DIABETES MELLITUS NARRATIVE REVIEW

Non-Pharmacological and Integrated Therapy of Diabetes Mellitus: A Narrative Review

A Cavezzi, S Cameli, G Donzelli, R Colucci, S Cavezzi

Eurocenter Venalinfa, San Benedetto del Tronto (AP), Italy

submitted: Mar 2, 2026, accepted: Apr 20, 2026, EPub Ahead of Print: Apr 30, 2026, published: Apr 30, 2026
Conflict of interest: None

DOI: 10.24019/jtavr.252 - Corresponding author:Dr. Attilio Cavezzi, info@cavezzi.it

© 2026 Fondazione Vasculab impresa sociale ETS. All rights reserved.

Abstract Diabetes is a chronic degenerative disease which has an increasing incidence and represents a significant epidemic with relevant socio-economic costs and dramatic repercussions on population's general health. The management of diabetes mellitus is currently based on a pharmaco-centric model, which brings very low remission rates, in the range of 1.7%-2.9% at 7 and 3 years follow-up, with a 36.9% relapse after remission. This narrative review takes into consideration the scientific literature concerning all the possible non-pharmacological therapies for diabetes, assessing the feasibility of an integrated multidisciplinary approach to this increasingly spreading disease. While the origin of type 2 diabetes is classically attributed to altered nutrition and a sedentary lifestyle, international literature has highlighted multiple other epigenetic-based etiopathogenetic drivers over the years, such as chronic stress, reduced and altered sleep (a mean increase of 23% of fasting glucose and of 43% of basal insulinemia with just 6 days of restricted sleep has been demonstrated), and a lack of sunlight exposure. A literature search has been performed through various web-based search engines to collect the available evidence related to several non-pharmacological interventions proposed in the treatment of diabetes type 1 and 2; the main examined anti-diabetic measures were: low-carbohydrate nutrition, intermittent fasting, physical activity, photobiomodulation and sunlight exposure, respiratory training, grounding, nutraceuticals, sleep regulation and stress management. Literature data show that a comprehensive nutrition and/or lifestyle-based approach to type 2 diabetes may achieve a 46-61% remission rate at one year follow-up, with 15.8% and 12.5% of the patients still showing HbA1c < 6.5% after 3 and 4 years respectively. Overall, literature data provide the evidence for the feasibility of a non-pharmacological, comprehensive and inexpensive therapeutic approach, which may be significantly cost-effective and safe in diabetic patients.

Abstract Il diabete è una malattia cronica degenerativa con incidenza in aumento, che rappresenta una grave epidemia con costi socioeconomici rilevanti e ripercussioni drammatiche sulla salute generale della popolazione. La gestione del diabete mellito si basa attualmente su un modello farmacocentrico, che porta a tassi di remissione molto bassi, compresi tra l'1,7% e il 2,9% a 7 e 3 anni di follow-up, con un tasso di recidiva del 36,9% dopo la remissione. Questa revisione narrativa prende in considerazione la letteratura scientifica relativa a tutte le possibili terapie non farmacologiche per il diabete, valutando la fattibilità di un approccio multidisciplinare integrato a questa malattia in continua diffusione. Sebbene l'origine del diabete di tipo 2 sia classicamente attribuita a un'alimentazione alterata e a uno stile di vita sedentario, la letteratura internazionale ha evidenziato nel corso degli anni numerosi altri fattori eziopatogenetici di natura epigenetica, come lo stress cronico, la riduzione e l'alterazione del sonno (è stato dimostrato un aumento medio del 23% della glicemia a digiuno e del 43% dell'insulinemia basale con soli 6 giorni di sonno ridotto) e la mancanza di esposizione alla luce solare. È stata condotta una ricerca bibliografica attraverso diversi motori di ricerca online per raccogliere le evidenze disponibili relative a diversi interventi non farmacologici proposti per il trattamento del diabete di tipo 1 e 2; le principali misure antidiabetiche esaminate sono state: alimentazione a basso contenuto di carboidrati, digiuno intermittente, attività fisica, fotobiomodulazione ed esposizione alla luce solare, allenamento respiratorio, grounding, nutraceutici, regolazione del sonno e gestione

dello stress. I dati della letteratura mostrano che un approccio globale al diabete di tipo 2, basato su nutrizione e/o stile di vita, può raggiungere un tasso di remissione del 46-61% a un anno di follow-up, con il 15,8% e il 12,5% dei pazienti che presentano ancora valori di HbA1c <6,5% rispettivamente dopo 3 e 4 anni. Nel complesso, i dati della letteratura forniscono prove della fattibilità di un approccio terapeutico non farmacologico, completo ed economico, che può risultare significativamente conveniente e sicuro per i pazienti diabetici.

Keywords Diabetes, nutrition, intermittent fasting, psychoneuroendocrineimmunology, sleep

ENGLISH

1. Background

1.1 The Global Epidemic and Socio-Economic Crisis

Diabetes mellitus is a chronic degenerative disease (CDD) which has evolved from a metabolic disorder into the most critical global health emergency of the 21st century[1,2]. The epidemiological trajectory shows how the number of individuals affected rose approximately from 150 million in 2000 to 371 million in 2012, and 537 million adults in 2021, with recent projections from the International Diabetes Federation estimating that 783 million people will be living with the disease by 2045[3,4].

In Italy, the prevalence of diabetes and insulin resistance currently involves approximately 7% of the population, reflecting an 82% growth trend over the last 17 years[5,6]. In 2022 data from the American diabetes association indicated gross expenditures of $412.9 billion per year in the USA for diabetic patients. Most economic burden (306.6 billion USD) regarded direct medical costs (prescription medications, supplies, and inpatient hospital care), whereas 106.3 billion USD expense included indirect costs, such as lost productivity, disability and early mortality[7]

A particularly concerning trend is the shifting demographic of the disease. While once considered a condition of the elderly, type 2 diabetes mellitus (T2DM) is increasingly diagnosed in younger populations. Currently, nearly 23% of minors in Italy are classified as overweight or obese, creating a "reservoir" of future metabolic disease[6]. The repercussions on longevity are severe: life expectancy is reduced by an average of 11-12 years in Type 1 Diabetes (T1DM) and 7-8 years in T2DM[6,8,9].

Clinical outcomes during the COVID-19 pandemic further highlighted this vulnerability; diabetic patients accounted for 33.8% of early mortality, facing more than double the risk of hospitalization compared to non-diabetics[10].

The financial burden is reaching a breaking point for national healthcare systems. In Italy alone, diabetes-related healthcare expenditure is approximately 20 billion euros annually[6-8,9]. Direct costs account for 9 billion euros, while indirect costs, such as loss of productivity and disability, exceed 11 billion. Between 2014 and 2022, the daily cost of therapy increased by 6.0% annually and, compared to 2021, in 2022 per capita expenditure increased by 15.3% and this trend appears to be increasing, due to the escalating use of high-cost pharmacological treatments like GLP-1 analogues and SGLT2 inhibitors. Despite this massive investment, prevalence continues to rise, suggesting that the current "pharmaco-centric" model is managing symptoms rather than addressing the root causes of the epidemic.

1.2 Epigenetics and chronic degenerative diseases/diabetes

It is estimated that pathophysiology of chronic degenerative diseases (CDD) and of aging is attributed for about 20-25 % to genetic factors, while the other 75-80 % derives from lifelong interactions with a number of environmental, psychological, socio-economic and biochemical/biophysical factors interplaying with human genome (the so-called epigenetics) influences that can affect the ageing process[11-13]. A similar consideration is applicable to T2DM, a CDD where the main pathophysiology factors reside in wrong nutritional, psychosocial factors and lifestyle habits, much more than in genetics[14].

Moreover, following the development of psychoneuroendocrineimmunology (PNEI)/ psychoneurobiology science, a growing body of literature data have repeatedly highlighted a major role for altered stress management in the onset and progression of diabetes mellitus[15-17].

Within the PNEI framework, the human organism is viewed as a complex, integrated system where mental state, autonomic nervous system (ANS), immune and endocrine functions are inseparable. Diabetes is thus seen not as a mere defect in glucose metabolism, but as a systemic failure of homeostatic regulation driven by a series of variable stressors[18].

Overall, the multifactorial origin of the etiopathogenesis of T1DM and of T2DM has been

documented through a large number of studies, which justifies the need for a more comprehensive diagnostic-therapeutic approach to this disease.

Diabetes, namely T2DM, has long been regarded as a chronic and irreversible disease, requiring a continuous pharmacotherapy, which shifts to insulin treatment in more than 50% of the patients within 9-10 years[19].

Disappointingly, the incidence of achieving any remission of T2DM with pharmacological treatment has been calculated as 1.6% at 7 years[20], or as 2.9% over a 3-year follow-up, though 36.9% of those who experienced remission relapsed[21].

Lastly, while literature data confirm T2DM has no definitive cure with pharmacotherapy, recent studies on GLP-1 agonists show a weak 5.8% remission rate (HbA1c < 6.5%) which lasts more than 3 months after 4 years of treatment, when interrupting any drug [22].

2. Aims of the Review

The primary objective of this narrative review is to synthesize and evaluate the scientific evidence supporting the efficacy and safety of non-pharmacological and integrated interventions for the treatment of T1DM and T2DM[23,24]. By moving beyond the conventional "pharmaco-centric" model, this review assesses the feasibility of an integrated approach targeting epigenetic-based etiopathogenetic drivers; specifically, we aimed to examine how interventions in nutrition, chronobiology, stress management, and bio-physical modalities can promote metabolic restoration and achieve clinical disease remission/metabolic restoration.

3. Material and Methods

A comprehensive literature search was conducted using web-based search engines including PubMed/Medline, Google Scholar, Cochrane, and international health registries such as VigiBASE. The search strategies utilized terms including "diabetes" combined to several key-words such as: “ketogenic diet”, “intermittent fasting”, "low-carbohydrate nutrition," “physical activity”, "photobiomodulation," "diaphragmatic breathing", “grounding”, “sauna”, “sleep”, “nutraceutical”, “food supplement”, “stress management”, “resilience”, “psychoneuroendocrineimmunology-PNEI”, ”psychoneurobiology”, ”autonomic nervous system”, “iatrogenic drugs”.

The search was restricted to the publications since 1990 and to clinical evidence, systematic reviews, and meta-analyses published through March 2026. The review focused on identifying non-pharmacological protocols that demonstrated significant improvements in diabetes metabolic control (e.g. HbA1c and insulin level) and in drug reduction/discontinuation. Data were synthesized across a few primary domains: nutritional interventions, environmental factors, physiological/respiratory training, and psychosocial strategies within the PNEI framework. Due to the extremely variable spectrum of the available scientific data, it was decided to report the resulting outcomes through a narrative review.

4. Results

4.1 Nutritional Interventions and Metabolic Restoration

The literature reviewed confirms that nutritional modification is not merely a supportive measure but an extremely effective tool for improving/reversing metabolic alterations in diabetic patients and restoring physiological homeostasis.

Low-Carbohydrate and Ketogenic Nutrition: Meta-analyses of randomized controlled trials (RCTs) and several reviews indicate that strict carbohydrate restriction is superior to traditional low-fat, calorie-restricted diets for diabetes management. Research indicates that these protocols can achieve complete T2DM remission—defined as maintaining an HbA1c < 6.5% for at least six months without any glucose-lowering medication—in approximately 32% of compliant cases[25,26].

The Virta Health longitudinal study[27], based on a remote care and medication adjustment following a metabolic approach of nutritional ketosis for T2 DM, provided a paradigm-shifting result: after one year glycated hemoglobin declined from 59.6 to 45.2 mmol/mol, weight decreased 13.8 kg, insulin therapy was reduced or eliminated in 94% of users and sulfonylureas were entirely eliminated. Additional biomarkers improved as follows: HOMA index - 55%, CRP - 39%, triglycerides - 24%, HDL-cholesterol + 18% and LDL-cholesterol + 10%; renal and liver parameters improved; the comparative group of patients undergoing the usual drugs had no significant changes in the parameters and medication prescription at 1 year.

Furthermore, 20% of the Virta Health study completers achieved a remission in 15.8% of the cases over 3 years, 12.5% remission after 4 years. Specifically, in the 4 years follow-up reversal to HbA1c < 6.5 % without medication or only metformin was seen in 32.5 % of the residual patients, with concomitant beneficial outcomes also as to body mass (-7.6 %), HbA1c (-0.3 %) and triglycerides (-18.4 %)[28].

Systematic reviews and meta-analysis[26,29] documented that low-carbohydrate diet (LCD) and very low-carbohydrate (ketogenic) diet (VLCD) may

achieve a relevant improvement of glycated hemoglobin, triglycerides, insulinemia, weight, metformin/insulin intake. Overall, the average remission rate of diabetes at six months was calculated as 32% and LCD had a higher adherence rate than VLCD throughout the studies. Of relevant interest, low carbohydrate diet and VLCD have been applied also to type 1 diabetic patients with success: literature data show a -0.6%/-2% decrease of glycated hemoglobin level and a reduction of 7.8/22.2 insulin units within the therapeutic regime in these patients. Very rare episodes of hypoglycemia have been reported in the investigated trials [30].

A recently published study[31] has documented even better outcomes with eucaloric VLCD in T1DM patients at one year follow-up: mean glycated hemoglobin value decreased from 8.3% to 6.8%, daily insulin intake shifted from 36.7 IU to 28.9 IU as average, and hypoglycemia episodes decreased from 54% to 24%.

From the pathophysiology point of view, by shifting the body's primary fuel source from glucose to ketone bodies (e.g. beta-hydroxybutyrate and acetoacetate), the therapy optimizes mitochondrial respiration. In fact, ketones may generate more ATP per unit of oxygen than glucose while producing fewer reactive oxygen species (ROS), thereby mitigating the chronic oxidative stress characteristic of diabetes[32].

Overall, dietary carbohydrate restriction has been long considered and validated as the first fundamental approach to diabetes care, given the positive outcomes this nutritional intervention may achieve; however, it was clearly demonstrated that patient's compliance significantly influences the efficacy and safety of this dietary therapeutic proposal[33].

Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding (TRF): Human clinical trials demonstrate that the timing of food intake is as critical as its composition. TRF (typically an 8-hour eating window followed by a 16-hour fast) has been shown to improve insulin sensitivity, reduce blood pressure, and decrease markers of systemic oxidative stress[34-36]. Crucially, these benefits occur even in the absence of significant weight loss, suggesting that the metabolic "switch" triggered by the fasting state directly modulates glucose transporters[37-39].

A few studies furthermore documented that therapeutic fasting under medical supervision allowed patients who had been insulin-dependent for years to discontinue insulin therapy within weeks, while simultaneously reducing HbA1c and waist circumference[36-39].

Fung and collaborators have repeatedly documented that a supervised intensively applied intermittent fasting may achieve dramatic positive outcomes in obese and diabetic patients; in a case series they reported during a 7-11 months period a relevant weight and waist circumference reduction, an insulin discontinuation in 5-18 days (with no final need for medication in 66% of the cases) and a 0.6-4 points reduction of glycated hemoglobin percentage[40,41].

Recent reviews have shown that the magnitude of effect of intermittent fasting on glycated hemoglobin and fasting glucose may be variable, whereas a more coherent and consistent reduction of fasting insulin plasma levels has been proven in the vast majority of the cases (by 13.25 units as average in Yuan's systematic review) [42,43].

In conclusion, the majority of the available researches demonstrate that intermittent fasting is effective especially in improving insulin sensitivity and glycated hemoglobin, with significant beneficial repercussions on the insulin/metformin therapy which can be reduced if not discontinued, especially under intensive medical supervision.

Another modality of LCD is the macrobiotic diet, characterized by the intake of high fiber, whole grains, and legumes, and low animal protein. The randomized controlled MADIAB trial investigated the macrobiotic diet in diabetic patients, documenting over a 21-day intensive period, that the macrobiotic diet was significantly more effective than standard diabetic diets recommended by professional societies. Patients on the macrobiotic regimen showed greater reductions in fasting blood glucose, post-prandial glucose and, most importantly, systemic inflammation markers such as high-sensitivity C-reactive protein[44,45].

A few authors investigated the influence of fasting-mimicking diets (FMD) on the pancreatic beta cells; they discovered that the damage to these insulin-producing cells, long thought to be irreversible, may be mitigated through proper cycles of an FMD (a low-protein, low-sugar, plant-based regimen that tricks the body into a fasting state) [35]. This process is mediated by the activation of embryonic-like lineage markers, specifically Ngn3 (Neurogenin-3); in animal models, these cycles reversed the progression of both T1DM and T2DM and preliminary studies in human pancreatic islets from T1DM patients show a similar activation of regenerative markers, offering a prospective biological pathway for disease reversal[46].

Non-pharmacological compounds

A great number of studies have elicited the possibility to introduce a few non-pharmacological compounds in the treatment of diabetic patients, both under the form of oral dietary supplements/nutraceuticals and under the form of intravenous administration. There is a large body of scientific research available on these complementary

molecules, mostly of anti-oxidant/polyphenol kind, though the evidence for the benefit derived from the intake of these compounds in diabetic patients is quite variable[47].

Mostly, these non-pharmacological molecules (especially maqui, alpha-lipoic acid, berberine, inositol, hydroxytyrosol, curcumin, vitamin D) proved effective as dietary supplements mainly in pre-diabetes (insulin-resistance) conditions, though some weaker evidence is available for the administration of these compounds in diabetic patients as well[48,49].

