

Linee Guida per la terapia del diabete mellito di tipo 2

Edoardo Mannucci¹, Riccardo Candido², Lina delle Monache³, Marco Gallo⁴, Andrea Giaccari⁵, Maria Luisa Masini⁶Angela Mazzone⁷, Gerardo Medea⁸, Basilio Pintaudi⁹, Giovanni Targher¹⁰, Marina Trento¹¹, Giuseppe Turchetti¹², Valentina Lorenzoni¹², Matteo Monami¹; for Società Italiana di Diabetologia (SID) and Associazione Medici Diabetologi (AMD)

¹SODc Diabetologia e Malattie del Metabolismo; Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi e Università degli Studi di Firenze; ²Diabetologo; Centro diabetologico - Distretto 3, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste, Trieste; ³FAND, Milano, and FederDiabete Lazio, Roma; ⁴SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche AO SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; ⁵Centro per le Malattie Endocrine e Metaboliche e Team Diabete, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS ed Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁶Università degli Studi di Firenze; ⁷Attualmente in pensione, precedentemente UOC Diabetologia, Ospedale di San Martino, Genova; ⁸Società Italiana di Medicina Generale (SIMG); ⁹Unità di Diabetologia, Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano; ¹⁰U.O.C. di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; ¹¹Laboratorio di Pedagogia Clinica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino; ¹²Istituto di Management, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

SOMMARIO

275	LISTA DI ABBREVIAZIONI E ACRONIMI
276	GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA
277	POLICY PER LA GESTIONE DEL CONFLITTO DI INTERESSE
278	DICHIARAZIONE POTENZIALI CONFLITTI DI INTERESSE
279	FINANZIAMENTO DELLA LINEA GUIDA
279	SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI
279	1. Obiettivi terapeutici
280	2. Terapia nutrizionale
281	3. Esercizio fisico
281	4. Terapia educazionale
282	5. Terapia farmacologica
285	6. Monitoraggio glicemico
286	1. OBIETTIVI TERAPEUTICI
286	1.1. TERAPIE ASSOCIATE AD IPOGLICEMIA
286	VALUTAZIONE
289	1.2. TERAPIE NON ASSOCIATE AD IPOGLICEMIA
289	1.2.1. VALUTAZIONE PER OBIETTIVI DI HbA1c <53 mmol/mol (7%)
292	1.2.2. VALUTAZIONE PER OBIETTIVI DI HbA1c ≤48 mmol/mol (6,5%)
295	2. TERAPIA NUTRIZIONALE
295	2.1. TERAPIA NUTRIZIONALE STRUTTURATA
295	VALUTAZIONE
297	2.2. TIPOLOGIA DI TERAPIA NUTRIZIONALE PER IL DIABETE
297	VALUTAZIONE

300 3. ESERCIZIO FISICO

- 300 3.1. ESERCIZIO FISICO E DIABETE DI TIPO 2
- 300 VALUTAZIONE
- 302 3.2. DURATA DELL'ESERCIZIO FISICO AEROBIO
- 302 VALUTAZIONE
- 304 3.3. TIPOLOGIA DI ESERCIZIO FISICO
- 304 VALUTAZIONE

307 4. TERAPIA EDUCAZIONALE

- 307 4.1. TERAPIA EDUCAZIONALE STRUTTURATA
- 307 VALUTAZIONE
- 309 4.2. TERAPIA EDUCAZIONALE DI GRUPPO E INDIVIDUALE
- 309 VALUTAZIONE

312 5. TERAPIA FARMACOLOGICA

- 312 5.1. TERAPIE PER IL DIABETE IN ASSENZA DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI
- 312 VALUTAZIONE
- 314 5.2. TERAPIE PER IL DIABETE IN PRESENZA DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI CON O SENZA SCOMPENSO CARDIACO
- 316 VALUTAZIONE (relativa ad entrambi i quesiti)
- 318 5.4. TERAPIA CON INSULINA BASALE
- 318 VALUTAZIONE
- 320 5.5. TERAPIA CON INSULINA PRANDIALE
- 320 VALUTAZIONE
- 322 5.6. TERAPIA INSULINICA CON MICROINFUSORI
- 323 VALUTAZIONE

