete nei tre anni dopo il parto.

Se sono previste ulteriori gravidanze , avvisare circa il rischio di sviluppare di nuovo GDM , e la necessità di una consulenza pregravidica .

LG Canadesi Diabete e gravidanza

RACCOMANDAZIONI:

DIABETE PREGESTAZIONALE

Postpartum

- Le donne con diabete pregestazionale dovrebbero essere monitorizzate attentamente nel **postpartum perchè hanno un alto rischio di ipoglicemia** [Grade D, Consensus].
- **Metformina** e **glibenclamide** dovrebbero essere usate durante l'allattamento [Grade C, Level 3 (109) per metformina; Grade D, Level 4, per glibenclamide (115)].
- Le donne con diabete mellito tipo 1 in gravidanza dovrebbero essere monitorizzate per le tiroiditi postpartum con il dosaggio di TSH a 6 e 8 settimane dopo il parto [Grade D, Consensus].
- Tutte le donne dovrebbero essere incoraggiate ad allattare poichè questo può ridurre l'obesità nella progenie soprattutto in caso di obesità materna [Grade C, Level 3 (224)].

RACCOMANDAZIONI: DIABETE GESTAZIONALE

Postpartum

- Le donne con GDM dovrebbero essere incoraggiate ad allattare al seno subito dopo il parto e per evitare episodi di ipoglicemia neonatale [Grade D, Level 4]
- Dovrebbero allattare per almeno 3 mesi dopo il parto per evitare l'obesità infantile [Grade C, Level 3] e ridurre il rischio di iperglicemia materna [Grade C, Level 3].
- Le donne dovrebbero eseguire OGTT 75 tra le 6 settimane e i 6 mesi postpartum [Grade D, Consensus].

Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline - J Clin Endocrinol Metab 98: 4227–4249, 2013

Postpartum care

-Raccomandiamo alle donne con GDM di misurare la glicemia plasmatica a digiuno o l'automonitoraggio per 24-72 ore dopo il parto. (1 , +)

-Raccomandiamo di eseguire OGTT 75 test a 6-12 settimane dal parto in donne con GDM per escludere prediabete or diabete. (1 , +++). Se il test è normale, raccomandiamo di ripeterlo periodicamente soprattutto prima di gravidanze future (1,++)

Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline - J Clin Endocrinol Metab 98: 4227–4249, 2013

Postpartum care

- Sugeriamo che il **peso alla nascita** del bambino indipendentemente dal fatto che si tratti di un neonato da madre con diabete gestazionale diventi parte permanente della cartella clinica del bambino. (Ungraded recommendation)
- Raccomandiamo che tutte le donne con GDM dovrebbero ricevere **consigli di “*lifestyle management*”** per ridurre il rischio di sviluppare diabete mellito tipo 2, la pianificazione di gravidanze future e monitoraggio diabetologico periodico. (1 , +)
- Sugeriamo che la **terapia ipoglicemizzante dovrebbe essere interrotta** immediatamente dopo il parto nelle donne con GDM **a meno che sia sospetto un franco diabete mellito** in questo caso la continuazione della terapia deve essere valutata caso per caso. (2 , ++)

Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

- J Clin Endocrinol Metab 98: 4227–4249, 2013

- **Allattamento**

Raccomandiamo quando possibile alle donne con diabete pregravidico o GDM di **allattare** i loro bambini (1,++++)

Raccomandiamo che le donne con diabete che hanno utilizzato la **metformina o la glibenclamide** durante la gravidanza dovrebbero continuarle durante l'allattamento se necessario (1,++++).

Inpatient Management of Women with Gestational and Pregestational

Diabetes in Pregnancy - Etoi A. Garrison & Shubhada Jagasia- Curr Diab Rep (2014) 14:457

Post-partum

L'insulino-resistenza in gravidanza si **riduce bruscamente con l'espulsione della placenta** .

Il fabbisogno di insulina materna diminuisce di circa un terzo fino a metà .