Literature data concerning the intravenous administration of non-pharmacological compounds documented the therapeutic potential of sodium ascorbate (vitamin C), which has proven effective in reducing glycated Hb (-0.54% p = 0.004) [50]. In parallel, intravenous infusion of glutathione resulted effective in improving intracellular reabsorption of circulating carbohydrates in T2DM and T1DM[51,52], as well as in patients with insulin resistance, or with various types of diabetic complications[53,54].

Other intravenously infused compounds which were successfully tested in diabetic patients are Coenzyme Q10, melatonin, l-carnitine and especially alpha-lipoic acid, inositol and carnosine[55]. Infusion of alpha-lipoic acid specifically resulted in up to a 50% increase in insulin-mediated glucose utilization, with a significant reduction in neuropathic complications after a 3-week therapy at doses of 600 mg/day [56].

4.2 The PNEI Matrix: chronic stress and autonomic Imbalance

Diabetes is increasingly recognized as a clinical manifestation of PNEI dysregulation, where chronic psychological and environmental stress (distress) serves as a primary etiological driver. Basically, the chronic hyperactivation of stress axis, being the latter formed mainly by the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, is central to this pathology. Chronic stress leads to sustained elevations of cortisol, which stimulates hepatic gluconeogenesis and prevents glucose uptake in skeletal muscle[57], as well as to release of catecholamines (adrenaline, noradrenaline) which in turn promote glucose production and inhibit insulin secretion.

A landmark 35-year follow-up study of over 7,000 men determined that those reporting permanent self-perceived stress had a hazard ratio (HR) of 1.52 for developing diabetes. Critically, this risk was independent of BMI, physical activity, or socio-economic status, positioning stress as a foundational risk factor; specifically, the estimated 35-year conditional probability of diabetes in men with permanent stress was 42.6%, compared with 31.0% for those with periodic stress and 31.2% with no stress[58].

Even more interestingly, low psycho-physical resilience was demonstrated as a key diabetogenic factor (HR 1.51) in a study on 1.5 million men, regardless of BMI, family history of diabetes, and individual socioeconomic factors[17]. Similarly, in insulin-resistance patients stress exposure throughout very few days resulted in a significant increase of blood glucose level during a continuous laboratory assessment[59].

A relevant beneficial impact from an improved stress management on the long-term glycemic control in T2DM was documented in a randomized controlled prospective study[60] and, more surprisingly, in T1DM patients an improvement of stress management led to a remarkable decrease of glycated hemoglobin from 11.7 to 8.5% ($p < 0.001$) in a randomized controlled trial[61].

A clear dysfunction of the ANS has been documented in diabetic patients, with a significant reduction of the vagal component and a decreased heart rate variability (HRV) [62]. This "vagal withdrawal" correlates with higher levels of HbA1c and inflammatory cytokines. Conversely, interventions such as comprehensive yogic breathing programs have been shown to improve cardiac autonomic function and partially reverse diabetic autonomic neuropathy[63,64].

Within the framework of the great importance of psychoneurobiology in the onset and progression of diabetic disease, the epigenetic imprinting received from the so-called "first 1000 days" of life proved the most relevant pathophysiology element. More in detail, susceptibility to diabetes is frequently established throughout the period from conception to age two, by means of epigenetic mechanisms.

It was repeatedly proven that adverse biological stressors (malnutrition, infections), or psychosocial events (trauma, maternal/family distress) during this period generate a permanent metabolic "memory". Clinical evaluations show that early-life adversities carry a significant increase in the risk of developing T1DM and T2DM[65,66]. A large-population epidemiologic prospective study demonstrated that, compared with the low adversity group, the risk of type 2 diabetes in the high adversity group was much higher in men (HR 2.41) and women (HR 1.58), translating into 36.2 additional cases of type 2 diabetes per 100,000 person-years among men and 18.6 among women[65].

Though T1DM is regarded as a congenital autoimmune disease, early life adversities condition a dramatic increase of the HR (between 1.67 and 3) for the

development of this disease in infants or adolescents; this finding represents an element of paramount importance that confirms the role of PNEI dysfunction, based on the first 1000 days issues, in the development of CDD, also in those ailments of apparently genetic nature[66,67].

A number of possible interventions aimed at improving stress management and PNEI in diabetics have been described in literature; for example, in a systematic review meditation and mindfulness practices were found to reduce by 0.75% the glycated hemoglobin fraction, with lower impact on fasting glucose[68]. Similarly, a comprehensive systematic review on several psychological interventions in T1DM and T2DM patients, including 18,659 participants, demonstrated the following benefits: a pooled mean difference of -0.13 for glycated hemoglobin fraction in T1DM cases and of -0.21 in T2DM patients[69].

Another recent RCT on 6 months meditation therapy in T1DM patients documented an improvement in the mean blood glucose level both in the control group and (much more significant) in the meditation group (from 215.3 to 193), with a significant reduction in the total diabetes distress score in the intervention group[70].

4.3 Chronobiology: Sleep and Light

Metabolic pathways are strictly linked to the circadian neuroendocrine variations, which in turn are related to the influence of light/dark cycles. Regrettably, modern lifestyles have decoupled human metabolism from natural day/night rhythm, leading to systemic circadian desynchrony.

Sleep notoriously induces melatonin secretion, while daylight stimulates, among others, cortisol production; this sleep-cortisol-insulin axis, when disrupted, may significantly impact glucose metabolism, as well as many other cell metabolic pathways. Sleep deprivation is a potent health disruptor and, for example, laboratory studies show that just 6 days of restricted sleep (4 hours per night) can increase mean blood glucose by 23% and insulin levels even by 48%, effectively inducing a temporary state of pre-diabetes[71].

The evidence derived from a great amount of literature data definitely proved how reduced/deregulated sleep negatively impacts glucometabolism and related diseases, such as diabetes, obesity, atherosclerosis, but also cancer[71-77]. Moreover, it is known that diabetic patients frequently exhibit obstructive sleep apnea, which contributes to deteriorate the night/melatonin-related metabolism furthermore[78,79].

Epidemiological data on over 480,000 subjects reveal a "U-shaped" risk curve for the relationship sleep/diabetes: both short sleep duration (<7 hours) and excessive sleep duration (>9 hours) are strongly associated with elevated HbA1c levels and increased diabetes incidence (80); specifically, compared to a 7-hour duration, the relative risks for T2DM were 1.09 for each hour of reduced sleep and 1.14 for each hour of increased sleep duration. Numerous subsequent studies have confirmed this link between sleep disorders (in terms of duration and features) and metabolism diseases, diabetes firstly[72,73,81].

The statistical analysis derived from systematic reviews and meta-analyses shows that night sleep duration of less than 7 hours (odds ratio, OR = 1.18), or more than 8 hours (OR = 1.13) significantly increases the risk of T2DM; additionally, poor sleep quality (OR = 1.50) is also associated with a much greater risk of developing T2DM. Incidentally, it was demonstrated that also daytime napping lasting more than 30 minutes augments the risk of T2DM by 7-20%.

The specific effect of sleep dysregulation on glucose metabolism parameters was assessed also through another systematic review and meta-analysis[82] and it was found that both shorter (less than 7 hours) and longer (more than 8 hours) sleep duration are associated with an increase in glycated hemoglobin, with a weighted mean difference (WMD): 0.23%, showing again the classical U-shaped hormetic dose-response relationship; similarly, poor sleep quality was documented to increase glycated hemoglobin (WMD: 0.35%).

Other additional elements link deregulated sleep to diabetes risk within the general population; in fact, a systematic review showed that among 107,756 male and female participants in case of short duration of sleep (< or =5-6 hours/night), the relative risk (RR) was 1.28, while for long duration of sleep (>8-9 hours/night), the RR was 1.48. For difficulty in initiating sleep, the RR was 1.57 and for difficulty in maintaining sleep the RR was 1.84 (83).

Within the framework of the chronobiology disruption, also the “blue light” and solar light deficiency are to be considered important diabetogenic etiopathogenetic factors. In fact, the lack of natural sunlight exposure is an overlooked risk factor and studies indicate that reduced solar light exposure increases T2DM risk by 147%, comparing subjects with full exposure to individuals with low exposure to sunlight[84].

Natural light is essential for the synthesis of Vitamin D and the release of nitric oxide, both of which enhance insulin sensitivity and vascular health. Conversely, nocturnal exposure to artificial blue/white LED light (light pollution) suppresses melatonin and disrupts the insulin-melatonin axis, resulting in a hazard ratio of 1.53 for diabetes risk in urban populations[85,86].

In order to assess the possible negative role of the chronic lack of sunlight exposure generated by the indoor

daily life (80-90% of our time) on the glucose metabolism, a randomized crossover study was performed on patients affected by T2DM. Both continuous glucose monitoring and fat biomarkers, together multi-omic analyses, revealed a largely statistically significant improvement of the whole metabolism in those patients exposed for longer times to natural sunlight or to artificial sun-like photobiomodulation (during indoor time) [87]. Overall, several studies definitely documented that blue light exposure in daytime and, even more, during night time was responsible for an increased risk and a worse course of diabetes, also of type 1[88-90]. Based on this scientific background, the need for an increase of sunlight exposure in diabetic patients (and to prevent diabetes) has progressively brought biomedical science to investigate alternative sources of beneficial light therapy.

Scientific literature highlights that photobiomodulation (PBM) represents the most advanced and effective form of biophysics in the general therapeutic management of CDD, and more specifically of diabetes. Evidence from over 80 clinical trials involving nearly 6,000 patients indicates that PBM (using wavelengths between 600-900 nm, of near infrared type mainly) is an effective non-pharmacological adjunct in chronic metabolic diseases. PBM is proven to interact with mitochondrial cytochrome-c oxidase, enhancing ATP production and reducing oxidative stress[55,91,92].

Targeted PBM application in the near-infrared spectrum has been shown to improve HbA1c levels and activate GLUT4 translocation in skeletal muscle, providing a biophysical pathway to reduce peripheral insulin resistance; moreover, from the clinical point of view PBM reduces neuropathic/diabetic pain and accelerates the healing process of chronic diabetic ulcers, whereas uncertain outcomes have been documented for PBM on diabetic retinopathy[55,93,94].

In a randomized, crossover, double-blind, sham-controlled trial, a few authors demonstrated a number of effects in diabetic patients, just after 15 minutes of exposure to specific wavelengths of PBM; specifically, PBM statistically decreased plasma glucose levels and blood lactate levels, increasing cardiac output, reducing heart rate (vagal activation) [95]. Other forms of infrared light therapy which proved significantly effective in diabetes management are: sauna[96-98] and hot waterbathing[99,100].

Interestingly, when performing simple hot-tub therapy for 30 minutes a day for 4 weeks, a reduction of 1 unit of glycated hemoglobin, a relevant decrease of fasting glycemia and weight reduction were documented in the vast majority of the patients[100].

Concerning specifically sauna employment in diabetic patients, it was shown that introducing sauna bathing (and diabetic foot care) practice in diabetic patients results in an improvement of sleep quality and blood glucose levels ($p \leq 0.05$)[101].

4.4 Physical Activity and Respiratory Training

Integrative medicine emphasizes the salutogenic role of physical activity, as one of the most potent anti-aging measures and one of the most scientifically validated forms of therapy to prevent and treat CDD. While traditional aerobic exercise is being documented as beneficial to human health in a great number of studies, high-intensity interval training (HIIT) has more recently been proven of help in dysmetabolic patients, due to the time-efficiency of this innovative physical exercising modality.

A large body of literature demonstrates the validity of physical activity as an intervention of proven usefulness in the therapeutic management of both type 2 and type 1 diabetes[102-107]. For example, in Ostman's systematic review and meta-analysis an insulin dose reduction (as average 0.23 IU/Kg) has been documented also in T1DM patients by means of physical activity in diabetics[103].

Another systematic review[104] documented that with a 12 weeks average duration of physical activity (structured exercise training) a decline in HbA1c level (-0.67%) was achieved, which improved to -0.89% with an exercise duration of more than 150 minutes per week. Of interest, physical activity advice alone was not associated with HbA1c changes. Overall, simple aerobic exercising has long proven effective in improving the metabolic control, quality of life and mortality of diabetic patients[108,109], though most data confirm that HIIT is slightly superior to aerobic activity with regards to the improvement of fasting glucose and HbA1c levels[110-113].

Specifically, research showed that just 7-12 minutes of total HIIT time was able to decrease glycemia and insulinemia by 20-40% within a 24-hour period; also, simply replacing prolonged sitting with "light activities" (such as 3 minutes of standing or slow walking every 30 minutes) has demonstrated a superior 24-hour glucose control and insulin sensitivity compared to a single, energy-matched bout of structured exercise.

A 2025 systematic review[114] compared the effectiveness of HIIT and moderate-intensity continuous training on cardiometabolic health in patients with diabetes and obesity (diabesity). Out of 26 Randomized Clinical Trials (790 patients), HIIT resulted in a significant better reduction in insulinemia (Standardized Mean Difference (SMD) -0.43) and HOMA index (SMD -0.52), with a notable increase in cardiorespiratory fitness (VO2max; SMD 0.53). Both techniques achieved an improvement in body composition, lipid profile, fasting blood glucose, glycated hemoglobin, and blood pressure.

A peculiar form of physical activity is represented by deep diaphragmatic breathing, which proved to improve parasympathetic activity, beyond the obvious effects on muscle metabolism. As previously elicited, dysregulation of PNEI system and of ANS play a fundamental role in the etiopathogenesis and progression/prognosis of diabetes; specific forms of breathing have been investigated as to their possibilities to improve glucose metabolism and literature data provide quite coherent positive results.

Breathing exercises provide a voluntary entry point to the ANS; slow, deep diaphragmatic breathing (specifically 6 breaths per minute) was shown to improve blunted baroreflex sensitivity in obese and insulin-resistant subjects[115,116]. This technique optimizes the vagal mitigating activity on sympathetic system (catecholamine and cortisol levels) and significantly reduces post-prandial glycemia and oxidative stress[115,117].

Furthermore, structured respiratory training, using resisted breathing devices, has been shown to improve systemic insulin sensitivity. This modality of breathing was found to increase GLUT-4 transport specifically within the diaphragm musculature, suggesting that the respiratory system can act as a "metabolic sink" to clear excess plasma glucose[118].

Many more articles demonstrate that also short periods (3 months) of diaphragmatic breathing exercise in diabetic patients result in a systematic reduction of fasting and post-prandial glucose, and similar outcomes have been reached with few months of yoga-based and meditation-based respiration[119-122].

Lastly, combining exercising and meditation to breathing techniques, greater results can be achieved after just 6 weeks, as it was demonstrated in a recent RCT in T2DM women, both as to cortisol level (reduced from 18.08 to 12.59), and as to fasting blood glucose (from 160 to 137)[123]; moreover, aerobic training + mindfulness meditation group achieved significantly lower levels of fasting blood glucose and of cortisol level, compared to aerobic training alone ($p = 0.001$ and $p = 0.01$ respectively).

4.5 Grounding and glucometabolism

Scientific research has increasingly focused on grounding (also named earthing), which is an innovative salutogenic modality that involves maintaining direct skin contact with the earth's surface (e.g., walking barefoot or using conductive devices), allowing the absorption of free electrons from soil mainly.

Grounding is regarded as an interesting and simple measure to provide beneficial effects on patients affected by CDD, such as diabetes itself. A RCT observed that 72 hours of continuous grounding resulted in a 31% reduction in fasting blood glucose levels[124]; this effect is attributed to the neutralization of ROS, a reduction in systemic inflammation, and a normalization of the cortisol rhythm.

Ghaly and coll. demonstrated a 57.3% mean reduction of night and morning cortisol level with 6 weeks of night grounding practice, which may positively affect glucose metabolism as consequence[125]. Analogue positive results have been reported in another study regarding grounding effects on HRV, ANS and stress management, which are basic elements in the metabolic balance of diabetic patients[126].

A pre-print review was published few months ago on the grounding literature pertinent to diabetes (and to blood and vascular pathophysiology as well) [127]. In this paper the authors highlight the properties of grounding of transferring electrons to the human cells, thus improving zeta-potential (of erythrocyte membranes primarily) and the anti-oxidant anti/inflammatory power; moreover, the available scientific data on the eumetabolizing effect (lower cortisol, lower blood glucose and insulin level) of this simple practice are presented.

Another recent publication has provided interesting data regarding the activity of grounding on chronic diabetic ulcers, showing a decreased healing time and a beneficial effect on the incidence of these skin complications in diabetics[128].

4.6 Iatrogenia and diabetogenic medications

In the past[129] and more recently[130], accurate reviews have described medicine as the third leading cause of death (following cardiovascular diseases and cancer). This dramatic statement is grounded in a large body of evidence derived from numerous and high-level scientific studies published in the last 20-30 years.

Somehow, pharmacotherapy may contribute to this unwanted adverse effect on human health, both in terms of mortality and especially in terms of morbidity. The possible relationship between pharmacological drugs and diabetes has been extensively investigated and a number of studies have highlighted some evident findings which could bring reappraisal of the current over/mis-use of drugs in the medical approach to diabetic patients.

Recently, a very comprehensive and extremely well-designed review[131] examined the question of drug-induced diabetes. Assessing the possible diabetogenic drugs, disproportionality analyses were performed using data from clinical studies, reviews and especially from the international pharmacovigilance database VigiBase; basically, more than 35 million cases of drug-related adverse effects were examined in the registers of 130 nations.