325 6. MONITORAGGIO GLICEMICO

- 325 6.1. MONITORAGGIO GLICEMICO STRUTTURATO
- 325 VALUTAZIONE
- 326 6.2. MONITORAGGIO GLICEMICO IN CONTINUO
- 327 VALUTAZIONE

329 Bibliografia essenziale**LISTA DI ABBREVIAZIONI E ACRONIMI**

LG: Linea Guida

PICO: P: problema/paziente/popolazione; I: intervento; C: confronto/controllo; O: outcome

ISS: Istituto Superiore di Sanità

AMSTAR: A MeASurement Tool to Assess systematic Reviews

CDI: Conflitto Di Interesse

MACE: Eventi Avversi Cardiovascolari Maggiori

OR: Odds Ratio

RR: Rischio Relativo

IMC: Indice di Massa Corporea

DM: Differenza Media (pesata)

QALY: Quality Adjusted Life Years (anni di vita aggiustati per qualità)

min: minuti

ICUR: incremental cost-utility ratio

ICER: incremental cost-effectiveness ratio

SoC: Standard of Care

GLP-1 RA: Agonisti recettoriali del Glucagon-Like Peptide-1

SGLT-2i: Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio-2

DPP-4i: Inibitori della DiPeptidyl Peptidase-4

SU: Sulfaniluree

BMI: Body Mass Index

CCS: Charlson Comorbidity Score

WTP: willingness to pay

GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

COORDINATORE

Edoardo Mannucci

SODc Diabetologia e Malattie del Metabolismo; Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi e Università degli Studi di Firenze, Firenze; Italia.

MEMBRI DEL PANEL

Riccardo Candido	Diabetologo; Centro diabetologico - Distretto 3, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste, Trieste.
Lina Delle Monache	Consigliere Nazionale FAND, Milano; Italia. Presidente FederDiabete Lazio, Referente Associazioni di Pazienti del <i>Patient Advocacy Lab</i> di ALTEMS Università Cattolica del Sacro Cuore, Coordinatore del Gruppo di Partecipazione della Regione Lazio “Diabete, Malattie Metaboliche ed Endocrinologiche” e membro della Cabina di Regia della Cronicità della Regione Lazio, Roma.
Marco Gallo	Diabetologo; SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche AO SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria.
Andrea Giaccari	Diabetologo; Centro per le Malattie Endocrine e Metaboliche e Team Diabete, Fondazione Polliclinico Universitario A. Gemelli IRCCS ed Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.
Maria Luisa Masini	Dietista; Università degli Studi di Firenze, Firenze.
Angela Mazzone	Infermiera collocata a riposo; in precedenza, UOC Diabetologia, Genova.
Gerardo Medea	Medico di medicina generale; Società Italiana di Medicina Generale (SIMG).
Basilio Pintaudi	Diabetologo; Unità di Diabetologia, Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano.
Giovanni Targher	Diabetologo; U.O.C. di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona.
Marina Trento	Pedagogista; Laboratorio di Pedagogia Clinica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, Torino.
Giuseppe Turchetti	Farmacoeconomista; Istituto di Management, Scuola Superiore Sant’Anna, Pisa.

EVIDENCE REVIEW TEAM

Matteo Monami	Diabetologo; SODc Diabetologia e Malattie del Metabolismo; Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi e Università degli Studi di Firenze, Firenze.
Valentina Lorenzoni	Farmacoeconomista; Istituto di Management, Scuola Superiore Sant’Anna, Pisa.

REVISORI ESTERNI

Gian Paolo Fadini	Dipartimento di Medicina, Università di Padova, Padova; Italia.
-------------------	---

Gianluca Perseghin	Diabetologo; UO di Medicina Metabolica Policlinico di Monza, Università degli Studi di Milano Bicocca.
Antonio Nicolucci	Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology - CORESEARCH, Pescara, Italia.