Per le donne che si trovano nello stato postoperatorio (TC), **l'assunzione di carboidrati durante le prime 12-24 ore può essere difficile da prevedere**.

Le donne con diabete tipo 1 e diabete di tipo 2 possono riprendere l'assunzione di insulina a breve / lunga durata d'azione **a metà della dose preparto**

La continuazione della dose di insulina a lunga durata d'azione è estremamente importante in donne con DM1, per evitare il rischio di DKA .

Le donne che utilizzano un **CSII** possono ripartire con riduzione dei **tassi basali preparto di circa la metà**.

A seconda della sensibilità insulinica, una percentuale di donne con diabete di tipo 2 può **non richiedere la terapia farmacologica** nel periodo post-partum

HOSPITAL MANAGEMENT OF DIABETES (G UMPIERREZ, SECTION EDITOR)
Inpatient Management of Women with Gestational and Pregestational Diabetes in Pregnancy -Curr Diab Rep (2014) 14:457 Etoi A. Garrison & Shubhada Jagasia

Postpartum

Metformina e **glibeclamide** sono sicure durante l'allattamento al seno. Tuttavia, questi farmaci per via orale dovrebbero essere utilizzati **solo se necessario** nel contesto di iperglicemia documentata.

Modifica dello stile di vita per promuovere la perdita di peso e conseguente miglioramento della sensibilità all'insulina dovrebbero essere raccomandati a tutti coloro che ne hanno bisogno in quanto **può ridurre la necessità di ipoglicemizzanti orali post-partum.**

Al momento della dimissione, consigliamo alle donne con diabete pre-gestazionale di continuare la **misurazione della glicemia** prima e dopo i pasti fino a quando il fabbisogno insulinico è definito

La maggior parte delle donne con GDM non avranno più intolleranza al glucosio dopo l'espulsione della placenta. Si stima tuttavia, che le donne con GDM hanno un rischio fino al 50% di sviluppare diabete di tipo 2 nel corso del tempo. Inoltre, una piccola percentuale di donne con GDM sono a rischio di diabete di tipo 2 o ridotta tolleranza al glucosio non diagnosticata prima della gravidanza.

Quelli con GDM che sono più a rischio di diabete di tipo 2 dopo il parto sono le donne con: obesità patologica, diagnosi di GDM durante primo e terzo trimestre di gravidanza, un fabbisogno insulinico significativo prima del parto (100-150 unità / giorno), e precedente storia di GDM. I test diagnostici per diabete di tipo 2 sono raccomandati dalle linee guida ADA in ambito ambulatoriale dopo 6 settimane dal parto



Standard italiani
per la cura del diabete mellito
2014

Terapia insulinica durante il travaglio, il parto e il post-partum

- L'ottimizzazione del controllo glicemico durante le fasi del **travaglio** e del parto è condizione indispensabile per il benessere del neonato.
- A tal fine, in special modo per prevenire l'ipoglicemia neonatale, i **valori glicemici** devono essere mantenuti entro valori molto ristretti (tra 70 e 120 mg/dl secondo alcuni autori, tra 70 e 90 mg/dl secondo l'ADA).
- Per raggiungere questi obiettivi è necessario un frequente controllo della glicemia capillare e l'infusione di insulina e glucosio secondo algoritmi predefiniti.
- Anche **l'utilizzo del microinfusore** durante il travaglio e il parto può essere utile a mantenere un buon compenso metabolico se l'equipe che segue la paziente durante il parto è stata formata alla gestione della pompa.



Standard italiani
per la cura del diabete mellito
2014

Terapia insulinica durante il travaglio, il parto e il post-partum

Nel post-partum si ha una **rapida e brusca diminuzione del fabbisogno insulinico**;

la terapia insulinica non dovrà essere **ripristinata prima di un'ora dal parto e solo** quando i valori glicemici siano costantemente superiori a **140 mg/dl**.

Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal Period - **NICE guideline**

Published: 25 February 2015

NICE National Institute for
Health and Care Excellence



Postpartum

Controllo della glicemia, revisione della terapia e l'allattamento al seno

-Le donne con diabete preesistente trattate con insulina dovrebbero **ridurre l'insulina subito dopo la nascita e monitorare i loro livelli di glucosio nel sangue con attenzione per stabilire la dose appropriata.** [2008]

-- Spiegare alle donne con diabete preesistente **insulino-trattate che sono a rischio aumentato di ipoglicemia nel periodo postnatale**, specialmente quando allattano, e consigliare loro di avere un pasto o uno spuntino prima o durante le poppate. [2008]

-- Le donne con **diabete gestazionale devono interrompere la terapia ipoglicemizzante subito dopo la nascita.** [2008]

-- Le donne con **diabete preesistente di tipo 2** che allattano possono riprendere o continuare la terapia con **metformina** e **glibenclamide** immediatamente dopo la nascita, ma **dovrebbero evitare altri agenti ipoglicemizzanti orali** durante l'allattamento. [2008]

-- Le donne con diabete che allattano dovrebbero **evitare** qualsiasi farmaco per il trattamento delle complicanze del diabete che sono stati interrotti per motivi di sicurezza nel periodo del concepimento. (2008)

Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal Period - **NICE guideline**

Published: 25 February 2015

NICE National Institute for Health and Care Excellence



Informazioni e follow-up dopo la nascita

Le donne con diabete pre-esistente

- Ricordare alle donne con diabete l'importanza della contraccezione e la necessità di eseguire visite preconcepimento per pianificare le gravidanze future. [2008]

Le donne con diagnosi di diabete gestazionale

- dosare la glicemia nelle donne con diabete gestazionale per escludere la persistenza **dell'iperglicemia prima di essere dimesse** [2008]
- Ricordare alle donne con diabete gestazionale i sintomi **dell'iperglicemia**. [2008]
- Spiegare alle donne con diabete gestazionale i rischi di diagnosi di diabete gestazionale nelle future gravidanze, e **di pianificare le gravidanze future**. [2008, **modificato 2015**]
- Per le donne con diabete gestazionale e con glicemie nella norma dopo il parto:
 - Offrire consiglio stile di vita (compreso il controllo del peso, dieta ed esercizio fisico).
 - effettuare dosaggio di glicemia a digiuno dopo 6-13 settimane dal parto per escludere il diabete, se non è stato fatto entro questo termine eseguirlo anche dopo le 13 settimane
 - non effettuare test OGTT 75 2 h di routine [**modificato 2015**]

Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal Period - **NICE guideline**

Published: 25 February 2015

NICE National Institute for Health and Care Excellence



Per le donne con GDM che hanno glicemia a digiuno post-natale:

Informare le donne con un livello di glicemia a digiuno inferiore a 6,0 mmol / litro (108 mg/dl) che:

- hanno una bassa probabilità di avere il diabete al momento
- essi dovrebbero continuare a seguire i consigli alimentari e esercizio fisico
- dovranno controllare annualmente la glicemia

Informare le donne con un livello di glicemia a digiuno compreso tra i 6,0 e 6,9 mmol / litro (108-124 mg/dl) che:

sono ad alto rischio di sviluppare il diabete di tipo 2, e offrire loro consulenza, orientamento e interventi in linea con le linee guida NICE sulla prevenzione del diabete di tipo 2 [8]

Informare le donne con un plasma livello di glucosio a digiuno $\geq 7,0$ mmol / litro (126 mg/dl) che:

possono avere il diabete di tipo 2, e offrire loro un test diagnostico per confermare il diabete.

[new 2015]

Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal Period - **NICE guideline**

Published: 25 February 2015

NICE National Institute for Health and Care Excellence



1.6.13 Per le donne con GDM che hanno HbA1c post-natale:

Informare le donne con un livello di HbA1c al di sotto di 39 mmol / mol (5,7%), che:

- hanno una bassa probabilità di avere il diabete al momento
- essi dovrebbero continuare a seguire i consigli di vita (compreso il controllo del peso, la dieta e l'esercizio fisico)
- dovranno controllare annualmente la glicemia a digiuno
- hanno un rischio moderato di sviluppare il diabete di tipo 2, e offrire loro consulenza e orientamento in linea con le linee guida NICE prevenire diabete di tipo 2 [8].