Main diabetogenic drugs	**ROR (OR)**
Statins	8.7
Antihypertensives	
Thiazide diuretics	1.76
Loop diuretics	1.32
Beta-blockers	1.42
Sartans (Valsartan 3,0)	1.49
Verapamil	1.96
Antipsychotics	5.68
Immunoregulators	
Monoclonal antibodies	1.46
Tacrolimus (immunosuppressants)	5.38
Interferon	1.78
Proton pump inhibitors	1.53
Anti-inflammatories	
Corticosteroids	7.96
COX-inhibitors	2.72-6.14
Urologicals	
Finasteride	1.75
Sildenafil, Tadalafil	1.49-2.47
Osteoporosis regulators	
Bisphosphonates - Alendronic Acid	1.86-3.75

Table I - MAIN DIABETOGENIC DRUGS

The authors used the reporting odds ratio (ROR) as a safety metric typically employed in pharmacovigilance, so to detect if a specific drug was associated with a higher rate of adverse events (diabetes namely), compared to other drugs in the assessed database. It is a reminder here that ROR raises potential safety concerns when it exceeds the value of 2.

A few main categories of drugs were investigated[131] and Table I - Main Diabetogenic Drugs - summarises the figures of ROR regarding a few drugs and their potential to generate diabetes as adverse effect.

From the exposed data about drug-related ROR, it is evident how statins (8.7) and corticoids (7.96) dramatically increase the risk of inducing diabetes as consequence of their use. Similarly, anti-psychotic drugs (5.68), alendronic acid (3.75) and COX-inhibitors (2.72-6.14) are relevantly diabetogenic. Lastly, vastly used drugs such as valsartan, proton pump inhibitors (PPI), bisphosphonates and tadalafil do approach/overcome the threshold for the statistical significance inherent to the risk of inducing diabetes in the users.

Coherently with the data emerged from the reported review above, a great number of studies demonstrated a high risk of developing diabetes in statin-users and most recent systematic reviews report a 10-45% increased risk of new-onset diabetes with regular use of statins[132,133], while a higher risk of incident diabetes (55%) has been documented in another meta-analysis of 15 observational trials on chronic use of statins[134].

Literature data on PPI adverse effects are equally alarming; a recent systematic review including data from more than 1.200.000 patients documented that PPI chronic use (over 2 years) increases the relative risk of incidental T2DM by 144% (RR, 2.44; 95% confidence interval, 1.31-4.54)[135].

Duration and dosage of PPI therapy seems to influence the possible onset and progression of diabetes, as it was demonstrated in a recent large population (777.420 PPI users) Italian study; in fact, patients using PPI for a period between 8 weeks and 6 months, 6 months and 2 years, and more than 2 years, compared with patients who

used PPI for less than 8 weeks, showed higher odds of diabetes by 19%, 43% and 56% respectively[136].

Among the recently introduced drugs in diabetes therapy, the GLP-1 agonists are becoming increasingly popular; this new and costly approach with semaglutide, liraglutide and other similar drugs in diabetic patients has been reviewed in terms of safety in recent publications. The specific company-sponsored STEP-5 trial, designed to obtain the semaglutide approval by FDA, has shown a high rate of adverse events (96.1% of any side effects and 9.1% of serious adverse events in the treated population) [137], which raised some concern since the very introduction of this category of medications.

Other relevant potential adverse events of GLP-1 agonists were highlighted in subsequent studies, in which, for example, the authors reported a 445% increase in suicidal ideation risk for patients already taking antidepressants (45% increase for the patients who took no concomitant psychotropic medications) and under treatment with semaglutide and liraglutide[138]. Similarly, a recent analysis of the data submitted to the UK drugs regulator (MHRA) shows a total of 82 deaths related to GLP-1 agonists up to January 1st 2025 [139].

A large community-based cohort study investigated the impact of liraglutide and semaglutide, on the risk of developing psychiatric conditions, compared to a control unmedicated group; the study included 162,253 case and control patients and it showed a 98% increased risk of any psychiatric disorders in the patients under GLP-1 agonists. Specifically, medicated patients had a 195% higher risk of major depression, a 108% increased risk for anxiety, and a 106% elevated risk for suicidal behavior[140].

Lastly, it has been documented a quite high rate of patients' discontinuation of GLP-1 treatment in the long-term, with a subsequent disappointing weight re-gain/ uncontrolled diabetes relapse[141,142].

These findings related to the increasing use (and misuse) of the highly expensive GLP-1 agonists in diabetic and obese patients indicate a compelling evidence which should bring a critical re-evaluation of the glucagon agonist-based therapy, re-assessing the risk/benefit, the cost/benefit balance and the appropriateness of these treatments.

A number of comprehensive-holistic non-pharmacological protocols were applied to diabetic patients and documented through a few published studies which overall proved a good efficacy and safety at short mid-term.

The specific DIRECT trial[143] was conducted in diabetic patients non-receiving insulin therapy and it consisted of withdrawal of anti-diabetes and antihypertensive drugs, performing a total diet replacement; the control group continued the pharmacotherapy. After 24 months 11% intervention participants and 2% control participants had a weight loss of at least 15 kg, and 36% intervention participants and 3% control participants had remission of diabetes ($p<0{\cdot}0001$).

In 2020 an open-label, parallel-group, randomised controlled trial was published[144], showing that after 12 months dietary and lifestyle interventions resulted in a diabetes remission in 61% of the participants in the treated group compared with 12% of those in the control group; a significant weight loss was achieved in the treated patients as well, together with normoglycaemia in over 30% of the interventional group subjects.

5. Discussion

The evidence gathered in this review challenges the prevailing "pharmaco-centric" paradigm which has driven diabetes therapy so far. While medications do play a role in the routine management of diabetic disease and in acute glycemic control, the overmedication of diabetics has been highlighted in a vast number of publications; similarly, the outcomes of this narrative review may be of stimulus to increase biomedical knowledge/interest for the basic pathophysiology of T1DM and T2DM, possibly leading to a revision of the current drug-based approach.

The available scientific evidence reveals a very low remission rate with the classical pharmacological therapy of diabetes, equal to 1.7%-2.9% at 7 and 3 years respectively, with a 36.9% relapse after remission. Comparatively, the few studies which assessed a nutrition and/or lifestyle-based non-pharmacological therapeutic approach report a 61%, 46% and 36% remission rate after one or two years[25-27,143,144].

Notwithstanding the positive presented data concerning non-pharmacological approaches to diabetic patients, it is to underline that the major limitation of any treatment which involves nutrition, lifestyle and stress-management changes, is represented by patient's compliance, which significantly impacts both adhesion to the proposed protocol and the final outcomes.

Similarly, it is acknowledged here that literature data on non-pharmacological therapy of diabetes is characterized by a substantial heterogeneity in the quality and design of the reported studies. In fact, based on the available results detailed in this review, a greater interest from the public and private health systems is expected in the incoming years, which may lead to funding clinical trials aimed at providing robust scientific evidence regarding these innovative and demonstrated cost-effective protocols for T1DM and T2DM.

Regrettably, the epigenetic and PNEI dysfunction which underlies all CDD, diabetes included, is mostly neglected by medical community, and the remarkably low remission rates in standard pharmacology-based care of diabetes reflect this narrow focus. Conversely, literature data proved that nutrition and lifestyle management can achieve remarkable remission rates at short/mid-term; additional no-cost measures, such as sleep improvement, intermittent fasting, physical activity, grounding, sunlight exposure, diaphragmatic breathing, meditation (and other similar stress management techniques) and removal of diabetogenic drugs, could substantially improve the outcomes of a holistic and comprehensive non-pharmacological therapy in diabetic patients.

The primary barrier remains patients' compliance: patients often find it easier to adhere to a drug-based regimen than to a total nutritional and lifestyle transformation. However, given the dramatic costs of the diabetes epidemic and rising associations with several CDD and unhealthy aging, a shift toward inexpensive and safe non-pharmacological interventions is becoming a socio-economic necessity worldwide.

Based on the literature data described in our review, biomedical community could take advantage from a series of low/no-cost therapeutical interventions to achieve better outcomes and higher remission/healing rates in diabetic patients, with a remarkable potential cost-saving for the national health services (provocatively, around 20 billion euros per year within the Italian national health system).

6. Conclusions

This review confirmed that a non-pharmacological, integrated multidisciplinary approach is effective, safe, and capable of achieving clinical remission in diabetic diseases. By addressing the predominant epigenetic component, thus targeting nutrition, sleep, light exposure, and the stress-autonomic axis, clinicians can move beyond symptom/sign management toward a true metabolic restoration.

The possible combination of multiple no/low-cost beneficial modalities could result in a dramatic improvement of the T1DM and T2DM therapy outcomes, with a relevant patients' and socio-economic advantage.

A few considerations may be conclusively listed, in order to favor a possible paradigm shift in the therapeutic approach to diabetic disease: a) the patient's poor compliance with these challenging therapies requires an informational effort from the socio-biomedical community towards the diabetic subjects, b) healthcare providers, medical doctors *in primis*, need to increase their knowledge and awareness regarding these challenging facts and concepts, c) the "innovative" data presented about these complementary and integrated therapeutic options should circulate much more also within the healthcare payers, d) a greater attention should be paid to the excessive and not always scientifically, socioeconomically and ethically justified use of drugs and technologies in diabetes management.

In conclusion, it would be desirable bioscience and health managers would take into consideration the presented scientifically-proven data regarding the non-pharmacological therapy of diabetes, in order to shift toward a more comprehensive and socio-economically rewarding management of diabetic patients.

ITALIANO

Terapia non farmacologica e integrata del diabete mellito: una review narrativa

1. Contesto

1.1 L'epidemia globale e la crisi socio-economica

Il diabete mellito è una malattia degenerativa cronica (MDC) che si è evoluta da un disturbo metabolico nella più critica emergenza sanitaria globale del XXI secolo[1,2]. La traiettoria epidemiologica mostra come il numero di individui colpiti sia salito approssimativamente da 150 milioni nel 2000 a 371 milioni nel 2012 e a 537 milioni di adulti nel 2021, con recenti proiezioni della International Diabetes Federation che stimano che 783 milioni di persone vivranno con questa malattia entro il 2045[3,4].

In Italia, la prevalenza del diabete e dell'insulino-resistenza coinvolge attualmente circa il 7% della popolazione, riflettendo un trend di crescita dell'82% negli ultimi 17 anni[5,6]. Nel 2022 i dati della American Diabetes Association indicavano una spesa lorda di 412,9 miliardi di dollari all'anno negli USA per i pazienti diabetici. La maggior parte del carico economico (306,6 miliardi di USD) riguardava i costi medici diretti (farmaci su prescrizione, forniture mediche e cure ospedaliere in regime di ricovero), mentre 106,3 miliardi di USD di spesa includevano costi indiretti, come perdita di produttività, disabilità e mortalità precoce[7].

Una tendenza particolarmente preoccupante è il cambiamento demografico della malattia. Se un tempo era

considerata una condizione tipica degli anziani, il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) viene diagnosticato sempre più spesso nelle popolazioni più giovani. Attualmente, quasi il 23% dei minori in Italia è classificato come in sovreppeso o obeso, creando un "serbatoio" per future malattie metaboliche[6]. Le ripercussioni sulla longevità sono severe: l'aspettativa di vita si riduce in media di 11-12 anni nel Diabete di Tipo 1 (DMT1) e di 7-8 anni nel DMT2[6,8,9].

I risultati clinici durante la pandemia di COVID-19 hanno ulteriormente evidenziato questa vulnerabilità; i pazienti diabetici hanno rappresentato il 33,8% della mortalità precoce, affrontando un rischio di ospedalizzazione più che raddoppiato rispetto ai non diabetici[10].

L'onere finanziario sta raggiungendo il punto di rottura per i sistemi sanitari nazionali. Solo in Italia, la spesa sanitaria annuale legata al diabete è di circa 20 miliardi di euro[6-8,9]. I costi diretti rappresentano 9 miliardi di euro, mentre i costi indiretti, come la perdita di produttività e la disabilità, superano gli 11 miliardi. Tra il 2014 e il 2022, il costo giornaliero della terapia è aumentato del 6,0% annuo e, rispetto al 2021, nel 2022 la spesa pro capite è aumentata del 15,3%; questo trend appare in crescita a causa del crescente utilizzo di trattamenti farmacologici ad alto costo come gli analoghi del GLP-1 e gli inibitori SGLT2. Nonostante questo massiccio investimento, la prevalenza continua ad aumentare, suggerendo che l'attuale modello "farmaco-centrico" stia gestendo i sintomi piuttosto che affrontare le cause profonde dell'epidemia.

1.2 Epigenetica e malattie degenerative croniche/diabete

Si stima che la fisiopatologia delle malattie degenerative croniche (MDC) e dell'invecchiamento sia attribuibile per circa il 20-25% a fattori genetici, mentre il restante 75-80% derivi dalle interazioni nel corso della vita con una serie di fattori ambientali, psicologici, socio-economici e biochimici/biofisici che interagiscono con il genoma umano (la cosiddetta epigenetica) influenzando il processo di invecchiamento[11-13]. Una considerazione simile è applicabile al DMT2, una MDC in cui i principali fattori fisiopatologici risiedono in abitudini nutrizionali scorrette, fattori psicosociali e stili di vita, molto più che nella genetica[14].

Inoltre, in seguito allo sviluppo della psiconeuroendocrinoimmunologia (PNEI) e della scienza psiconeurobiologica, un crescente corpo di dati della letteratura ha ripetutamente evidenziato un ruolo fondamentale per un'alterata gestione dello stress nell'insorgenza e nella progressione del diabete mellito[15-17].

All'interno del quadro PNEI, l'organismo umano è visto come un sistema complesso e integrato in cui lo stato mentale, il sistema nervoso autonomo (SNA), le funzioni immunitarie ed endocrine sono inseparabili. Il diabete è quindi visto non come un mero difetto del metabolismo del glucosio, ma come un fallimento sistemico della regolazione omeostatica guidato da una serie di stressor variabili[18].

Nel complesso, l'eziopatogenesi multifattoriale del DMT1 e del DMT2 è stata documentata da un gran numero di studi, il che giustifica la necessità di un approccio diagnostico-terapeutico più completo a questa malattia.

Il diabete, in particolare il DMT2, è stato a lungo considerato una malattia cronica e irreversibile che richiede una farmacoterapia continua, la quale si sposta verso il trattamento insulinico in oltre il 50% dei pazienti entro 9-10 anni[19].

Purtroppo, l'incidenza del raggiungimento di una qualsiasi remissione del DMT2 con il trattamento farmacologico è stata calcolata pari all'1,6% a 7 anni[20], o al 2,9% su un follow-up di 3 anni, sebbene il 36,9% di coloro che avevano sperimentato la remissione abbia avuto una ricaduta[21].

Infine, mentre i dati della letteratura confermano che il DMT2 non ha una cura definitiva con la farmacoterapia, studi recenti sugli agonisti del GLP-1 mostrano un debole tasso di remissione del 5,8% (HbA1c < 6,5%) della durata di oltre 3 mesi dopo 4 anni di trattamento, quando si interrompe qualsiasi farmaco[22].

2. Obiettivi della Review

L'obiettivo primario di questa review narrativa è sintetizzare e valutare le prove scientifiche a supporto dell'efficacia e della sicurezza degli interventi non farmacologici e integrati per il trattamento del DMT1 e del DMT2[23,24]. Superando il convenzionale modello "farmaco-centrico", questa review valuta la fattibilità di un approccio integrato mirato ai driver eziopatogenetici su base epigenetica; nello specifico, abbiamo mirato a esaminare come gli interventi sulla nutrizione, la cronobiologia, la gestione dello stress e le modalità biofisiche possano promuovere il ripristino metabolico e raggiungere la remissione clinica della malattia/ripristino metabolico.

3. Materiali e Metodi

È stata condotta una ricerca bibliografica completa utilizzando motori di ricerca basati sul web tra cui PubMed/Medline, Google Scholar, Cochrane e registri sanitari internazionali come VigiBASE. Le strategie di ricerca hanno utilizzato termini tra cui "diabetes" combinato a diverse parole chiave come: "ketogenic diet", "intermittent fasting", "low-carbohydrate

nutrition", "physical activity", "photobiomodulation", "diaphragmatic breathing", "grounding", "sauna", "sleep", "nutraceutical", "food supplement", "stress management", "resilience", "psychoneuroendocrineimmunology-PNEI", "psychoneurobiology", "autonomic nervous system", "iatrogenic drugs".

La ricerca è stata limitata alle pubblicazioni successive al 1990 e alle evidenze cliniche, review sistematiche e meta-analisi pubblicate fino a marzo 2026. La review si è concentrata sull'identificazione di protocolli non farmacologici che dimostrassero miglioramenti significativi nel controllo metabolico del diabete (es. HbA1c e livello di insulina) e nella riduzione/sospensione dei farmaci. I dati sono stati sintetizzati in alcune macroaree primarie: interventi nutrizionali, fattori ambientali, allenamento fisiologico/respiratorio e strategie psicosociali all'interno del quadro PNEI. A causa dello spettro estremamente variabile dei dati scientifici disponibili, si è deciso di riportare i risultati ottenuti attraverso una review narrativa.

4. Risultati

4.1 Interventi Nutrizionali e Ripristino Metabolico

La letteratura esaminata conferma che la modifica nutrizionale non è una mera misura di supporto, ma uno strumento estremamente efficace per migliorare/invertire le alterazioni metaboliche nei pazienti diabetici e ripristinare l'omeostasi fisiologica.