POLICY PER LA GESTIONE DEL CONFLITTO DI INTERESSE

La valutazione degli interessi dei membri dei gruppi di lavoro della LG “La terapia del diabete mellito di tipo 2” è finalizzata alla determinazione dei casi di conflitto di interesse per ciascun PICO e delle misure da intraprendere per la loro gestione nel corso dello sviluppo della LG. Questa valutazione si basa sulla policy per la gestione del conflitto di interessi nello sviluppo delle Linee Guida dell’ISS descritta nel Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica.

Ogni singolo interesse viene valutato in base alla sua natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all’argomento della LG e di valore finanziario, periodo e durata. La valutazione tiene conto delle seguenti informazioni utili a determinare la misura in cui ci si potrebbe ragionevolmente attendere che l’interesse influenzi il giudizio dell’esperto:

- tipologia dell’interesse
- rilevanza in termini di specificità rispetto all’argomento della LG
- periodo e durata
- posizione dell’esperto nell’organizzazione e/o nell’attività in questione nel caso di interesse istituzionale.

Riguardo la tipologia di interesse, si distingue fra:

1. interessi economici: le relazioni finanziarie con organizzazioni che investono direttamente in prodotti o servizi rilevanti per l’argomento trattato. Ci si riferisce a qualunque valore monetario riferito al pagamento diretto per servizi, partecipazioni azionarie, *stock options* o altre quote di partecipazione, proprietà sui diritti intellettuali (patenti, copyright royalties). All’interno di questa tipologia, si distingue fra:
 - a. interesse economico personale, cioè riferito a opportunità di guadagno economico per sé
 - b. interesse economico familiare, cioè riferito a opportunità di guadagno economico per i propri familiari
 - c. interesse economico istituzionale, cioè riferito a un pagamento o altro beneficio ricevuto non personalmente dal soggetto ma dal dipartimento o struttura in cui esso opera e/o ha responsabilità gestionali.
2. interessi economici indiretti (o interessi intellettuali): si riferiscono ad avanzamenti di carriera, prestigio sociale e convinzioni personali.

Sia gli interessi economici sia gli interessi intellettuali possono essere:

- a. specifici: direttamente associati all’argomento oggetto della LG
- b. non-specifici: non direttamente associati all’argomento oggetto della LG.

Sulla base della valutazione, a ogni interesse è stato assegnato uno dei tre livelli di potenziale conflitto:

- Livello 1: minimo o insignificante
- Livello 2: potenzialmente rilevante
- Livello 3: rilevante.

Ad ognuno dei tre livelli di conflitto, corrispondono delle misure da intraprendere per la loro gestione.

Per il livello 1 le possibilità sono: a) Nessuna misura (piena partecipazione ai lavori).

Per il livello 2 le possibilità sono: b) piena partecipazione ai lavori con *disclosure* pubblica dell’interesse nel documento finale della LG o sul sito in seguito alla pubblicazione della raccomandazione cui l’interesse si riferisce; c) esclusione parziale dai lavori (dalla parte di riunione o lavoro attinente l’interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale).

Per il livello 3 le possibilità sono: c) esclusione parziale dai lavori (dalla parte di riunione o lavoro attinente l’interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); d) esclusione totale.

L’interesse è considerato minimo o insignificante (livello 1) se è improbabile che influenzi il giudizio del soggetto. In questo caso, non è necessario intraprendere alcuna azione.

Nel caso del livello 2 (interesse potenzialmente rilevante), si indica l'applicazione di una delle seguenti misure per la gestione del conflitto:

- piena partecipazione ai lavori con *disclosure* pubblica dell'interesse nel documento finale della LC o sul sito in seguito alla pubblicazione della raccomandazione cui l'interesse si riferisce. Si applica per gli interessi considerati relativamente minori.
- esclusione parziale dai lavori, come per esempio esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente l'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale. È utilizzata per permettere ai membri del Panel di accedere alle conoscenze o opinioni degli esperti più qualificati, avendo però presente i loro bias potenziali.