Informare le donne con un livello di HbA1c tra i 39 e 47 mmol / mol (5,7% e 6,4%), che sono ad alto rischio di sviluppare il diabete di tipo 2, e offrire loro consulenza, orientamento e gli interventi in linea con le linee guida NICE prevenzione di tipo 2 diabete [8].

Informare le donne con un livello di HbA1c di 48 mmol / mol (6,5%) o superiore che hanno il diabete di tipo 2 [new 2015]

Offrire controllo di HbA1c annuale per le donne con GDM con test negativo postnatale per il diabete. [new 2015]

1.6.15 Offrire alle donne con GDM un precoce automonitoraggio glicemico o un OGTT per le gravidanze future

Management of Diabetes in Pregnancy

Diabetes Care **2016**;39(Suppl. 1):S94–S98



POSTPARTUM CARE

POSTPARTUM

Diabete mellito gestazionale

Perché GDM può rappresentare diabete mellito tipo 1 o tipo 2 preesistente , le donne con GDM dovrebbero essere testate per il diabete o prediabete persistenti a 6-12 settimane dopo il parto, con un 75-g OGTT ...

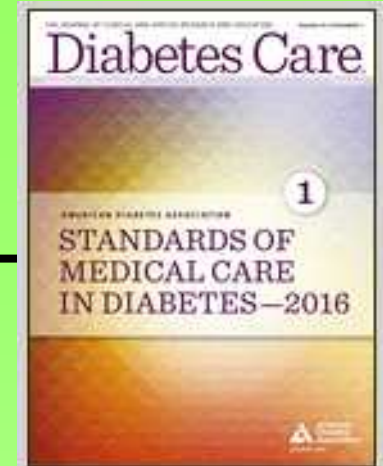
Il follow-up post-partum

L'OGTT è consigliato a 6 a 12 settimane dopo il parto perché il valore della HbA1C può essere persistentemente influenzato (abbassata) per l'aumento del turnover dei globuli rossi in gravidanza o alla perdita di sangue al momento del parto.

Perché il GDM è associata ad un aumentato rischio di diabete materno, le donne dovrebbero essere testate ogni 1-3 anni successivi, se il test OGTT a 6 -12 settimane è normale, la frequenza dello screening deve tenere conto dei fattori di rischio che includono la storia familiare, BMI pregravidico , il bisogno di insulina o farmaci ipoglicemizzanti durante la gravidanza.

Management of Diabetes in Pregnancy

Diabetes Care **2016;39(Suppl. 1):S94–S98**



POSTPARTUM

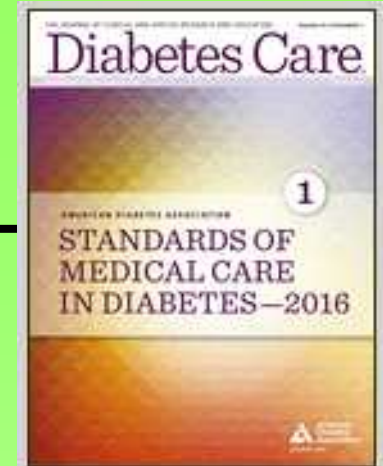
ALLATTAMENTO

Alla luce dei benefici nutrizionali e immunologici immediati dell'allattamento al seno per il bambino , tutte le donne , comprese quelle con il diabete dovrebbero essere incentivate ad allattare .

L'allattamento al seno può anche conferire benefici metabolici più a lungo termine sia per la madre sia per la prole .