Nutrzione a ridotto introito di carboidrati e chetogenica: Meta-analisi di studi controllati randomizzati (RCT) e diverse review indicano che una rigida restrizione dei carboidrati è superiore alle tradizionali diete a basso contenuto di grassi e a calorie ristrette per la gestione del diabete. La ricerca indica che questi protocolli possono raggiungere una remissione completa del DMT2 — definita come il mantenimento di un'HbA1c < 6,5% per almeno sei mesi senza alcun farmaco ipoglicemizzante — in circa il 32% dei casi conformi[25,26].

Lo studio longitudinale Virta Health[27], basato su un'assistenza remota e sull'aggiustamento terapeutico seguendo un approccio metabolico di chetosi nutrizionale per il DMT2, ha fornito un risultato di grande rilievo: dopo un anno l'emoglobina glicata è scesa da 59,6 a 45,2 mmol/mol, il peso è diminuito di 13,8 kg, la terapia insulinica è stata ridotta o eliminata nel 94% degli utenti e le sulfaniluree sono state completamente eliminate. Ulteriori biomarcatori sono migliorati come segue: indice HOMA -55%, PCR -39%, trigliceridi -24%, colesterolo HDL +18% e colesterolo LDL +10%; i parametri renali ed epatici sono migliorati; il gruppo comparativo di pazienti sottoposti ai farmaci abituali non ha mostrato cambiamenti significativi nei parametri e nella prescrizione dei farmaci a 1 anno.

Inoltre, il 20% di coloro che hanno completato lo studio Virta Health ha ottenuto una remissione nel 15,8% dei casi oltre i 3 anni e il 12,5% di remissione dopo 4 anni. Nello specifico, nel follow-up a 4 anni l'inversione a valori di HbA1c < 6,5% senza farmaci o con la sola metformina è stata osservata nel 32,5% dei pazienti residui, con concomitanti esiti benefici anche per quanto riguarda la massa corporea (-7,6%), l'HbA1c (-0,3%) e i trigliceridi (-18,4%)[28].

Review sistematiche e meta-analisi[26,29] hanno documentato che la dieta a basso contenuto di carboidrati (LCD) e la dieta a bassissimo contenuto di carboidrati (chetogenica) (VLCD) possono ottenere un miglioramento rilevante di emoglobina glicata, trigliceridi, insulinemia, peso e assunzione di metformina/insulina. Complessivamente, il tasso medio di remissione del diabete a sei mesi è stato calcolato al 32% e la dieta LCD ha mostrato un tasso di aderenza più elevato rispetto alla VLCD nel corso degli studi. Di rilevante interesse, la dieta a basso contenuto di carboidrati e la VLCD sono state applicate con successo anche a pazienti diabetici di tipo 1: i dati di letteratura mostrano una diminuzione del -0,6%/-2% del livello di emoglobina glicata e una riduzione di 7,8/22,2 unità di insulina all'interno del regime terapeutico in questi pazienti. Nei trial esaminati sono stati segnalati molto raramente episodi di ipoglicemia[30].

Uno studio recentemente pubblicato[31] ha documentato risultati ancora migliori con la VLCD eucalorica nei pazienti con DMT1 a un anno di follow-up: il valore medio dell'emoglobina glicata è diminuito dall'8,3% al 6,8%, l'apporto giornaliero medio di insulina è passato da 36,7 UI a 28,9 UI e gli episodi di ipoglicemia sono diminuiti dal 54% al 24%.

Dal punto di vista della fisiopatologia, spostando la fonte primaria di carburante dell'organismo dal glucosio ai corpi chetonici (es. beta-idrossibuttirrato e acetoacetato), la terapia ottimizza la respirazione mitocondriale. Infatti, i chetoni possono generare più ATP per unità di ossigeno rispetto al glucosio, producendo al contempo meno specie reattive dell'ossigeno (ROS), mitigando così lo stress ossidativo cronico caratteristico del diabete[32].

Complessivamente, la restrizione dei carboidrati alimentari è stata a lungo considerata e convalidata come il primo approccio fondamentale alla cura del diabete, visti i risultati positivi che questo intervento nutrizionale può raggiungere; tuttavia, è stato chiaramente dimostrato che la compliance del paziente influenza significativamente l'efficacia e la sicurezza di questa proposta terapeutica dietetica[33].

Il Digiuno Intermittente e il "Time-Restricted Feeding" (TRF): Studi clinici sull'uomo dimostrano che la tempistica dell'assunzione di cibo è fondamentale quanto la sua composizione. La TRF (tipicamente una finestra alimentare di 8 ore seguita da un digiuno di 16 ore) ha dimostrato di migliorare la sensibilità all'insulina, ridurre la pressione arteriosa e diminuire i marcatori dello stress ossidativo sistemico[34-36]. Aspetto cruciale, questi benefici si verificano anche in assenza di una significativa perdita di peso, suggerendo che lo "switch" metabolico innescato dallo stato di digiuno moduli direttamente i trasportatori del glucosio[37-39].

Alcuni studi hanno inoltre documentato che il digiuno terapeutico sotto supervisione medica ha permesso a pazienti che erano stati insulino-dipendenti per anni di sospendere la terapia insulinica nel giro di poche settimane, riducendo contemporaneamente l'HbA1c e la circonferenza addominale[36-39].

Fung e collaboratori hanno ripetutamente documentato che un digiuno intermittente supervisionato e applicato intensivamente può ottenere risultati positivi straordinari nei pazienti obesi e diabetici; in una serie di casi hanno riportato, durante un periodo di 7-11 mesi, una rilevante riduzione del peso e della circonferenza addominale, una sospensione dell'insulina in 5-18 giorni (senza necessità finale di farmaci nel 66% dei casi) e una riduzione da 0,6 a 4 punti della percentuale di emoglobina glicata[40,41].

Review recenti hanno mostrato che l'entità dell'effetto del digiuno intermittente sull'emoglobina glicata e sul glucosio a digiuno può essere variabile, mentre una riduzione più coerente e costante dei livelli plasmatici di insulina a digiuno è stata dimostrata nella stragrande maggioranza dei casi (di 13,25 unità in media nella review sistematica di Yuan)[42,43].

In conclusione, la maggior parte delle ricerche disponibili dimostra che il digiuno intermittente è efficace soprattutto nel migliorare la sensibilità all'insulina e l'emoglobina glicata, con significative ripercussioni benefiche sulla terapia con insulina/metformina che può essere ridotta se non sospesa, specialmente sotto intensa supervisione medica.

Un'altra modalità di LCD è la dieta macrobiotica, caratterizzata dall'elevata assunzione di fibre, cereali integrali e legumi, e poche proteine animali. Il trial controllato randomizzato MADIAB ha studiato la dieta macrobiotica nei pazienti diabetici, documentando, su un periodo intensivo di 21 giorni, che la dieta macrobiotica era significativamente più efficace delle diete standard per diabetici raccomandate dalle società professionali. I pazienti nel regime macrobiotico hanno mostrato maggiori riduzioni del glucosio ematico a digiuno, del glucosio post-prandiale e, soprattutto, dei marcatori di infiammazione sistemica come la proteina C-reattiva ad alta sensibilità[44,45].

Alcuni autori hanno studiato l'influenza delle diete che mimano il digiuno (FMD) sulle cellule beta pancreatiche; hanno scoperto che il danno a queste cellule produttrici di insulina, a lungo ritenuto irreversibile, può essere mitigato attraverso cicli appropriati di una FMD (un regime a basso contenuto proteico, a basso contenuto di zuccheri e a base vegetale che inganna il corpo portandolo in uno stato di digiuno)[35]. Questo processo è mediato dall'attivazione di marcatori di lignaggio simil-embrionale, specificamente Ngn3 (Neurogenina-3); nei modelli animali, questi cicli hanno invertito la progressione sia del DMT1 che del DMT2 e studi preliminari in isolotti pancreatici umani da pazienti con DMT1 mostrano una simile attivazione di marcatori rigenerativi, offrendo una prospettiva biologica per l'inversione della malattia[46].

Composti non farmacologici

Un gran numero di studi ha fatto emergere la possibilità di introdurre alcuni composti non farmacologici nel trattamento dei pazienti diabetici, sia sotto forma di integratori alimentari orali/nutraceutici sia sotto forma di somministrazione endovenosa. Vi è un ampio corpo di ricerca scientifica disponibile su queste molecole complementari, per lo più di tipo antiossidante/polifenolico, sebbene l'evidenza del beneficio derivante dall'assunzione di questi composti nei pazienti diabetici sia piuttosto variabile[47].

Principalmente, queste molecole non farmacologiche (specialmente maqui, acido alfa-lipoico, berberina, inositolo, idrossitirosolo, curcumina, vitamina D) si sono dimostrate efficaci come integratori alimentari soprattutto in condizioni di pre-diabete (insulino-resistenza), pur se sono disponibili prove più deboli per la somministrazione di questi composti anche nei pazienti diabetici[48,49].

I dati della letteratura riguardanti la somministrazione endovenosa di composti non farmacologici hanno documentato il potenziale terapeutico dell'ascorbato di sodio (vitamina C), che si è dimostrato efficace nel ridurre l'Hb glicata (-0,54% p = 0,004)[50]. Parallelamente, l'infusione endovenosa di glutatione è risultata efficace nel migliorare il riassorbimento intracellulare dei carboidrati circolanti nel DMT2 e nel DMT1[51,52], così come in pazienti con insulino-resistenza o con vari tipi di complicanze diabetiche[53,54].

Altri composti infusi per via endovenosa che sono stati testati con successo nei pazienti diabetici sono il coenzima Q10, la melatonina, la l-carnitina e in particolare l'acido alfa-lipoico, l'inositolo e la carnosina[55]. L'infusione di acido alfa-lipoico, in particolare, ha provocato un aumento fino al 50% dell'utilizzo del glucosio

mediato dall'insulina, con una significativa riduzione delle complicanze neuropatiche dopo una terapia di 3 settimane a dosi di 600 mg/die[56].

4.2 Lo stress cronico della matrice PNEI Matrix: e lo squilibrio autonomico

Il diabete è sempre più riconosciuto come una manifestazione clinica della disregolazione PNEI, dove lo stress psicologico e ambientale cronico (distress) funge da driver eziologico primario. Sostanzialmente, l'iperattivazione cronica dell'asse dello stress, essendo quest'ultimo formato principalmente dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), è centrale in questa patologia. Lo stress cronico porta a elevati livelli sostenuti di cortisolo, che stimola la gluconeogenesi epatica e impedisce l'assorbimento del glucosio nel muscolo scheletrico[57], nonché al rilascio di catecolamine (adrenalina, noradrenalina) che a loro volta promuovono la produzione di glucosio e inibiscono la secrezione di insulina.

Uno studio "pietra miliare" con un follow-up di 35 anni su oltre 7.000 uomini ha determinato che coloro che riferivano uno stress permanente autopercepito avevano un hazard ratio (HR) di 1,52 per lo sviluppo del diabete. Aspetto critico, questo rischio era indipendente da BMI, attività fisica o stato socio-economico, posizionando lo stress come un fattore di rischio fondamentale; in particolare, la probabilità condizionata stimata a 35 anni di diabete negli uomini con stress permanente era del 42,6%, rispetto al 31,0% per quelli con stress periodico e al 31,2% senza stress[58].

Ancora più interessante, una bassa resilienza psico-fisica è stata dimostrata como un fattore diabetogeno chiave (HR 1,51) in uno studio su 1,5 milioni di uomini, indipendentemente dal BMI, dalla storia familiare di diabete e dai fattori socioeconomici individuali[17]. Allo stesso modo, nei pazienti con insulino-resistenza l'esposizione allo stress nell'arco di pochissimi giorni ha provocato un aumento significativo del livello di glucosio nel sangue durante una valutazione continua in laboratorio[59].

Un rilevante impatto benefico derivante da una migliore gestione dello stress sul controllo glicemico a lungo termine nel DMT2 è stato documentato in uno studio prospettico controllato randomizzato[60] e, in modo ancora più sorprendente, nei pazienti con DMT1 un miglioramento della gestione dello stress ha portato a una notevole riduzione dell'emoglobina glicata dall'11,7 all'8,5% ($p < 0,001$) in un trial controllato randomizzato[61].

Una chiara disfunzione del SNA è stata documentata nei pazienti diabetici, con una significativa riduzione della componente vagale e una diminuita variabilità della frequenza cardiaca (HRV)[62]. Questo "ritiro vagale" correla con livelli più elevati di HbA1c e citochine infiammatorie. Al contrario, interventi come programmi completi di respirazione yogica hanno dimostrato di migliorare la funzione autonomica cardiaca e invertire parzialmente la neuropatia autonomica diabetica[63,64].

Nel quadro della grande importanza della psiconeurobiologia nell'insorgenza e nella progressione della malattia diabetica, l'imprinting epigenetico ricevuto dai cosiddetti "primi 1000 giorni" di vita si è dimostrato l'elemento fisiopatologico più rilevante. Più in dettaglio, la suscettibilità al diabete viene frequentemente stabilita durante il periodo dal concepimento ai due anni di età, mediante meccanismi epigenetici.

È stato ripetutamente dimostrato che stressor biologici avversi (malnutrizione, infezioni) o eventi psicosociali (traumi, distress materno/familiare) durante questo periodo generano una "memoria" metabolica permanente. Le valutazioni cliniche mostrano che le avversità nei primi anni di vita comportano un aumento significativo del rischio di sviluppare DMT1 e DMT2[65,66]. Un ampio studio prospettico epidemiologico di popolazione ha dimostrato che, rispetto al gruppo con ridotte avversità, il rischio di diabete di tipo 2 nel gruppo con elevate avversità infantili era molto più elevato negli uomini (HR 2,41) e nelle donne (HR 1,58), traducendosi in 36,2 casi aggiuntivi di diabete di tipo 2 per 100.000 persone-anno tra gli uomini e 18,6 tra le donne[65].

Sebbene il DMT1 sia considerato una malattia autoimmune congenita, le avversità nei primi anni di vita condizionano un aumento drammatico dell'HR (tra 1,67 e 3) per lo sviluppo di questa malattia nei neonati o negli adolescenti; questa scoperta rappresenta un elemento di primaria importanza che conferma il ruolo della disfunzione PNEI, basata sulle problematiche dei primi 1000 giorni, nello sviluppo delle MDC, anche in quei disturbi apparentemente di natura genetica[66,67].

In letteratura sono stati descritti diversi possibili interventi volti a migliorare la gestione dello stress e la PNEI nei diabetici; ad esempio, in una review sistematica è stato riscontrato che le pratiche di meditazione e mindfulness riducono dello 0,75% la frazione di emoglobina glicata, con un impatto minore sul glucosio a digiuno[68]. Allo stesso modo, una review sistematica completa su diversi interventi psicologici in pazienti con DMT1 and DMT2, che ha incluso 18.659 partecipanti, ha dimostrato i seguenti benefici: una differenza media combinata di -0,13 per la frazione di emoglobina glicata nei casi di DMT1 e di -0,21 nei pazienti con DMT2[69].

Un altro recente RCT sulla terapia di meditazione di 6 mesi in pazienti con DMT1 ha documentato un

miglioramento del livello medio di glucosio nel sangue sia nel gruppo di controllo sia (in modo molto più significativo) nel gruppo di meditazione (da 215,3 a 193), con una significativa riduzione del punteggio totale del distress da diabete nel gruppo di intervento[70].

4.3 Cronobiologia: Sonno e Luce

Le vie metaboliche sono strettamente legate alle variazioni neuroendocrine circadiane, che a loro volta sono correlate all'influenza dei cicli luce/buio. Purtroppo, gli stili di vita moderni hanno disaccoppiato il metabolismo umano dal ritmo naturale giorno/notte, portando a una desincronizzazione circadiana sistemica.

Il sonno notoriamente induce la secrezione di melatonina, mentre la luce del giorno stimola, tra gli altri, la produzione di cortisolo; questo asse sonno-cortisolo-insulina, se interrotto, può impattare significativamente sul metabolismo del glucosio, così come su molte altre vie metaboliche cellulari. La deprivazione del sonno è un potente perturbatore della salute e, ad esempio, studi di laboratorio mostrano che appena 6 giorni di sonno limitato (4 ore a notte) possono aumentare il glucosio ematico medio del 23% e i livelli di insulina fino al 48%, inducendo efficacemente uno stato temporaneo di pre-diabete[71].

Le evidenze derivanti da una grande quantità di dati della letteratura hanno definitivamente dimostrato come il sonno ridotto/deregolato influenzi negativamente il glucometabolismo e le malattie correlate, come il diabete, l'obesità, l'aterosclerosi, ma anche il cancro[71-77]. Inoltre, è noto che i pazienti diabetici mostrano frequentemente apnee ostruttive del sonno, che contribuiscono a deteriorare ulteriormente il metabolismo notturno legato alla melatonina[78,79].

I dati epidemiologici su oltre 480.000 soggetti rivelano una curva del rischio "a forma di U" per la relazione sonno/diabete: sia la breve durata del sonno (<7 ore) sia l'eccessiva durata del sonno (>9 ore) sono fortemente associate a elevati livelli di HbA1c e a un'aumentata incidenza di diabete[80]; nello specifico, rispetto a una durata di 7 ore, i rischi relativi per il DMT2 erano 1,09 per ogni ora di sonno ridotto e 1,14 per ogni ora di aumento della durata del sonno. Numerosi studi successivi hanno confermato questo legame tra i disturbi del sonno (in termini di durata e caratteristiche) e le malattie del metabolismo, in primo luogo il diabete[72,73,81].