Nel caso del livello 3 (interesse rilevante), si indica l'applicazione di una delle seguenti misure per la gestione del conflitto:

- esclusione parziale dai lavori, come per esempio esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente l'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale.
- esclusione totale, cioè la limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo. Si applica quando la natura dell'interesse è troppo significativa rispetto agli obiettivi generali o laddove limitare il coinvolgimento dell'esperto ad una parte dei lavori non avrebbe senso. Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante (livello 2 e 3), per decidere la misura da intraprendere è stato considerato il contributo, i compiti e le funzioni dell'esperto nel Panel rispetto alla disponibilità di esperti alternativi con le competenze richieste, ed è stata commisurata la natura, il tipo e la portata dell'interesse (cioè la misura in cui ci si può ragionevolmente attendere che l'interesse influenzi il giudizio dell'esperto), all'adeguatezza delle azioni e opzioni disponibili per garantire l'indipendenza e l'integrità del processo decisionale. Nei casi in cui l'interesse valutato sia di livello 3 è necessario indicare la motivazione per l'inclusione del membro con CDI rilevante nel Panel.

DICHIARAZIONE POTENZIALI CONFLITTI DI INTERESSE

Tutti i membri del panel e i membri dell'evidence review team hanno compilato il modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse sviluppato dal CNEC (Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle prove). Tutti i conflitti di interesse rilevati sono stati discussi collegialmente al fine di valutare il livello di conflitto che è stato, all'unanimità, giudicato di livello 1 per tutti i componenti del panel e dell'evidence review team; pertanto, tutti i membri hanno partecipato a tutte le fasi del processo di costruzione delle presenti linee guida.

Di seguito la sintesi delle dichiarazioni dei singoli membri (versione estesa in appendice).

MEMBRI DEL PANEL

Edoardo Mannucci	ha ricevuto compensi per formazione interna da Mundipharma; per attività formative o congressuali da Abbott, Eli Lilly e Novo Nordisk.
Riccardo Candido	ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board da Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, Menarini e Roche; per attività formative o congressuali da Abbott, Eli Lilly, Mundipharma, Novo Nordisk, Sanofi.
Lina Delle Monache	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.
Marco Gallo	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.
Andrea Giaccari	ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board/formazione interna da Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, Mundipharma, Novo Nordisk e Sanofi; la struttura di appartenenza ha ricevuto finanziamenti per ricerca da Amgen e AstraZeneca.
Maria Luisa Masini	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.
Angela Mazzone	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

Gerardo Medea	ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board/formazione interna da AstraZeneca e Grunenthal.
Basilio Pintaudi	ha ricevuto compensi per consulenze, attività formative o congressuali da Eli Lilly e Novo Nordisk.
Giovanni Targher	ha ricevuto compensi per partecipazione ad advisory board da Novartis.
Marina Trento	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.
Giuseppe Turchetti	ha ricevuto compensi per attività formative o congressuali da Eli Lilly; la struttura di appartenenza ha ricevuto finanziamenti per ricerca da Merck.

EVIDENCE REVIEW TEAM

Matteo Monami ha ricevuto un pagamento da Sanofi per una relazione invitata a congresso.
Valentina Lorenzoni non ha nessun conflitto di interesse rilevante.

REVISORI ESTERNI

Gian Paolo Fadini	ha ricevuto compensi per ricerca da Mundipharma; per consulenze/partecipazione ad advisory board da Abbott, Boehringer, Novo Nordisk, Lilly; per partecipazione a congressi da Abbott, Novo Nordisk, Sanofi, Boehringer e AstraZeneca.
Gianluca Perseghin	ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, Novo Nordisk, PicDare.
Antonio Nicolucci	ha ricevuto finanziamenti per ricerca da Sanofi e Novo Nordisk.