Management of Diabetes in Pregnancy

Diabetes Care **2016;39(Suppl. 1):S94–S98**



POSTPARTUM

Diabete mellito gestazionale e diabete di tipo 2

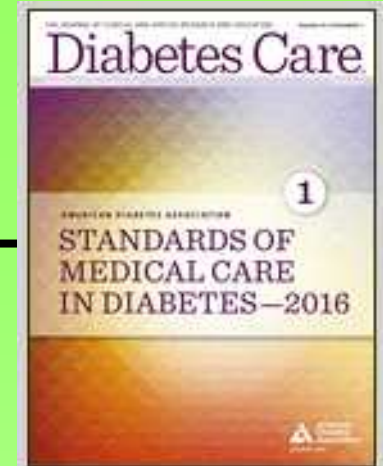
Le donne con una storia di GDM hanno un rischio notevolmente aumentato di conversione al diabete di tipo 2 nel corso del tempo e non solo nei tempi post-partum da 6 a 12 settimane.

Metformina e modifiche nello stile di vita possono prevenire o ritardare la progressione verso il diabete nelle donne con pre-diabete o con una storia di GDM.

In queste donne, l'intervento stile di vita e la **metformina riduce la progressione verso il diabete del 35% e 40%**, rispettivamente, in 10 anni, rispetto al placebo (Aroda VR JCEM 2015;100: 1646-1653)

Management of Diabetes in Pregnancy

Diabetes Care **2016;39(Suppl. 1):S94–S98**



POSTPARTUM CARE

Diabete mellito tipo 1 e di tipo 2 pregestazionale

La sensibilità all'insulina aumenta con l'espulsione della placenta e poi ritorna a livelli pregravidici nelle 1-2 settimane successive.

Nelle donne che assumono insulina, particolare attenzione è necessaria per prevenire **l'ipoglicemia**

Riassumendo:

- Nelle pazienti trattate con insulina ridurre di un terzo o della metà la dose immediatamente dopo il parto (mantenere i valori glicemici tra i 70-120 mg/dl)
- La terapia insulinica non dovrà essere ripristinata prima di un'ora dal parto e solo quando i valori glicemici > 140 mg/dl (> 100 per CSII)
- Nelle pazienti con GDM sospendere la terapia ipoglicemizzante in corso (metformina o glibenclamide) e monitorare strettamente la glicemia
- Favorire l'allattamento al seno (benefici nutrizionali e immunologici per il bambino) .
- Se persiste iperglicemia riprendere la terapia con metformina o glibenclamide durante l'allattamento
- Per il follow-up c'è accordo ad eseguire dosaggio di glicemia a digiuno 6-13 settimane dal parto

Transfer of glyburide and glipizide into breast milk.

-Diabetes Care. 2005 Aug;28(8):1851-5. *Feig DS et al.*

CONCLUSIONS: *Neither **glyburide** nor **glipizide** were detected in **breast milk**, and hypoglycemia was not observed in the **three** nursing infants. Both agents, at the doses tested, appear to be compatible with breast-feeding.*

Transfer of metformin into human milk.

-Diabetologia. 2002 Nov;45(11):1509-14. *Hale TW et al.*

CONCLUSIONS/INTERPRETATION: *The concentrations of **metformin in breast milk** were **generally low** and the mean infant exposure to the drug was only 0.28% of the weight-normalized maternal dose. As this is well below the 10% level of concern for breastfeeding, and because the infants were healthy, we conclude that **metformin use by breastfeeding mothers is safe**. Nevertheless, each decision to breastfeed should be made after conducting a risk:benefit analysis for each mother and her infant*

Transfer of metformin into human milk.

-Clin Pharmacol Ther. 2003 Jan;73(1):71-7. *Gardiner SJ et al.*

CONCLUSIONS: ***Metformin appears to be "safe" during lactation because of low infant exposure.*** The unusual concentration-time profile for metformin in milk suggests that the transfer of metformin into milk is not solely dependent on passive diffusion.

Excretion of metformin into breast milk and the effect on nursing infants.

-Obstet Gynecol. 2005 Jun;105(6):1437-41. *Briggs GG et al.*

CONCLUSION: ***Metformin is excreted into breast milk, but the amounts seem to be clinically insignificant.*** No adverse effects on the blood glucose of the 3 nursing infants were measured.