L'analisi statistica derivata da review sistematiche e meta-analisi mostra che una durata del sonno notturno inferiore a 7 ore (odds ratio, OR = 1,18) o superiore a 8 ore (OR = 1,13) aumenta significativamente il rischio di DMT2; inoltre, anche la scarsa qualità del sonno (OR = 1,50) è associata a un rischio molto maggiore di sviluppare il DMT2. Incidentalmente, è stato dimostrato che anche il sonnellino diurno di durata superiore a 30 minuti aumenta il rischio di DMT2 del 7-20%.

L'effetto specifico sulla dis-regolazione del sonno sui parametri del metabolismo glicidico è stato stabilito anche mediante un'altra review sistematica e una metanalisi[82] ed è stato riscontrato che sia una durata del sonno più breve (meno di 7 ore) sia una più lunga (più di 8 ore) sono associate a un aumento dell'emoglobina glicata, con una differenza media ponderata (WMD): 0,23%, mostrando ancora una volta la classica relazione dose-risposta ormetica a forma di U; similmente, è stato documentato che la scarsa qualità del sonno aumenta l'emoglobina glicata (WMD: 0,35%).

Altri elementi aggiuntivi collegano il sonno deregolato al rischio di diabete all'interno della popolazione generale; infatti, una review sistematica ha mostrato che tra 107.756 partecipanti di sesso maschile e femminile, in caso di breve durata del sonno (≤ 5-6 ore/notte), il rischio relativo (RR) era 1,28, mentre per una lunga durata del sonno (>8-9 ore/notte), il RR era 1,48. Per la difficoltà a iniziare il sonno, il RR era 1,57 e per la difficoltà a mantenere il sonno il RR era 1,84 [83].

Nel quadro dell'interruzione della cronobiologia, anche la "luce blu" e la carenza di luce solare sono da considerarsi importanti fattori eziopatogenetici diabetogeni. Infatti, la mancanza di esposizione alla luce solare naturale è un fattore di rischio trascurato e gli studi indicano che una ridotta esposizione alla luce solare aumenta il rischio di DMT2 del 147%, confrontando soggetti con piena esposizione rispetto a individui con bassa esposizione alla luce solare[84].

La luce naturale è essenziale per la sintesi della Vitamina D e il rilascio di ossido nitrico, entrambi in grado di migliorare la sensibilità all'insulina e la salute vascolare. Al contrario, l'esposizione notturna alla luce artificiale a LED blu/bianca (inquinamento luminoso) sopprime la melatonina e interrompe l'asse insulina-melatonina, determinando un hazard ratio di 1,53 per il rischio di diabete nelle popolazioni urbane[85,86].

Al fine di valutare il possibile ruolo negativo della cronica mancanza di esposizione alla luce solare generata dalla vita quotidiana al chiuso (80-90% del nostro tempo) sul metabolismo del glucosio, è stato eseguito uno studio crossover randomizzato su pazienti affetti da DMT2. Sia il monitoraggio continuo del glucosio sia i biomarcatori dei grassi, insieme alle analisi multi-omiche, hanno rivelato un miglioramento ampiamente significativo dal punto di vista statistic del metabolismo complessivo in quei pazienti esposti per tempi più lunghi alla luce solare naturale o alla fotobiomodulazione artificiale simile al sole (durante il tempo trascorso al chiuso)[87]. Complessivamente, diversi

studi hanno definitivamente documentato che l'esposizione alla luce blu durante il giorno e, ancor di più, durante la notte era responsabile di un rischio aumentato e di un decorso peggiore del diabete, anche di tipo 1[88-90]. Sulla base di questo background scientifico, la necessità di un aumento dell'esposizione alla luce solare nei pazienti diabetici (e per prevenire il diabete) ha progressivamente portato la scienza biomedica a studiare fonti alternative di terapia della luce benefica.

La letteratura scientifica evidenzia che la fotobiomodulazione (PBM) rappresenta la forma più avanzata ed efficace di biofisica nella gestione terapeutica generale delle MDC, e più specificamente del diabete. Le evidenze derivanti da oltre 80 studi clinici che hanno coinvolto quasi 6.000 pazienti indicano che la PBM (utilizzando lunghezze d'onda comprese tra 600 e 900 nm, principalmente di tipo vicino all'infrarosso) è un efficace coadiuvante non farmacologico nelle malattie metaboliche croniche. È dimostrato che la PBM interagisce con la citocromo-c ossidasi mitocondriale, potenziando la produzione di ATP e riducendo lo stress ossidativo[55,91,92].

L'applicazione mirata della PBM nello spettro del vicino infrarosso ha dimostrato di migliorare i livelli di HbA1c e attivare la traslocazione di GLUT4 nel muscolo scheletrico, fornendo una via biofisica per ridurre la resistenza periferica all'insulina; inoltre, dal punto di vista clinico, la PBM riduce il dolore neuropatico/diabetico e accelera il processo di guarigione delle ulcere diabetiche croniche, mentre sono stati documentati risultati incerti per la PBM sulla retinopatia diabetica[55,93,94].

In un trial controllato con simulazione, in doppio cieco, crossover e randomizzato, alcuni autori hanno dimostrato una serie di effetti nei pazienti diabetici dopo appena 15 minuti di esposizione a specifiche lunghezze d'onda della PBM; nello specifico, la PBM ha diminuito statisticamente i livelli di glucosio plasmatico e i livelli di lattato nel sangue, aumentando la gittata cardiaca e riducendo la frequenza cardiaca (attivazione vagale)[95]. Altre forme di terapia con luce infrarossa che si sono dimostrate significativamente efficaci nella gestione del diabete sono: la sauna[96-98] e i bagni in acqua calda[99,100].

Terapeuticamente, quando si esegue una semplice terapia in vasca da bagno per 30 minuti al giorno per 4 settimane, nella stragrande maggioranza dei pazienti sono state documentate una riduzione di 1 unità di emoglobina glicata, una rilevante diminuzione della glicemia a digiuno e una riduzione del peso[100].

Per quanto riguarda specificamente l'impiego della sauna nei pazienti diabetici, è stato dimostrato che l'introduzione della pratica della sauna (e della cura del piede diabetico) nei pazienti diabetici si traduce in un miglioramento della qualità del sonno e dei livelli di glucosio nel sangue ($p \leq 0.05$)[101].

4.4 Attività fisica e Allenamento respiratorio

La medicina integrativa sottolinea il ruolo salutogenico dell'attività fisica, come una delle più potenti misure anti-invecchiamento e una delle forme di terapia più scientificamente convalidate per prevenire e trattare le MDC. Sebbene il tradizionale esercizio aerobico sia documentato come benefico per la salute umana in un gran numero di studi, l'allenamento a intervalli ad alta intensità (HIIT) si è dimostrato più recentemente di aiuto nei pazienti dismetabolici, grazie all'efficienza temporale di questa innovativa modalità di esercizio fisico.

Un ampio corpo di letteratura dimostra la validità dell'attività fisica come intervento di provata utilità nella gestione terapeutica sia del diabete di tipo 2 sia di tipo 1[102-107]. Ad esempio, nella review sistematica e meta-analisi di Ostman è stata documentata una riduzione della dose di insulina (in media 0,23 UI/Kg) anche nei pazienti con DMT1 mediante l'attività fisica nei diabetici[103].

Un'altra review sistematica[104] ha documentato che con una durata media di 12 settimane di attività fisica (allenamento strutturato) è stato ottenuto un calo del livello di HbA1c (-0,67%), che è migliorato (-0,89%) con una durata dell'esercizio superiore a 150 minuti a settimana. Di interesse, la sola consulenza sull'attività fisica non è stata associata a variazioni dell'HbA1c. Complessivamente, il semplice esercizio aerobico si è dimostrato nel lungo periodo efficace nel migliorare il controllo metabolico, la qualità della vita e la mortalità dei pazienti diabetici[108,109], sebbene la maggior parte dei dati confermi che l'HIIT sia leggermente superiore all'attività aerobica per quanto riguarda il miglioramento del glucosio a digiuno e dei livelli di HbA1c[110-113].

Nello specifico, la ricerca ha mostrato che appena 7-12 minuti di tempo totale di HIIT erano in grado di ridurre la glicemia e l'insulinemia del 20-40% entro un periodo di 24 ore; inoltre, la semplice sostituzione del sedentarismo prolungato con "attività leggere" (come 3 minuti in piedi o camminata lenta ogni 30 minuti) ha dimostrato un controllo del glucosio e una sensibilità all'insulina nelle 24 ore superiori rispetto a una singola sessione di esercizio strutturato a parità di energia.

Una review sistematica del 2025[114] ha confrontato l'efficacia dell'HIIT e dell'allenamento continuo a moderata intensità sulla salute cardiometabolica in pazienti con diabete e obesità (diabesità). Su 26 trial clinici randomizzati (790 pazienti), l'HIIT ha comportato una riduzione significativamente migliore dell'insulinemia (differenza media standardizzata (SMD) -0,43) e dell'indice HOMA

(SMD -0,52), con un notevole aumento della forma cardiorespiratoria (VO2max; SMD 0,53). Entrambe le tecniche hanno ottenuto un miglioramento della composizione corporea, del profilo lipidico, del glucosio ematico a digiuno, dell'emoglobina glicata e della pressione arteriosa.

Una forma peculiare di attività fisica è rappresentata dalla respirazione diaframmatica profonda, che ha dimostrato di migliorare l'attività parasimpatica, al di là degli ovvi effetti sul metabolismo muscolare. Come precedentemente emerso, la disregolazione del sistema PNEI e del SNA svolgono un ruolo fondamentale nell'eziopatogenesi e nella progressione/prognosi del diabete; specifiche forme di respirazione sono state studiate per le loro possibilità di migliorare il metabolismo del glucosio e i dati della letteratura forniscono risultati positivi piuttosto coerenti.

Gli esercizi di respirazione forniscono un punto di ingresso volontario al SNA; una respirazione diaframmatica lenta e profonda (specificamente 6 respiri al minuto) ha dimostrato di migliorare la sensibilità baroriflessa smussata nei soggetti obesi e insulino-resistenti[115,116]. Questa tecnica ottimizza l'attività di mitigazione vagale sul sistema simpatico (livelli di catecolamine e cortisolo) e riduce significativamente la glicemia post-prandiale e lo stress ossidativo[115,117].

Inoltre, un allenamento respiratorio strutturato, utilizzando dispositivi basati sulla resistenza alla respirazione, ha dimostrato di migliorare la sensibilità all'insulina sistemica. È stato riscontrato che questa modalità di respirazione aumenta il trasporto di GLUT-4 specificamente all'interno della muscolatura del diaframma, suggerendo che il sistema respiratorio possa agire come un "lavandino metabolico" per eliminare il glucosio plasmatico in eccesso[118].

Molti altri articoli dimostrano che anche brevi periodi (3 mesi) di esercizi di respirazione diaframmatica nei pazienti diabetici si traducono in una riduzione sistematica del glucosio a digiuno e post-prandiale, e risultati simili sono stati raggiunti con pochi mesi di respirazione basata sullo yoga e sulla meditazione[119-122].

Infine, combinando l'esercizio fisico e la meditazione alle tecniche di respirazione, si possono ottenere risultati maggiori dopo appena 6 settimane, come è stato dimostrato in un recente RCT su donne con DMT2, sia per quanto riguarda il livello di cortisolo (ridotto da 18,08 a 12,59), sia per il glucosio ematico a digiuno (da 160 a 137)[123]; inoltre, il gruppo allenamento aerobico + meditazione mindfulness ha raggiunto livelli significativamente più bassi di glucosio ematico a digiuno e di cortisolo rispetto al solo allenamento aerobico (rispettivamente $p = 0,001$ e $p = 0,01$).

4.5 Contatto con il terreno e metabolismo glicidico

La ricerca scientifica si è sempre più concentrata sul grounding (chiamato anche earthing), che è un'innovativa modalità salutogenica che prevede il mantenimento del contatto diretto della pelle con la superficie della terra (es. camminare a piedi nudi o utilizzare dispositivi conduttivi), consentendo l'assorbimento di elettroni liberi principalmente dal suolo.

Il grounding è considerato una misura interessante e semplice per fornire effetti benefici sui pazienti affetti da MDC, come il diabete stesso. Un RCT ha osservato che 72 ore di grounding continuo hanno provocato una riduzione del 31% dei livelli di glucosio nel sangue a digiuno[124]; questo effetto è attribuito alla neutralizzazione dei ROS, a una riduzione dell'infiammazione sistemica e a una normalizzazione del ritmo del cortisolo.

Ghaly e coll. hanno dimostrato una riduzione media del 57,3% del livello di cortisolo notturno e mattutino con 6 settimane di pratica di grounding notturno, che può influenzare positivamente il metabolismo del glucosio come conseguenza[125]. Risultati positivi analoghi sono stati riportati in un altro studio riguardante gli effetti del grounding su HRV, SNA e gestione dello stress, che sono elementi fondamentali nell'equilibrio metabolico dei pazienti diabetici[126].

Una review pre-print è stata pubblicata pochi mesi fa sulla letteratura del grounding pertinente al diabete (e anche alla fisiopatologia ematica e vascolare)[127]. In questo articolo gli autori evidenziano le proprietà del grounding di trasferire elettroni alle cellule umane, migliorando così il potenziale zeta (principalmente delle membrane eritrocitarie) e il potere antiossidante e antinfiammatorio; inoltre, sono presentati i dati scientifici disponibili sull'effetto eumetabolizzante (minor cortisolo, minor glucosio ematico e livello di insulina) di questa semplice pratica.

Un'altra recente pubblicazione ha fornito dati interessanti riguardanti l'attività del grounding sulle ulcere diabetiche croniche, mostrando un tempo di guarigione ridotto e un effetto benefico sull'incidenza di queste complicanze cutanee nei diabetici[128].

4.6 Iatrogenia e farmaci diabetogeni

In passato[129] e più recentemente[130], revisioni accurate hanno descritto la medicina come la terza causa di morte (dopo le malattie cardiovascolari e il cancro). Questa drammatica affermazione si basa su un ampio corpo di evidenze derivanti da numerosi studi scientifici di alto livello pubblicati negli ultimi 20-30 anni.

Principali farmaci diabetogeni	ROR (OR)
Statine	8.7
Antiipertensivi	
Diuretici tiazidici	1.76
Diuretici dell'ansa	1.32
Beta-bloccanti	1.42
Sartani (Valsartan 3,0)	1.49
Verapamil	1.96
Antipsicotici	5.68
Immunoregulatori	
Anticorpi monoclonali	1.46
Tacrolimus (immunosoppressori)	5.38
Interferone	1.78
Inibitori della pompa protonica	1.53
Antinfiammatori	
Corticosteroidi	7.96
Inibitori della COX	2.72-6.14
Urologici	
Finasteride	1.75
Sildenafil, Tadalafil	1.49-2.47
Regolatori dell'osteoporosi	
Bisfosfonati - Acido Alendronico	1.86-3.75

Tabella I - PRINCIPALI FARMACI DIABETOGENI

In qualche modo, la farmacoterapia può contribuire a questo indesiderato effetto avverso sulla salute umana, sia in termini di mortalità sia soprattutto in termini di morbilità. La possibile relazione tra farmaci e diabete è stata ampiamente studiata e una serie di studi ha evidenziato alcune scoperte evidenti che potrebbero portare a una rivalutazione dell'attuale eccessivo uso/abuso di farmaci nell'approccio medico ai pazienti diabetici.

Recentemente, una review molto completa ed estremamente ben progettata[131] ha esaminato la questione del diabete indotto da farmaci. Valutando i possibili farmaci diabetogeni, sono state eseguite analisi di sproporzione utilizzando i dati di studi clinici, review e in particolare del database internazionale di farmacovigilanza VigiBase; sostanzialmente, nei registri di 130 nazioni sono stati esaminati più di 35 milioni di casi di effetti avversi correlati ai farmaci.

Gli autori hanno utilizzato il reporting odds ratio (ROR) come metrica di sicurezza tipicamente impiegata nella farmacovigilanza, in modo da rilevare se un farmaco specifico fosse associato a un tasso più elevato di eventi avversi (nello specifico il diabete), rispetto ad altri farmaci nel database valutato. Si ricorda qui che il ROR solleva potenziali problemi di sicurezza quando supera il value di 2.

Sono state studiate alcune categorie principali di farmaci[131] e la Tabella I - Principali Farmaci Diabetogeni - riassume le cifre del ROR relative ad alcuni farmaci e al loro potenziale di generare il diabete come effetto avverso.

Dai dati esposti sul ROR correlato ai farmaci, è evidente come le statine (8,7) e i corticoidi (7,96) aumentino drammaticamente il rischio di indurre il diabete come conseguenza del loro uso. Allo stesso modo, i farmaci antipsicotici (5,68), l'acido alendronico (3,75) e gli inibitori della COX (2,72-6,14) sono notevolmente diabetogeni. Infine, farmaci ampiamente utilizzati come il valsartan, gli inibitori della pompa protonica (IPP), i bisfosfonati e il tadalafil si avvicinano/superano la soglia di significatività statistica inerente al rischio di indurre il diabete negli utilizzatori.

In coerenza con i dati emersi dalla review sopra riportata, un gran numero di studi ha dimostrato un alto rischio di sviluppare il diabete nei consumatori di statine e le review sistematiche più recenti riportano un aumento del rischio del 10-45% di diabete di nuova insorgenza con

l'uso regolare di statine[132,133], mentre un rischio più elevato di diabete incidente (55%) è stato documentato in un'altra meta-analisi di 15 studi osservazionali sull'uso cronico di statine[134].

I dati della letteratura sugli effetti avversi degli IPP sono altrettanto allarmanti; una recente review sistematica che include i dati di oltre 1.200.000 pazienti ha documentato che l'uso cronico di IPP (oltre i 2 anni) aumenta il rischio relativo di DMT2 incidente del 144% (RR, 2,44; intervallo di confidenza al 95%, 1,31-4,54)[135].