FINANZIAMENTO DELLA LINEA GUIDA

Non è stato erogato alcun finanziamento per lo sviluppo di questa linea guida. Le spese di viaggio per gli incontri in presenza del Panel sono state sostenute dalla Società Italiana di Diabetologia e dall'Associazione Medici Diabetologi. I membri del Panel e dell'Evidence Review Team non hanno ricevuto alcun compenso per il lavoro svolto nell'elaborazione della Linea Guida.

Per la metodologia di sviluppo della presente LG si rimanda alla pubblicazione sul sito dell'ISS¹.

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

1. OBIETTIVI TERAPEUTICI

1.1. Si raccomanda un target di HbA1c tra 49 mmol/mol (6.6%) e 58 mmol/mol (7.5%) in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci associati ad ipoglicemia.

Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: bassa.

Giustificazione

Numerose evidenze provenienti da trial clinici randomizzati mostrano come un più accurato controllo glicemico sia efficace nel ridurre le complicanze croniche del diabete di tipo 2, suggerendo il raggiungimento ed il mantenimento di valori di l'HbA1c inferiori a 58 mmol/mol (7.5%). In particolare, vi è una riduzione significativa del rischio di ictus non fatale con un profilo favorevole per quanto riguarda considerazioni farmacoeconomiche.

Target di HbA1c più stringenti (inferiori a 48 mmol/mol o 6.5%), pur riducendo il rischio di complicanze microvascolari (non di quelle macrovascolari o della mortalità) hanno, invece, un rapporto rischio-beneficio sfavorevole a causa del

maggiore rischio di ipoglicemie severe; pertanto il raggiungimento di target più ambiziosi non sembra raccomandabile nei pazienti trattati con farmaci in grado di indurre ipoglicemia.

1.2.1. Si raccomanda un target di HbA1c inferiore 53 mmol/mol (7%) in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci non associati ad ipoglicemia.

Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: bassa.

Giustificazione

Numerose evidenze provenienti da trial clinici randomizzati mostrano come un più accurato controllo glicemico sia efficace nel ridurre le complicanze croniche del diabete di tipo 2, suggerendo il raggiungimento ed il mantenimento di valori di l'HbA1c inferiori a 53 mmol/mol (7%). In particolare, vi è una riduzione significativa del rischio di complicanze macrovascolari con un rapporto costo/beneficio variabile per quanto riguarda gli aspetti farmacoeconomici.

1.2.2. Si suggerisce un target di HbA1c inferiore o uguale a 48 mmol/mol (6.5%) in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci non associati ad ipoglicemia.

Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: molto bassa.

Giustificazione

La mancanza di dati sugli effetti del raggiungimento e mantenimento di livelli di HbA1c più stringenti non permettono di supportare una raccomandazione a favore di target di HbA1c inferiori o uguali 48 mmol/mol (6.5%). Tuttavia, visto le evidenze indirette derivanti da trial con target di HbA1c al di sotto di 48 mmol/mol (6.5%) effettuati con farmaci associati ad ipoglicemia, è possibile che raggiungere un controllo glicemico più ambizioso possa essere più efficace sulla riduzione del rischio di complicanze microvascolari. Studi di farmacoeconomia sembrano suggerire un minore utilizzo di risorse da parte dei sistemi sanitari nei pazienti con livelli di HbA1c più bassi, con meno ospedalizzazioni per complicanze croniche del diabete, quando ottenuti con farmaci non associati ad ipoglicemia.

2. TERAPIA NUTRIZIONALE

2.1. Si suggerisce una terapia nutrizionale strutturata per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: bassa.

Giustificazione

Ci sono pochi trial, di scarsa qualità e con numero esiguo di pazienti che mostrano piccoli, ma significativi, miglioramenti del controllo glicemico e del peso corporeo con la terapia nutrizionale strutturata (valutazione, diagnosi, intervento, monitoraggio nutrizionali), rispetto ai soli consigli nutrizionali.

La bassa qualità delle prove e la presenza di problemi metodologici degli studi inclusi limitano la forza della presente raccomandazione.