Growth, motor, and social development in breast- and formula-fed infants of metformin-treated women with polycystic ovary syndrome.

-J Pediatr. 2006 May;148(5):628-632. *Glueck CJ et al.*

CONCLUSIONS:

Metformin during lactation appears to be safe and effective in the first 6 months of infancy.

-Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systemic review and meta-analysis.

Balsells et al BMJ **2015** Jan 21;350:h102

Conclusions: At short term, in women with gestational diabetes requiring drug treatment, glibenclamide is clearly inferior to both insulin and metformin (plus insulin when required) performs slightly better than insulin. According to these results, glibenclamide should not be used for the treatment of women with gestational diabetes if insulin or metformin is available.

-Comparative efficacy and safety of OADs in management of GDM: network meta-analysis of randomized controlled trials.

[Jiang YF](#)¹, et al. **2015** May;100(5):2071-80.

CONCLUSION:

- *Both metformin and glyburide are suitable for use in the management of gestational diabetes because of good glycemic control. However, glyburide treatment is associated with increased risk of neonatal hypoglycemia, high maternal weight gain, high neonatal birth weight, and macrosomia.*

Scheda tecnica **METFORMINA**



Gravidanza

Il diabete non controllato durante la gravidanza (gestazionale o permanente) viene associato ad un aumento del rischio di anomalie congenite e mortalità prenatale.

Un numero limitato di dati sull'uso di metformina in donne in gravidanza non ha evidenziato un aumentato rischio di anomalie congenite. Studi condotti su animali **non indicano effetti nocivi su gravidanza**, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale.

Quando la paziente pianifica la gravidanza e durante la gravidanza stessa, è opportuno non trattare il diabete con metformina ma impiegare l'insulina per mantenere i livelli di glucosio ematico più vicini possibile alla normalità al fine di ridurre il rischio di malformazioni fetali associate a livelli di glucosio ematico anormali.

Allattamento

La **metformina viene escreta nel latte materno umano**. Non sono stati notati effetti collaterali nei neonati/bambini allattati al seno. Comunque, poiché sono disponibili solo dati limitati, **si raccomanda di non allattare al seno durante il trattamento con metformina**. E' quindi opportuno decidere se interrompere l'allattamento al seno tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno e il rischio potenziale di effetti collaterali sul bambino.

Scheda tecnica GLIBENCLAMIDE



Gravidanza

In **gravidanza la glibenclamide non va somministrata.**

La paziente deve passare ad una terapia insulinica durante la gravidanza.

Le pazienti che intendano iniziare una gravidanza devono informarne il medico. Si raccomanda che tali pazienti si sottopongano ad una terapia insulinica.

Sono state riscontrate malformazioni nei bambini di donne trattate con glibenclamide durante la gravidanza. Non si può escludere una relazione causale con la glibenclamide. In tale contesto è necessario sottolineare che è noto che l'incidenza di malformazioni risulti aumentata nei casi di diabete non controllato - indipendentemente dal tipo di terapia utilizzata.

Allattamento

Per prevenire una possibile assunzione con il latte materno, **la glibenclamide non va somministrato a donne durante l'allattamento.** Se necessario la paziente deve passare alla terapia con insulina oppure interrompere l'allattamento al seno.

Indicazioni in scheda tecnica

FARMACO			ALLATTAMENTO
GLICLAZIDE			NO
GLIMEPIRIDE			NO
ACARBOSIO			NO
SITAGLIPTIN			NO
VILDAGLIPTIN			NO
SAXAGLIPTIN			NO
ALOGLIPTIN			NO
PIOGLITAZONE			NO
EXENATIDE			NO
LIRAGLUTIDE			NO
LIXISENATIDE			NO
DAPAGLIFLOZIN			NO
CANAGLIFLOZIN			NO
EMPAGLIFLOZIN			NO



GRAZIE PER L'ATTENZIONE !