La durata e il dosaggio della terapia con IPP sembrano influenzare la possibile insorgenza e progressione del diabete, come è stato dimostrato in un recente studio italiano su una vasta popolazione (777.420 utilizzatori di IPP); infatti, i pazienti che hanno utilizzato IPP per un periodo compreso tra 8 settimane e 6 mesi, tra 6 mesi e 2 anni, e per più di 2 anni, confrontati con i pazienti che hanno utilizzato IPP per meno di 8 settimane, hanno mostrato probabilità più elevate di diabete rispettivamente del 19%, 43% e 56%[136].

Tra i farmaci introdotti di recente nella terapia del diabete, gli agonisti del GLP-1 stanno diventando sempre più popolari; questo nuovo e costoso approccio con semaglutide, liraglutide e altri farmaci simili nei pazienti diabetici è stato rivisto in termini di sicurezza in recenti pubblicazioni. Lo specifico trial STEP-5, sponsorizzato dall'azienda e progettato per ottenere l'approvazione della semaglutide da parte della FDA, ha mostrato un alto tasso di eventi avversi (96,1% di qualsiasi effetto collaterale e 9,1% di eventi avversi gravi nella population trattata)[137], il che ha sollevato qualche preoccupazione fin dall'introduzione stessa di questa categoria di farmaci.

Altri rilevanti potenziali eventi avversi degli agonisti del GLP-1 sono stati evidenziati in studi successivi, nei quali, ad esempio, gli autori hanno riportato un aumento del 445% del rischio di ideazione suicidaria per i pazienti che assumevano già antidepressivi (aumento del 45% per i pazienti che non assumevano farmaci psicotropi concomitanti) e in trattamento con semaglutide e liraglutide[138]. Allo stesso modo, una recente analisi dei dati presentati al regolatore dei farmaci del Regno Unito (MHRA) mostra un totale di 82 decessi correlati agli agonisti del GLP-1 fino al 1° gennaio 2025[139].

Un ampio studio di coorte basato sulla comunità ha studiato l'impatto di liraglutide e semaglutide sul rischio di sviluppare condizioni psichiatriche, rispetto a un gruppo di controllo non medicato; lo studio ha incluso 162.253 casi e pazienti di controllo e ha mostrato un aumento del 98% del rischio di qualsiasi disturbo psichiatrico nei pazienti sotto agonisti del GLP-1. Nello specifico, i pazienti medicati avevano un rischio maggiore del 195% di depressione maggiore, un rischio aumentato del 108% per l'ansia e un rischio elevato del 106% per il comportamento suicidario[140].

Infine, è stato documentato un tasso piuttosto elevato di interruzione del trattamento con GLP-1 da parte dei pazienti a lungo termine, con un conseguente e deludente recupero di peso/ricaduta del diabete incontrollato[141,142].

Questi risultati relativi all'uso crescente (e all'abuso) dei costosissimi agonisti del GLP-1 nei pazienti diabetici e obesi apportano una evidenza inconfutabile che dovrebbe portare a una rivalutazione critica della terapia basata sugli agonisti del glucagone, riesaminando il bilancio rischio/beneficio, il rapporto costi/benefici e l'appropriatezza di questi trattamenti.

Un certo numero di protocolli non farmacologici completi e olistici è stato applicato ai pazienti diabetici e documentato attraverso alcuni studi pubblicati che nel complesso hanno dimostrato una buona efficacia e sicurezza a breve e medio termine.

Lo specifico trial DIRECT[143] è stato condotto in pazienti diabetici che non ricevevano terapia insulinica e consisteva nella sospensione dei farmaci anti-diabete e antiipertensivi, eseguendo una sostituzione totale della dieta; il gruppo di controllo ha continuato la farmacoterapia. Dopo 24 mesi l'11% dei partecipanti all'intervento e il 2% dei partecipanti al controllo avevano una perdita di peso di almeno 15 kg, e il 36% dei partecipanti all'intervento e il 3% dei partecipanti al controllo avevano una remissione del diabete ($p<0{\cdot}0001$).

Nel 2020 è stato pubblicato un trial controllato randomizzato, a gruppi paralleli, in aperto[144], che mostrava come dopo 12 mesi gli interventi dietetici e sullo stile di vita si traducessero in una remissione del diabete nel 61% dei partecipanti nel gruppo trattato rispetto al 12% di quelli del gruppo di controllo; una perdita di peso significativa è stata raggiunta anche nei pazienti trattati, insieme alla normoglicemia in oltre il 30% dei soggetti del gruppo d'intervento.

5. Discussione

L'evidenza raccolta in questa review mette in discussione il prevalente paradigma "farmaco-centrico" che ha guidato la terapia del diabete finora. Sebbene i farmaci svolgano un ruolo nella gestione ordinaria della malattia diabetica e nel controllo glicemico acuto, il sovra-utilizzo di farmaci nei diabetici è stato evidenziato in un vasto numero di pubblicazioni; similmente, i risultati di questa review narrativa possono essere di stimolo per aumentare la conoscenza/interesse biomedico per la fisiopatologia di base del DMT1 e del DMT2, portando possibilmente a una revisione dell'attuale approccio basato sui farmaci.

L'evidenza scientifica disponibile rivela un tasso di remissione molto basso con la classica terapia farmacologica del diabete, pari all'1,7%-2,9% a 7 e 3 anni rispettivamente, con una ricaduta del 36,9% dopo la remissione. In confronto, i pochi studi che hanno valutato un approccio terapeutico non farmacologico basato sulla nutrizione e/o sullo stile di vita riportano un tasso di remissione del 61%, 46% e 36% dopo uno o due anni[25-27,143,144].

Nonostante i dati positivi presentati riguardanti gli approcci non farmacologici ai pazienti diabetici, è da sottolineare che la principale limitazione di qualsiasi trattamento che comporti cambiamenti nella nutrizione, nello stile di vita e nella gestione dello stress è rappresentata dalla compliance del paziente, che influisce significativamente sia sull'adesione al protocollo proposto sia sui risultati finali.

Allo stesso modo, si riconosce qui che i dati della letteratura sulla terapia non farmacologica del diabete sono caratterizzati da una sostanziale eterogeneità nella qualità e nel design degli studi riportati. Infatti, sulla base dei risultati disponibili dettagliati in questa review, si prevede nei prossimi anni un maggiore interesse da parte dei sistemi sanitari pubblici e privati, che potrebbe portare al finanziamento di trial clinici volti a fornire solide prove scientifiche riguardo a questi protocolli innovativi e dimostratisi validi dal punto di vista costo/beneficio per il DMT1 e il DMT2.

Purtroppo, la disfunzione epigenetica e PNEI che è alla base di tutte le MDC, diabete incluso, è per lo più trascurata dalla comunità medica, e i tassi di remissione notevolmente bassi nelle cure standard del diabete basate sulla farmacologia riflettono questa visione ristretta. Al contrario, i dati della letteratura hanno dimostrato che la gestione della nutrizione e dello stile di vita può raggiungere tassi di remissione notevoli a breve/medio termine; ulteriori misure a costo zero, come il miglioramento del sonno, il digiuno intermittente, l'attività fisica, il grounding, l'esposizione alla luce solare, la respirazione diaframmatica, la meditazione (e altre simili tecniche di gestione dello stress) e la rimozione di farmaci diabetogeni, potrebbero migliorare sostanzialmente i risultati di una terapia non farmacologica olistica e comprensiva nei pazienti diabetici.

La barriera primaria rimane la compliance dei pazienti: i pazienti spesso trovano più facile aderire a un regime basato sui farmaci piuttosto che a una trasformazione totale della nutrizione e dello stile di vita. Tuttavia, dati i costi drammatici dell'epidemia di diabete e le crescenti associazioni con diverse MDC e invecchiamento non salutare, uno spostamento verso interventi non farmacologici economici e sicuri sta diventando una necessità socio-economica in tutto il mondo.

Sulla base dei dati di letteratura descritti nella nostra review, la comunità biomedica potrebbe trarre vantaggio da una serie di interventi terapeutici a basso/nullo costo per ottenere migliori risultati e tassi di remissione/guarigione più elevati nei pazienti diabetici, con un notevole potenziale risparmio di costi per i servizi sanitari nazionali (provocatoriamente, circa 20 miliardi di euro all'anno all'interno del sistema sanitario nazionale italiano).

6. Conclusions

Questa review ha confermato che un approccio multidisciplinare integrato e non farmacologico è efficace, sicuro e capace di raggiungere la remissione clinica nelle malattie diabetiche. Affrontando la predominante componente epigenetica, prendendo così di mira la nutrizione, il sonno, l'esposizione alla luce e l'asse stress-autonomico, i medici possono andare oltre la gestione di sintomi/segni verso un vero ripristino metabolico.

La possibile combinazione di molteplici modalità benefiche a costo zero o molto ridotto potrebbe tradursi in un drammatico miglioramento dei risultati della terapia del DMT1 e del DMT2, con un rilevante vantaggio per i pazienti e socio-economico.

Alcune considerazioni possono essere incluse in conclusione, al fine di favorire un possibile cambio di paradigma nell'approccio terapeutico alla malattia diabetica: a) la scarsa compliance del paziente verso queste terapie impegnative richiede uno sforzo informativo da parte della comunità socio-biomedica nei confronti dei soggetti diabetici, b) gli operatori sanitari, i medici *in primis*, devono aumentare le loro conoscenze e la consapevolezza riguardo a questi fatti e concetti stimolanti, c) i dati "innovativi" presentati su queste opzioni terapeutiche complementari e integrate dovrebbero circolare molto di più anche tra i responsabili finanziari dell'assistenza sanitaria, d) una maggiore attenzione dovrebbe essere prestata all'uso eccessivo e non sempre giustificato dal punto di vista scientifico, socioeconomico ed etico di farmaci e tecnologie nella gestione del diabete.

In conclusione, sarebbe auspicabile che la bioscienza e i manager della sanità prendessero in considerazione i dati scientificamente provati presentati riguardanti la terapia non farmacologica del diabete, al fine di spostarsi verso una gestione più completa e socio-economicamente gratificante dei pazienti diabetici.

7. References

1) Herman WH. The economic costs of diabetes: is it time for a new treatment paradigm? Diabetes Care. 2013 Apr;36(4):775-6. doi: 10.2337/dc13-0270. PMID: 23520368; PMCID: PMC3609514.

2) Farag YM, Gaballa MR. Diabesity: an overview of a rising epidemic. Nephrol Dial Transplant. 2011 Jan;26(1):28-35. doi: 10.1093/ndt/gfq576. Epub 2010 Nov 2. PMID: 21045078.

3) Magliano Dj, Boyko EJ, International Diabetes Federation Atlas 10th edition, 2021, Brussels, book_idfatlas10eISBN-13: 978-2-930229-98-0 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/ (last access Mar 2nd, 2026)

4) Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. Medicine (Abingdon). 2014 Dec;42(12):698-702. doi: 10.1016/j.mpmed.2014.09.007. PMID: 25568613; PMCID: PMC4282306.

5) Bonora E. La pandemia diabete in Italia. L'Endocrinologo. 2022;23(4):337–44. Italian. doi: 10.1007/s40619-022-01130-4. Epub 2022 Jul 27. PMCID: PMC9327878.

6) Ministero della Salute. Relazione al Parlamento sul Diabete Mellito, 2023: Stato delle conoscenze e delle nuove acquisizioni in tema di diabete mellito https://documenti.camera.it/_dati/leg19/lavori/documentiparlamentari/indiceetesti/063/002/INTERO.pdf

7) Parker ED, Lin J, Mahoney T, Ume N, Yang G, Gabbay RA, et al. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2022. Diabetes Care. 2024 Jan 1;47(1):26-43. doi: 10.2337/dci23-0085. PMID: 37909353.

8) ISTAT. Il diabete in Italia: Report 2000-2016. Roma: ISTAT; 2020. https://www.istat.it/it/files/2017/07/REPORT_DIABETE.pdf (last access Mar 2nd, 2026)

9) Società Italiana di Diabetologia (SID). Piano sulla Malattia Diabetica. Roma: Ministero della Salute; 2012. https://www.siditalia.it/pdf/Il%20Diabete%20in%20Italia_p.pdf (last access Mar 2nd, 2026)

10) Rawshani A, Kjölhede EA, Rawshani A, Sattar N, Eeg-Olofsson K, Adiels M, et al. Severe COVID-19 in people with type 1 and type 2 diabetes in Sweden: A nationwide retrospective cohort study. Lancet Reg Health Eur. 2021 May;4:100105. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100105. Epub 2021 Apr 30. PMID: 33969336; PMCID: PMC8086507.

11) Herskind A.M., McGue M., Holm N.V., Sorensen T.I., Harvald B., Vaupel J.W. The heritability of human longevity: A population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870–1900. Hum. Genet. 1996;97:319–323. doi: 10.1007/BF02185763.

12) Rappaport SM. Genetic Factors Are Not the Major Causes of Chronic Diseases. PLoS One. 2016 Apr 22;11(4):e0154387. doi: 10.1371/journal.pone.0154387. PMID: 27105432; PMCID: PMC4841510

13) Quach A, Levine ME, Tanaka T, Lu AT, Chen BH, Ferrucci L, et al. Epigenetic clock analysis of diet, exercise, education, and lifestyle factors. Aging (Albany NY). 2017 Feb 14;9(2):419-446. doi: 10.18632/aging.101168. PMID: 28198702; PMCID: PMC5361673.

14) Dhawan S, Natarajan R. Epigenetics and Type 2 Diabetes Risk. Curr Diab Rep. 2019 Jun 27;19(8):47. doi: 10.1007/s11892-019-1168-8. PMID: 31250127; PMCID: PMC6777943.

15) Lloyd C, Smith J, Weinger K. Stress and diabetes: A Review of the links. Diabetes Spectr April 1, 2005; 18(2):121–7. doi: 10.2337/diaspect.18.2.121

16) Pesantes MA, Lazo-Porras M, Abu Dabrh AM, Ávila-Ramírez JR, Caycho M, Villamonte GY, et al. Resilience in Vulnerable Populations With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. Can J Cardiol. 2015 Sep;31(9):1180-8. doi: 10.1016/j.cjca.2015.06.003. Epub 2015 Jun 17. PMID: 26239007; PMCID: PMC4556590.

17) Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Stress resilience and subsequent risk of type 2 diabetes in 1.5 million young men. Diabetologia. 2016 Apr;59(4):728-33. doi: 10.1007/s00125-015-3846-7. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26758065; PMCID: PMC4779396.

18) Cavezzi A, Cameli S, Colucci R, Cavezzi S. Stress e Diabete. AILD Digest. 10, 2024 pagg 20-24 https://www.calameo.com/read/006996907c6607a4128a7 (last access Mar 2nd, 2026).

19) UK prospective Diabetes Study Group. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. Diabetes. 1995;44(11):1249–1258. doi: 10.2337/diab.44.11.1249

20) Karter AJ, Nundy S, Parker MM, Moffet HH, Huang ES. Incidence of remission in adults with type 2 diabetes: the diabetes & aging study. Diabetes Care. 2014 Dec;37(12):3188-95. doi: 10.2337/dc14-0874. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25231895; PMCID: PMC4237974.

21) Thapa B, Schmittdiel JA, Arterburn D, Neugebauer R, Dyer W, O'Connor PJ, et al. Clinical and Demographic Characteristics Associated With Diabetes Remission in Six Integrated Health Care Systems: A Retrospective Cohort Study. Diabetes Care. 2025 Oct 1;48(10):1737-1743. doi: 10.2337/dc25-0530. PMID: 40734551; PMCID: PMC12451825.

22) Fadini GP, Giaccari A, Broglio F, Nollino L, Fattor B, Anichini R, et al. GLIMPLES Study Investigators. Type 2 diabetes remission after initiation of GLP-1 receptor agonists: frequency, characteristics, and outcomes using multiple definitions in an observational study. Lancet Reg Health Eur. 2025 Oct 15;59:101499. doi: 10.1016/j.lanepe.2025.101499. PMID: 41142657; PMCID: PMC12550164.

23) Leite RGOF, Banzato LR, Galendi JSC, Mendes AL, Bolfi F, Veroniki AA, et al. Effectiveness of non-pharmacological strategies in the management of type 2 diabetes in primary care: a protocol for a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 2020 Jan 12;10(1):e034481. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034481. PMID: 31932394; PMCID: PMC7045081.

24) Ojo O, Kalocsányiová E, McCrone P, Elliott H, Milligan W, Gkaintatzi E. Non-Pharmacological Interventions for Type 2 Diabetes in People Living with Severe Mental Illness: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2024 Mar 30;21(4):423. doi: 10.3390/ijerph21040423. PMID: 38673334; PMCID: PMC11049919.

25) Goldenberg JZ, Johnston BC. Low and very low carbohydrate diets for diabetes remission. BMJ. 2021 May 24;373:n262. doi: 10.1136/bmj.n262. PMID: 34031034.

26) Goldenberg JZ, Day A, Brinkworth GD, Sato J, Yamada S, Jönsson T, Beardsley J, Johnson JA, et al. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data. BMJ. 2021 Jan 13;372:m4743. doi: 10.1136/bmj.m4743. PMID: 33441384; PMCID: PMC7804828.