Le risorse economiche necessarie per l'implementazione di questa raccomandazione sono trascurabili, se non si considera il tempo necessario per organizzare e portare avanti una terapia nutrizionale ben strutturata ed efficace.

2.2. Si suggerisce una terapia nutrizionale bilanciata (dieta Mediterranea), piuttosto che a basso contenuto di carboidrati, per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: bassa.

Giustificazione

Esistono pochi studi di bassa qualità e con pochi pazienti inclusi, che hanno mostrato piccoli, ma significativi, effetti benefici delle terapie nutrizionali bilanciate sul controllo glicemico, rispetto alle diete a basso contenuto di carboidrati.

La bassa qualità delle prove e la presenza di problemi metodologici degli studi inclusi limitano la forza della presente raccomandazione.

Le risorse economiche necessarie per l'implementazione di questa raccomandazione sono trascurabili. Non sono stati identificati studi specifici di natura economia che soddisfino i criteri di ricerca.

3. ESERCIZIO FISICO

3.1. Si suggerisce l'esercizio fisico regolare nella terapia del diabete di tipo 2.

Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: moderata.

Giustificazione

Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, l'esercizio fisico determina una piccola ma significativa riduzione di HbA1c e massa grassa, senza alcun effetto sfavorevole e costi aggiuntivi. La qualità delle evidenze disponibili è sufficiente per formulare una raccomandazione, ma l'esiguità dei campioni studiati e alcuni limiti metodologici degli studi ne riducono la forza.

3.2. Non si esprime nessuna preferenza tra la prescrizione di esercizio fisico aerobio minore o maggiore di 150 minuti settimanali, nella terapia del diabete di tipo 2.

Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: bassa.

Giustificazione

Non ci sono trial che confrontino programmi di esercizio fisico con differenti obiettivi minimi settimanali di durata. Le evidenze disponibili, derivanti da dati indiretti di trial clinici, che confrontavano diverse soglie settimanali di esercizio fisico aerobico con gruppi ai quali non era stato prescritto alcun tipo di attività, non sono sufficienti per stilare una raccomandazione. La qualità delle evidenze disponibili è inoltre scadente a causa di numerosi limiti metodologici degli studi e di possibili bias di pubblicazione.

3.3. Si suggerisce la prescrizione di esercizio fisico combinato (aerobio e di resistenza), rispetto al solo esercizio fisico aerobio, nella terapia del diabete di tipo 2.

Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: bassa.

Giustificazione

La preferenza per programmi di esercizio fisico combinato (aerobio/resistenza) è basata sull'evidenza di una maggiore riduzione dei livelli di HbA1c osservata nei trial disponibili in letteratura. Tuttavia, la minima differenza tra i due gruppi in termini di HbA1c a fine studio, l'esigua casistica arruolata e alcuni limiti metodologici degli studi inclusi limitano la forza di questa raccomandazione. Le risorse economiche necessarie sono trascurabili.

4. TERAPIA EDUCAZIONALE

4.1. Si suggerisce una terapia educazionale strutturata per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: molto bassa.

Giustificazione

Ci sono pochi trial, di scarsa qualità e con un numero esiguo di pazienti che mostrano piccoli, ma significativi, miglioramenti del controllo glicemico, peso corporeo e qualità della vita con la terapia educazionale strutturata, rispetto ai soli consigli educazionali. La bassa qualità delle prove e la presenza di problemi metodologici degli studi inclusi limitano la forza della presente raccomandazione. Le risorse economiche necessarie per l'implementazione di questa raccomandazione sono trascurabili.

4.2. Si suggerisce una terapia educazionale di gruppo, piuttosto che individuale, per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: molto bassa.

Giustificazione

Esistono pochi studi di bassa qualità e con pochi pazienti inclusi, che hanno mostrato piccoli, ma significativi, effetti benefici sulla qualità della vita. Inoltre, la terapia di gruppo potrebbe generare minori costi di quella individuale. La mancanza di effetti significativi sulla HbA1c, la bassa qualità delle prove e la presenza di problemi metodologici degli studi inclusi limitano la forza della presente raccomandazione.