27) Hallberg SJ, McKenzie AL, Williams PT, Bhanpuri NH, Peters AL, Campbell WW, et al. Effectiveness and Safety of a Novel Care Model for the Management of Type 2 Diabetes at 1 Year: An Open-Label, Non-Randomized, Controlled Study. Diabetes Ther. 2018 Apr;9(2):583-612. doi: 10.1007/s13300-018-0373-9. Epub 2018 Feb 7. Erratum in: Diabetes Ther. 2018 Apr;9(2):613-621. doi: 10.1007/s13300-018-0386-4)

28) McKenzie AL, Athinarayanan SJ, Van Tieghem MR, Volk BM, Roberts CGP, Adams RN, et al. SJ. 5-Year effects of a novel continuous remote care model with carbohydrate-restricted nutrition therapy including nutritional ketosis in type 2 diabetes: An extension study. Diabetes Res Clin Pract. 2024 Nov;217:111898. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111898. Epub 2024 Oct 20. PMID: 39433217.

29) Dashti HM, Mathew TC, Al-Zaid NS. Efficacy of Low-Carbohydrate Ketogenic Diet in the Treatment of Type 2 Diabetes. Med Princ Pract. 2021;30(3):223-235. doi: 10.1159/000512142. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33040057; PMCID: PMC8280429.

30) Korakas E, Kountouri A, Petrovski G, Lambadiari V. Low-Carb and Ketogenic Diets in Type 1 Diabetes: Efficacy and Safety Concerns. Nutrients. 2025 Jun 14;17(12):2001. doi: 10.3390/nu17122001. PMID: 40573112; PMCID: PMC12195831.

31) Kleiner A, Cum B, Pisciotta L, Cincione IR, Cogorno L, Prigione A, et al. Safety and Efficacy of Eucaloric Very Low-Carb Diet (EVLCD) in Type 1 Diabetes: A One-Year Real-Life Retrospective Experience. Nutrients. 2022 Aug 5;14(15):3208. doi: 10.3390/nu14153208. PMID: 35956384; PMCID: PMC9370810.

32) Walton CM, Perry K, Hart RH, Berry SL, Bikman BT. Improvement in Glycemic and Lipid Profiles in Type 2 Diabetics with a 90-Day Ketogenic Diet. J Diabetes Res. 2019 Aug 14;2019:8681959. doi: 10.1155/2019/8681959. PMID: 31485454; PMCID: PMC6710763.

33) Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. Nutrition. 2015 Jan;31(1):1-13. doi: 10.1016/j.nut.2014.06.011. Epub 2014 Jul 16. Erratum in: Nutrition. 2019 Jun;62:213. doi: 10.1016/j.nut.2018.12.002. PMID: 25287761.

34) Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. Cell Metab. 2018 Jun 5;27(6):1212-1221.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2018.04.010. Epub 2018 May 10. PMID: 29754952; PMCID: PMC5990470.

35) Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. Cell Metab. 2014 Feb 4;19(2):181-92. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.008. Epub 2014 Jan 16. PMID: 24440038; PMCID: PMC3946160.

36) Nowosad K, Sujka M. Effect of Various Types of Intermittent Fasting (IF) on Weight Loss and Improvement of Diabetic Parameters in Human. Curr Nutr Rep. 2021 Jun;10(2):146-54. doi: 10.1007/s13668-021-00353-5. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33826120; PMCID: PMC8102292.

37) Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, DiTacchio L, Bushong EA, Gill S, et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. Cell Metab. 2012 Jun 6;15(6):848-60. doi: 10.1016/j.cmet.2012.04.019. Epub 2012 May 17. PMID: 22608008; PMCID: PMC3491655.

38) Horne BD, Muhlestein JB, Anderson JL. Health effects of intermittent fasting: hormesis or harm? A systematic review. Am J Clin Nutr. 2015 Aug;102(2):464-70. doi: 10.3945/ajcn.115.109553. Epub 2015 Jul 1. PMID: 26135345.

39) Hutchison AT, Regmi P, Manoogian ENC, Fleischer JG, Wittert GA, Panda S, et al. Time-Restricted Feeding Improves Glucose Tolerance in Men at Risk for Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Trial. Obesity (Silver Spring). 2019 May;27(5):724-732. doi: 10.1002/oby.22449. Epub 2019 Apr 19. PMID: 31002478.

40) Scibilia R. The Diabetes Code: Prevent and Reverse Type 2 Diabetes Naturally. Clin Diabetes. 2019 Jul;37(3):302-3. doi: 10.2337/cd19-0025. PMID: 31371867; PMCID: PMC6640893.

41) Furmli S, Elmasry R, Ramos M, Fung J. Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. BMJ Case Rep. 2018 Oct 9;2018:bcr2017221854. doi: 10.1136/bcr-2017-221854. PMID: 30301822; PMCID: PMC6194375.

42) Albosta M, Bakke J. Intermittent fasting: is there a role in the treatment of diabetes? A review of the literature and guide for primary care physicians. Clin Diabetes Endocrinol. 2021 Feb 3;7(1):3. doi: 10.1186/s40842-020-00116-1. PMID: 33531076; PMCID: PMC7856758.

43) Yuan X, Wang J, Yang S, Gao M, Cao L, Li X, et al. Effect of Intermittent Fasting Diet on Glucose and Lipid Metabolism and Insulin Resistance in Patients with Impaired Glucose and Lipid Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Endocrinol. 2022 Mar 24;2022:6999907. doi: 10.1155/2022/6999907. PMID: 35371260; PMCID: PMC8970877.

44) Soare A, Khazrai YM, Del Toro R, Roncella E, Fontana L, Fallucca S, et al. The effect of the macrobiotic Ma-Pi 2 diet vs. the recommended diet in the management of type 2 diabetes: the randomized controlled MADIAB trial. Nutr Metab (Lond). 2014 Aug 25;11:39. doi: 10.1186/1743-7075-11-39. PMID: 25302069; PMCID: PMC4190933.

45) Fallucca F, Fontana L, Fallucca S, Pianesi M. Gut microbiota and Ma-Pi 2 macrobiotic diet in the treatment of type 2 diabetes. World J Diabetes. 2015 Apr 15;6(3):403-11. doi: 10.4239/wjd.v6.i3.403. PMID: 25897351; PMCID: PMC4398897.

46) Cheng CW, Villani V, Buono R, Wei M, Kumar S, Yilmaz OH, et al. Fasting-Mimicking Diet Promotes Ngn3-Driven β-Cell Regeneration to Reverse Diabetes. Cell. 2017 Feb 23;168(5):775-788.e12. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.040. PMID: 28235195; PMCID: PMC5357144.

47) Derosa G, D'Angelo A, Angelini F, Belli L, Cicero AFG, Da Ros R, et al. Nutraceuticals and Supplements in Management of Prediabetes and Diabetes. Nutrients. 2024 Dec 24;17(1):14. doi: 10.3390/nu17010014. PMID: 39796448; PMCID: PMC11723399.

48) Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P. The role of selected nutraceuticals in management of prediabetes and diabetes: An updated review of the literature. Phytother Res. 2022 Oct;36(10):3709-3765. doi: 10.1002/ptr.7564. Epub 2022 Aug 1. PMID: 35912631; PMCID: PMC9804244.

49) Shahedul I, Molua AM, Abdus SA, Mohammad AI, Sofiul A, Imam H Role of different nutraceuticals in the management of type 2 diabetes mellitus (T2DM): a literature review Nutrafoods (2023) 1:493-504 DOI 10.17470/NF-023-0058

50) Mason SA, Keske MA, Wadley GD. Effects of Vitamin C Supplementation on Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors in People With Type 2 Diabetes: A GRADE-Assessed Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Diabetes

Care. 2021 Feb;44(2):618-630. doi: 10.2337/dc20-1893. PMID: 33472962.

51) De Mattia G, Bravi MC, Laurenti O, Cassone-Faldetta M, Armiento A, Ferri C, et al. Influence of reduced glutathione infusion on glucose metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Metabolism. 1998 Aug;47(8):993-7. doi: 10.1016/s0026-0495(98)90357-2. PMID: 9711998.

52) Darmaun D, Smith SD, Sweeten S, Sager BK, Welch S, Mauras N. Evidence for accelerated rates of glutathione utilization and glutathione depletion in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes. Diabetes. 2005 Jan;54(1):190-6. doi: 10.2337/diabetes.54.1.190. PMID: 15616028.

53) Paolisso G, Giugliano D, Pizza G, Gambardella A, Tesauro P, Varricchio M, et al. Glutathione infusion potentiates glucose-induced insulin secretion in aged patients with impaired glucose tolerance. Diabetes Care. 1992 Jan;15(1):1-7. doi: 10.2337/diacare.15.1.1. PMID: 1737525.

54) Dawi J, Misakyan Y, Affa S, Kades S, Narasimhan A, Hajjar F, et al. Oxidative Stress, Glutathione Insufficiency, and Inflammatory Pathways in Type 2 Diabetes Mellitus: Implications for Therapeutic Interventions. Biomedicines. 2024 Dec 26;13(1):18. doi: 10.3390/biomedicines13010018. PMID: 39857603; PMCID: PMC11762874.

55) Cavezzi A, Cameli S, Colucci R, Cavezzi S Terapia endovenosa e fotobiomodulazione nella gestione del diabete. AILD Digest. 12, 2025 pagg. 49-53. https://www.calameo.com/read/006996907c39e85f26fbf (last access Mar 2nd, 2026)

56) Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJ. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Endocrinol. 2012;2012:456279. doi: 10.1155/2012/456279. Epub 2012 Jan 26. PMID: 22331979; PMCID: PMC3272801.

57) Chellew K, Evans P, Fornes-Vives J, Pérez G, Garcia-Banda G. The effect of progressive muscle relaxation on daily cortisol secretion. Stress. 2015;18(5):538-44. doi: 10.3109/10253890.2015.1053454. Epub 2015 Jul 15. PMID: 26130387.

58) Novak M, Björck L, Giang KW, Heden-Ståhl C, Wilhelmsen L, Rosengren A. Perceived stress and incidence of Type 2 diabetes: a 35-year follow-up study of middle-aged Swedish men. Diabet Med. 2013 Jan;30(1):e8-16. doi: 10.1111/dme.12037. PMID: 23075206.

59) Schrems E, Gruber JR, Schiweck C, Ruf A, Reif A, Goldbach R, et al. Daily life stress is linked to increased glucose levels in individuals with insulin resistance: a real-world assessment. Diabetologia. 2025 Dec;68(12):2709-2718. doi: 10.1007/s00125-025-06552-x. Epub 2025 Oct 11. PMID: 41076451; PMCID: PMC12594686.

60) Surwit RS, van Tilburg MA, Zucker N, McCaskill CC, Parekh P, Feinglos MN, et al. Stress management improves long-term glycemic control in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2002 Jan;25(1):30-4. doi: 10.2337/diacare.25.1.30. PMID: 11772897.

61) Attari A, Sartippour M, Amini M, Haghighi S. Effect of stress management training on glycemic control in patients with type 1 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2006 Jul;73(1):23-8. doi: 10.1016/j.diabres.2005.11.014. Epub 2006 Feb 13. PMID: 16476501.

62) Benichou T, Pereira B, Mermillod M, Tauveron I, Pfabigan D, Maqdasy S, et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018 Apr 2;13(4):e0195166. doi: 10.1371/journal.pone.0195166. PMID: 29608603; PMCID: PMC5880391.

63) Jyotsna VP, Ambekar S, Singla R, Joshi A, Dhawan A, Kumar N, et al. Cardiac autonomic function in patients with diabetes improves with practice of comprehensive yogic breathing program. Indian J Endocrinol Metab. 2013 May;17(3):480-5. doi: 10.4103/2230-8210.111645. PMID: 23869306; PMCID: PMC3712380.

64) Suresh Chander J, Talukdar B. Role of yoga in control of hyperglycemia in middle aged patients of non-insulin dependent diabetes mellitus. Indian J Clin Biochem Jul 1995:10(2):62–65. doi: 10.1007/bf02871003

65) Elsenburg LK, Bengtsson J, Rieckmann A, Rod NH. Childhood adversity and risk of type 2 diabetes in early adulthood: results from a population-wide cohort study of 1.2 million individuals. Diabetologia. 2023 Jul;66(7):1218-1222. doi: 10.1007/s00125-023-05911-w. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37076640.

66) Nygren M, Carstensen J, Koch F, Ludvigsson J, Frostell A. Experience of a serious life event increases the risk for childhood type 1 diabetes: the ABIS population-based prospective cohort study. Diabetologia. 2015 Jun;58(6):1188-97. doi: 10.1007/s00125-015-3555-2. Epub 2015 Apr 14. PMID: 25870022.

67) Lundgren M, Ellström K, Elding Larsson H; DiPiS study group. Influence of early-life parental severe life events on the risk of type 1 diabetes in children: the DiPiS study. Acta Diabetol. 2018 Aug;55(8):797-804. doi: 10.1007/s00592-018-1150-y. Epub 2018 May 12. PMID: 29752553; PMCID: PMC6060880.

68) Heo S, Kang J, Umeakunne E, Lee S, Bertulfo TF, Barbé T, et al. Effects of Meditation Intervention on Self-management in Adult Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. J Cardiovasc Nurs. 2023 Nov-Dec 01;38(6):581-592. doi: 10.1097/JCN.0000000000000973. Epub 2023 Feb 3. PMID: 37816085.

69) Winkley K, Upsher R, Stahl D, Pollard D, Kasera A, Brennan A, et al. Psychological interventions to improve self-management of type 1 and type 2 diabetes: a systematic review. Health Technol Assess. 2020 Jun;24(28):1-232. doi: 10.3310/hta24280. PMID: 32568666; PMCID: PMC7336224.

70) Shukla R, Gupta M, Agarwal N, Bajpai A. Mindfulness Meditation as Adjunctive Therapy to Improve the Glycemic Care and Quality of Life in Patients with Type 1 Diabetes. Med Sci (Basel). 2021 May 21;9(2):33. doi: 10.3390/medsci9020033. PMID: 34064218; PMCID: PMC8162570.

71) Spiegel K, Tasali E, Leproult R, Van Cauter E. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. Nat Rev Endocrinol. 2009 May;5(5):253-61. doi: 10.1038/nrendo.2009.23. PMID: 19444258; PMCID: PMC4457292.

72) Speksnijder EM, Bisschop PH, Siegelaar SE, Stenvers DJ, Kalsbeek A. Circadian desynchrony and glucose metabolism. J Pineal Res. 2024 May;76(4):e12956. doi: 10.1111/jpi.12956. PMID: 38695262.

73) Knutson KL. Impact of sleep and sleep loss on glucose homeostasis and appetite regulation. Sleep Med Clin. 2007 Jun;2(2):187-197. doi: 10.1016/j.jsmc.2007.03.004. PMID: 18516218; PMCID: PMC2084401.

74) Donga E, van Dijk M, van Dijk JG, Biermasz NR, Lammers GJ, van Kralingen KW, et al. A single night of partial sleep

deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jun;95(6):2963-8. doi: 10.1210/jc.2009-2430. Epub 2010 Apr 6. PMID: 20371664.

75) Antza C, Kostopoulos G, Mostafa S, Nirantharakumar K, Tahrani A. The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus. J Endocrinol. 2021 Dec 13;252(2):125-141. doi: 10.1530/JOE-21-0155. PMID: 34779405; PMCID: PMC8679843.

76) Reutrakul S, Van Cauter E. Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. Metabolism. 2018 Jul;84:56-66. doi: 10.1016/j.metabol.2018.02.010. Epub 2018 Mar 3. PMID: 29510179.

77) Medic G, Wille M, Hemels ME. Short- and long-term health consequences of sleep disruption. Nat Sci Sleep. 2017 May 19;9:151-161. doi: 10.2147/NSS.S134864. PMID: 28579842; PMCID: PMC5449130.

78) Muraki I, Wada H, Tanigawa T. Sleep apnea and type 2 diabetes. J Diabetes Investig. 2018 Sep;9(5):991-997. doi: 10.1111/jdi.12823. Epub 2018 Apr 14. PMID: 29453905; PMCID: PMC6123041.

79) Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. Chest. 2017 Nov;152(5):1070-1086. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.009. Epub 2017 May 17. PMID: 28527878; PMCID: PMC5812754.

80) Shan Z, Ma H, Xie M, Yan P, Guo Y, Bao W, et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. Diabetes Care. 2015 Mar;38(3):529-37. doi: 10.2337/dc14-2073. PMID: 25715415.

81) Liu H, Zhu H, Lu Q, Ye W, Huang T, Li Y, et al. Sleep features and the risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Ann Med. 2025 Dec;57(1):2447422. doi: 10.1080/07853890.2024.2447422. Epub 2025 Jan 2. PMID: 39748566; PMCID: PMC11703535.

82) Lee SWH, Ng KY, Chin WK. The impact of sleep amount and sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2017 Feb;31:91-101. doi: 10.1016/j.smrv.2016.02.001. Epub 2016 Feb 9. PMID: 26944909.

83) Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2010 Feb;33(2):414-20. doi: 10.2337/dc09-1124. Epub 2009 Nov 12. PMID: 19910503; PMCID: PMC2809295.

84) Lindqvist PG, Epstein E, Landin-Olsson M. Sun Exposure and Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective Follow-up Cohort Study from Southern Sweden. Anticancer Res. 2025 Jan;45(1):235-242. doi: 10.21873/anticanres.17410. PMID: 39740826.

85) Windred DP, Burns AC, Rutter MK, Ching Yeung CH, Lane JM, Xiao Q, et al. Personal light exposure patterns and incidence of type 2 diabetes: analysis of 13 million hours of light sensor data and 670,000 person-years of prospective observation. Lancet Reg Health Eur. 2024 Jun 5;42:100943. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100943. PMID: 39070751; PMCID: PMC11281921.

86) Baek JH, Zhu Y, Jackson CL, Park YM. Artificial Light at Night and Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Metab J. 2024 Sep;48(5):847-863. doi: 10.4093/dmj.2024.0237. Epub 2024 Sep 1. PMID: 39313230; PMCID: PMC11449813.

87) Harmsen JF, Habets I, Biancolin AD, Lesniewska A, Phillips NE, Metz L, et al. Natural daylight during office hours improves glucose control and whole-body substrate metabolism. Cell Metab. 2026 Jan 6;38(1):65-81.e10. doi: 10.1016/j.cmet.2025.11.006).

88) Wang C, Zhao Y, Hong Q, Lei Y, Wang S, Wang W, et al. The association between blue light exposure and incidence of type 2 diabetes: A prospective study of UK biobank. Environ Res. 2024 Apr 1;246:118070. doi: 10.1016/j.envres.2023.118070. Epub 2023 Dec 27. PMID: 38157962.

89) Baek JH, Zhu Y, Jackson CL, Park YM. Artificial Light at Night and Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Metab J. 2024 Sep;48(5):847-863. doi: 10.4093/dmj.2024.0237. Epub 2024 Sep 1. PMID: 39313230; PMCID: PMC11449813.

90) Hong SJ, Pratuangtham S, Martyn-Nemeth P, Steffen AD, Park CG, Reutrakul S. Blue Light Exposure During Sleep in Type 1 Diabetes: Impacts on Glycemic Control and Psychosocial Health. J Sleep Res. 2026 Jun 5:e70380. doi: 10.1111/jsr.70380. Epub ahead of print. PMID: 42246173.

91) Nowacka A, Śniegocki M, Smuczyński W, Ziółkowska E. Therapeutic Potential of Infrared and Related Light Therapies in Metabolic Diseases. Int J Mol Sci. 2025 May 27;26(11):5134. doi: 10.3390/ijms26115134. PMID: 40507946; PMCID: PMC12154360.

92) Mason SA, Keske MA, Wadley GD. Effects of Vitamin C Supplementation on Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors in People With Type 2 Diabetes: A GRADE-Assessed Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Diabetes Care. 2021 Feb;44(2):618-630. doi: 10.2337/dc20-1893. PMID: 33472962.

93) Perrier Q, Moro C, Lablanche S. Diabetes in spotlight: current knowledge and perspectives of photobiomodulation utilization. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Mar 19;15:1303638. doi: 10.3389/fendo.2024.1303638. PMID: 38567306; PMCID: PMC10985212.

94) Scontri CMCB, de Castro Magalhães F, Damiani APM, Hamblin MR, Zamunér AR, Ferraresi C. Dose and time-response effect of photobiomodulation therapy on glycemic control in type 2 diabetic patients combined or not with hypoglycemic medicine: A randomized, crossover, double-blind, sham-controlled trial. J Biophotonics. 2023 Oct;16(10):e202300083. doi: 10.1002/jbio.202300083. Epub 2023 Jun 27. PMID: 37171054; PMCID: PMC10662441

95) Linares SN, Beltrame T, Galdino GAM, Frade MCM, Milan-Mattos JC, Gois MO, et al.. Dose Response Effect of Photobiomodulation on Hemodynamic Responses and Glucose Levels in Men with Type 2 Diabetes: A Randomized, Crossover, Double-Blind, Sham-Controlled Trial. Photonics, 9(7), 481. doi: 10.3390/photonics9070481

96) Shiralkar VV, Jagtap PE, Belwalkar GJ, Nagane NS, Dhonde SP. Effect of Steam Sauna Bath on Fasting Blood Glucose Level in Healthy Adults. Indian J Med Biochem 2018; 22 (1):18-21. doi: 10.5005/jp-journals-10054-0047.

97) Fatahi J, Baigzadeh M, Ghahramani M. The Effect of 12 Weeks of Dry and Steam Sauna on Fasting Glucose, Sleep Quality, and Cortisol Hormone in Middle-Aged Men. J Nutr Fast Health. 2023; 11(3): 225-236. doi: 10.22038/JNFH.2023.75385.1470.

98) Beever R. The effects of repeated thermal therapy on quality of life in patients with type II diabetes mellitus. J Altern Complement Med. 2010 Jun;16(6):677-81. doi: 10.1089/acm.2009.0358. PMID: 20569036.

99) Katsuyama H, Hakoshima M, Adachi H, Masui Y, Sako A, Inokuma S, et al. Habitual Hot-Tub Bathing and Cardiovascular Risk

Factors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. Cardiol Res. 2022 Jun;13(3):144-153. doi: 10.14740/cr1371. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35836731; PMCID: PMC9239506.

100) Hooper PL. Hot-tub therapy for type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 1999 Sep 16;341(12):924-5. doi: 10.1056/NEJM199909163411216. PMID: 10498473.

101) Ainiyah N, Martining Wardani E. Implementation Of Diabetic Foot Spa And Sauna Bathing On Quality Of Sleep And Blood Glucose Levels In Individuals With Type 2 Diabetes . Health, sciences [Internet]. 2021 Feb. 26 [cited Mar 2nd, 2026];14(1):21-6. Available from: https://journal2.unusa.ac.id/index.php/JHS/article/view/1750

102) Francois ME, Little JP. Effectiveness and safety of high-intensity interval training in patients with type 2 diabetes. Diabetes Spectr. 2015 Jan;28(1):39-44. doi: 10.2337/diaspect.28.1.39. PMID: 25717277; PMCID: PMC4334091.

103) Ostman C, Jewiss D, King N, Smart NA. Clinical outcomes to exercise training in type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2018 May;139:380-391. doi: 10.1016/j.diabres.2017.11.036. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29223408.

104) Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2011 May 4;305(17):1790-9. doi: 10.1001/jama.2011.576. PMID: 21540423.

105) Sampath Kumar A, Maiya AG, Shastry BA, Vaishali K, Ravishankar N, Hazari A, et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Ann Phys Rehabil Med. 2019 Mar;62(2):98-103. doi: 10.1016/j.rehab.2018.11.001. Epub 2018 Dec 13. PMID: 30553010.

106) Kirwan JP, Sacks J, Nieuwoudt S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. Cleve Clin J Med. 2017 Jul;84(7 Suppl 1):S15-S21. doi: 10.3949/ccjm.84.s1.03. PMID: 28708479; PMCID: PMC5846677.

107) Zahalka SJ, Abushamat LA, Scalzo RL, Reusch JEB. The Role of Exercise in Diabetes. [Updated 2025 Jul 6]. In: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549946/

108) Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2016 Nov;39(11):2065-2079. doi: 10.2337/dc16-1728. PMID: 27926890; PMCID: PMC6908414.

109) Riddell MC, Peters AL. Exercise in adults with type 1 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2023 Feb;19(2):98-111. doi: 10.1038/s41574-022-00756-6. Epub 2022 Oct 31. PMID: 36316391.

110) Wang C, Tang S. The effects of aerobic exercise on 24-hour mean blood glucose levels measured by continuous glucose monitoring in type 2 diabetes: a meta-analysis. Front Physiol. 2024 Dec 23;15:1496271. doi: 10.3389/fphys.2024.1496271. PMID: 39764380; PMCID: PMC11700982.

111) Sjöros TJ, Heiskanen MA, Motiani KK, Löyttyniemi E, Eskelinen JJ, Virtanen KA, et al. Increased insulin-stimulated glucose uptake in both leg and arm muscles after sprint interval and moderate-intensity training in subjects with type 2 diabetes or prediabetes. Scand J Med Sci Sports. 2018 Jan;28(1):77-87. doi: 10.1111/sms.12875. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28295686.

112) Duvivier BM, Schaper NC, Hesselink MK, van Kan L, Stienen N, Winkens B, et al. Breaking sitting with light activities vs structured exercise: a randomised crossover study demonstrating benefits for glycaemic control and insulin sensitivity in type 2 diabetes. Diabetologia. 2017 Mar;60(3):490-8. doi: 10.1007/s00125-016-4161-7. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27904925; PMCID: PMC6518091.

113) Dixit S, Maiya A, Shastry BA. Effect of moderate-intensity aerobic exercise on glycosylated haemoglobin among elderly patients with type 2 diabetes & peripheral neuropathy. Indian J Med Res. 2017 Jan;145(1):129-132. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_699_14. PMID: 28574026; PMCID: PMC5460559.

114) Al-Mhanna SB, Poon ET, Franklin BA, Tarnopolsky MA, Hawley JA, Jakicic JM, et al. Comparative effectiveness of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on cardiometabolic health in patients with diabesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetol Metab Syndr. 2025 Aug 13;17(1):331. doi: 10.1186/s13098-025-01909-z. PMID: 40804647; PMCID: PMC12344893.

115) Martarelli D, Cocchioni M, Scuri S, Pompei P. Diaphragmatic breathing reduces postprandial oxidative stress. J Altern Complement Med. 2011 Jul;17(7):623-8. doi: 10.1089/acm.2010.0666. Epub 2011 Jun 20. PMID: 21688985.

116) Calcaterra V, Vandoni M, Debarbieri G, Larizza D, Albertini R, Arpesella M, et al. Deep breathing improves blunted baroreflex sensitivity in obese children and adolescents with insulin resistance. Int J Cardiol. 2013 Sep 30;168(2):1614-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.024. Epub 2013 Feb 14. PMID: 23415173.

117) Van Diest I, Verstappen K, Aubert AE, Widjaja D, Vansteenwegen D, Vlemincx E. Inhalation/Exhalation ratio modulates the effect of slow breathing on heart rate variability and relaxation. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2014 Dec;39(3-4):171-80. doi: 10.1007/s10484-014-9253-x. PMID: 25156003.

118) Silva Mdos S, Martins AC, Cipriano G Jr, Ramos LR, Lopes GS. Inspiratory training increases insulin sensitivity in elderly patients. Geriatr Gerontol Int. 2012 Apr;12(2):345-51. doi: 10.1111/j.1447-0594.2011.00755.x. Epub 2011 Oct 6. PMID: 21973074.

119) Hegde SV, Adhikari P, Subbalakshmi NK, Nandini M, Rao GM, D'Souza V. Diaphragmatic breathing exercise as a therapeutic intervention for control of oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. Complement Ther Clin Pract. 2012 Aug;18(3):151-3. doi: 10.1016/j.ctcp.2012.04.002. Epub 2012 Jun 28. PMID: 22789789.

120) Chaiopanont S. Hypoglycemic effect of sitting breathing meditation exercise on type 2 diabetes at Wat Khae Nok Primary Health Center in Nonthaburi province. J Med Assoc Thai. 2008 Jan;91(1):93-8. PMID: 18386551.

121) Sinha SS, Jain AK, Tyagi S, Gupta SK, Mahajan AS. Effect of 6 Months of Meditation on Blood Sugar, Glycosylated Hemoglobin, and Insulin Levels in Patients of Coronary Artery Disease. Int J Yoga. 2018 May-Aug;11(2):122-8. doi: 10.4103/ijoy.IJOY_30_17. PMID: 29755221; PMCID: PMC5934947.

122) Chen S, Deng S, Liu Y, Yin T. Effects of Yoga on Blood Glucose and Lipid Profile of Type 2 Diabetes Patients Without Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Sports Act Living. 2022 Jun 23;4:900815. doi: 10.3389/fspor.2022.900815. PMID: 35813055; PMCID: PMC9259958.

123) Obaya HE, Abdeen HA, Salem AA, Shehata MA, Aldhahi MI, Muka T, et al. Effect of aerobic exercise, slow deep breathing and mindfulness meditation on cortisol and glucose levels in women

with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Front Physiol. 2023 Jul 13;14:1186546. doi: 10.3389/fphys.2023.1186546. PMID: 37520826; PMCID: PMC10373883.

124) Sokal K, Sokal P. Earthing the human body influences physiologic processes. J Altern Complement Med. 2011 Apr;17(4):301-8. doi: 10.1089/acm.2010.0687. Epub 2011 Apr 6. PMID: 21469913; PMCID: PMC3154031.

125) Ghaly M, Teplitz D. The biologic effects of grounding the human body during sleep as measured by cortisol levels and subjective reporting of sleep, pain, and stress. J Altern Complement Med. 2004 Oct;10(5):767-76. doi: 10.1089/acm.2004.10.767. PMID: 15650465.

126) Chevalier, G. and Sinatra, S.T. (2011) Emotional Stress, Heart Rate Variability, Grounding and Improved Autonomic Tone: Clinical Applications. Integrative Medicine: A Clinician's Journal, 10, 16-21. http://imjournal.com/pdfarticles/IMCJ10_3_p16_24chevalier.pdf

127) Soma P, Bester J, Nadasen CC. Earthing as a Non-Pharmacological Intervention in Type 2 Diabetes: Implications for Red Blood Cell Physiology and Vascular Health. Preprints 2025, 2025100126. DOI: 10.20944/preprints202510.0126.v1

128) Estiningtyas, E., Novitayanti, E. ., Proborini, C. A. ., Cahyaningtyas, A. Y. ., & Muflikhun, M. A. . (2024). Earthing Method as a Lifestyle Medicine to Accelerate the Healing of Chronic Diabetic Wounds. Journal of Health Science and Prevention, 8(1):1–8. DOI: https://doi.org/10.29080/jhsp.v8i1.1145

129) Starfield B. Is US health really the best in the world? JAMA. 2000 Jul 26;284(4):483-5. doi: 10.1001/jama.284.4.483. PMID: 10904513.

130) Makary MA, Daniel M. Medical error-the third leading cause of death in the US. BMJ. 2016 May 3;353:i2139. doi: 10.1136/bmj.i2139. PMID: 27143499

131) Heurtebize MA, Faillie JL. Drug-induced hyperglycemia and diabetes. Therapie. 2024 Mar-Apr;79(2):221-238. doi: 10.1016/j.therap.2023.09.010. Epub 2023 Oct 31. PMID: 37985310.

132) Laakso M, Fernandes Silva L. Statins and risk of type 2 diabetes: mechanism and clinical implications. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Sep 19;14:1239335. doi: 10.3389/fendo.2023.1239335. PMID: 37795366; PMCID: PMC10546337.

133) Yandrapalli S, Malik A, Guber K, Rochlani Y, Pemmasani G, Jasti M, et al. Statins and the potential for higher diabetes mellitus risk. Expert Rev Clin Pharmacol. 2019 Sep;12(9):825-830. doi: 10.1080/17512433.2019.1659133. Epub 2019 Aug 31. PMID: 31474169.

134) Engeda JC, Stackhouse A, White M, Rosamond WD, Lhachimi SK, Lund JL, et al. Evidence of heterogeneity in statin-associated type 2 diabetes mellitus risk: A meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. Diabetes Res Clin Pract. 2019 May;151:96-105. doi: 10.1016/j.diabres.2019.04.005. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30954511; PMCID: PMC6544490.

135) Chenchula S, Sharma P, Ghanta MK, Amerneni KC, Rajakarunakaran P, Saggurthi P, et al. Association and Mechanisms of Proton Pump Inhibitors Use with Type-2Diabetes Mellitus Incidence in Adults: A Systemic Review and Meta-Analysis. Curr Diabetes Rev. 2024;20(10):e120124225581. doi: 10.2174/0115733998254869231101095222. PMID: 38243950.

136) Ciardullo S, Rea F, Savaré L, Morabito G, Perseghin G, Corrao G. Prolonged Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Type 2 Diabetes: Results From a Large Population-Based Nested Case-Control Study. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Jun 16;107(7):e2671-e2679. doi: 10.1210/clinem/dgac231. PMID: 35428888; PMCID: PMC9202701.

137) Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. STEP 5 Study Group. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. Nat Med. 2022 Oct;28(10):2083-2091. doi: 10.1038/s41591-022-02026-4. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36216945; PMCID: PMC9556320.

138) Schoretsanitis G, Weiler S, Barbui C, Raschi E, Gastaldon C. Disproportionality Analysis From World Health Organization Data on Semaglutide, Liraglutide, and Suicidality. JAMA Netw Open. 2024 Aug 1;7(8):e2423385. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.23385. PMID: 39163046; PMCID: PMC11337067.

139) Iacobucci G. GLP-1 agonists: 82 deaths linked to adverse reactions, UK data show. BMJ. 2025 Feb 25;388:r390. doi: 10.1136/bmj.r390. PMID: 40000110.

140) Kornelius E, Huang JY, Lo SC, Huang CN, Yang YS. The risk of depression, anxiety, and suicidal behavior in patients with obesity on glucagon like peptide-1 receptor agonist therapy. Sci Rep. 2024 Oct 18;14(1):24433. doi: 10.1038/s41598-024-75965-2. PMID: 39424950; PMCID: PMC11489776.

141) Ryan DH, Lingvay I, Deanfield J, Kahn SE, Barros E, Burguera B, et al. Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. Nat Med. 2024 Jul;30(7):2049-2057. doi: 10.1038/s41591-024-02996-7. Epub 2024 May 13. PMID: 38740993; PMCID: PMC11271387.

142) Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hesse D, Jeppesen OK, et al; STEP TEENS Investigators. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. N Engl J Med. 2022 Dec 15;387(24):2245-2257. doi: 10.1056/NEJMoa2208601. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36322838; PMCID: PMC9997064.

143) Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 May;7(5):344-355. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30068-3. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30852132.

144) Taheri S, Zaghloul H, Chagoury O, Elhadad S, Ahmed SH, El Khatib N, et al. Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEM-I): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Jun;8(6):477-89. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30117-0. PMID: 32445735.