5. TERAPIA FARMACOLOGICA

5.1. Si raccomanda l'uso di metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressi eventi cardiovascolari; SGLT-2i e i GLP-1 RA sono raccomandati come farmaci di seconda scelta. Pioglitazone, DPP-4i, acarbose ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di terza scelta.

Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: moderata.



Le associazioni tra più farmaci devono essere prescritte secondo le indicazioni delle rispettive schede tecniche.

Giustificazione

Molti studi clinici randomizzati sostengono l'uso di metformina, SGLT-2i o GLP-1 RA come farmaci preferenziali nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2, per la loro efficacia nella riduzione della HbA1c, il basso rischio di ipoglicemia e la riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori e della mortalità. Inoltre, GLP-1 RA e SGLT-2i hanno

effetti favorevoli sul peso corporeo. Gli insulino-secretagoghi (sulfaniluree e repaglinide) hanno minore efficacia a lungo termine, con rischio di ipoglicemia e mortalità maggiori delle altre classi e pertanto non dovrebbero essere più considerati nel trattamento del paziente con diabete di tipo 2. La qualità delle evidenze è moderata. Gli studi di farma-coeconomia, numerosi e di buona qualità, mostrano che la metformina ha costi di acquisizione inferiori rispetto ad altre classi di farmaci che hanno effetti clinicamente simili.

5.2.1. Si raccomanda l'uso di metformina, SGLT-2i e GLP-1 RA come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 con pregressi eventi cardiovascolari e senza scompenso cardiaco. Pioglitazone, DPP-4i, acarbose ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di seconda scelta.

Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: moderata.



Le associazioni tra più farmaci devono essere prescritte secondo le indicazioni delle rispettive schede tecniche.

Giustificazione

Numerosi studi clinici randomizzati supportano l'uso della metformina, SGLT-2i o GLP-1 RA come farmaci di prima scelta nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2 a causa della loro efficacia in termini di riduzione della HbA1c senza causare ipoglicemia e con effetti benefici sugli eventi cardiovascolari maggiori e mortalità da tutte le cause. In particolare, gli SGLT-2i hanno anche, rispetto a metformina e GLP-1 RA, effetti favorevoli sul rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Inoltre, GLP-1 RA e SGLT-2i hanno effetti favorevoli sul peso corporeo. Gli insulino-secretagoghi hanno invece una minore efficacia a lungo termine con rischi ipoglicemici elevati e maggiori tassi di mortalità e pertanto non dovrebbero più essere considerati nel trattamento del paziente di tipo 2. La qualità delle evidenze è moderata. Gli studi di farma-coeconomia, numerosi e di buona qualità, mostrano che la metformina ha costi di acquisizione inferiori rispetto ad altre classi di farmaci; inoltre, metformina e SGLT-2i, ed in minor misura i GLP-1 RA, hanno un buon rapporto costo-efficacia.

5.2.2. Si raccomanda l'uso di SGLT-2i come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine di pazienti con diabete di tipo 2 con scompenso cardiaco. I GLP-1 RA e metformina dovrebbero essere considerati come farmaci di seconda scelta, mentre DPP-4i, acarbose ed insulina come farmaci di terza scelta.

Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: moderata.



Le associazioni tra più farmaci devono essere prescritte secondo le indicazioni delle rispettive schede tecniche.

* La metformina è controindicata in classe III e IV NYHA; ** Saxagliptin è associato ad un aumento di ricoveri per scompenso cardiaco

Giustificazione

Numerosi studi clinici randomizzati supportano l'uso della metformina, SGLT-2i o GLP-1 RA come farmaci di prima scelta nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2 a causa della loro efficacia in termini di riduzione della HbA1c senza causare ipoglicemia e con effetti benefici sugli eventi cardiovascolari maggiori e mortalità da tutte le cause. In particolare, gli SGLT-2i hanno anche, rispetto a metformina e GLP-1 RA, effetti favorevoli sui pazienti con scompenso cardiaco. Inoltre, GLP-1 RA e SGLT-2i hanno effetti favorevoli sul peso corporeo. Gli insulino-secretagoghi hanno invece una minore efficacia a lungo termine con rischi ipoglicemici elevati e maggiori tassi di mortalità e pertanto non dovrebbero più essere considerati nel trattamento del paziente di tipo 2. La qualità delle evidenze è moderata. Gli studi di farmacoeconomia, numerosi e di buona qualità, mostrano che la metformina ha costi di acquisizione inferiori rispetto ad altre classi di farmaci; inoltre, metformina e SGLT-2i, ed in minor misura i GLP-1 RA, hanno un buon rapporto costo-efficacia.

5.3. Si raccomanda l'uso degli analoghi lenti dell'insulina, rispetto all'insulina NPH, per tutti i pazienti con diabete di tipo 2 che necessitano di insulina basale.

Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: molto bassa.

Giustificazione

Vi sono numerose evidenze provenienti da trial clinici che mostrano come l'uso degli analoghi lenti dell'insulina, rispetto a NPH, si associa ad un rischio minore di ipoglicemie totali e notturne e ad una tendenziale riduzione degli eventi ipoglicemici severi. Inoltre, nonostante il disegno dei trial clinici inclusi nella valutazione sia nella maggior parte dei casi "treat-to-target", si è osservato un modesto, ma significativo, effetto positivo anche su HbA1c e glicemie a digiuno a favore degli analoghi lenti dell'insulina (detemir e glargine U100). Non vi sono trial di confronto tra le nuove formulazioni di analoghi lenti dell'insulina con NPH; tuttavia, confronti diretti tra degludec e glargine U300 con glargine U100 mostrano simili effetti su ipoglicemia e HbA1c ed effetti migliori su glicemia a digiuno per degludec. Per tali motivi, la raccomandazione ad usare gli analoghi lenti dell'insulina, rispetto a NPH, può essere estesa a tutte le formulazioni esistenti in commercio. La qualità delle evidenze è molto bassa, in particolare per il disegno in aperto della maggior parte degli studi inclusi e per la presenza di elevata eterogeneità per la maggior parte degli *outcome* critici. Gli studi di farmacoeconomia mostrano che le nuove formulazioni hanno costi diretti maggiori; tuttavia, il rapporto costo-efficacia è generalmente favorevole per QALY guadagnati e per gli effetti positivi su rischio ipoglicemico e controllo glicemico. La disponibilità di biosimilari con costi diretti ridotti può ulteriormente migliorare il rapporto costo-efficacia.

5.4. Si suggerisce l'uso degli analoghi rapidi dell'insulina, rispetto all'insulina regolare umana, per tutti i pazienti con diabete di tipo 2 che necessitano di insulina prandiale.

Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: molto bassa.

Giustificazione

Alcune evidenze suggeriscono un possibile miglioramento della qualità della vita con l'uso degli analoghi rapidi dell'insulina. La qualità delle evidenze è molto bassa per la maggior parte degli *outcome* critici, in particolare per il disegno in aperto della maggior parte degli studi inclusi, la presenza di elevata eterogeneità e la scarsa numerosità di pazienti arruolati. Il rapporto costo-efficacia potrebbe essere favorevole agli analoghi rapidi, visti i piccoli effetti sul rischio ipoglicemico ed il miglioramento possibile della qualità della vita.

5.5. L'utilizzo routinario del microinfusore di insulina nei pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati non è raccomandato.

Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: molto bassa.

Giustificazione

Non ci sono evidenze di reali vantaggi derivanti dall'uso del microinfusore nei pazienti con diabete di tipo 2 rispetto alla terapia multi-iniettiva. Inoltre i costi per tale terapia sono molto elevati. La qualità delle evidenze è molto bassa per la maggior parte degli *outcome* critici, in particolare per il disegno in aperto della maggior parte degli studi inclusi, la presenza di elevata eterogeneità e la scarsa numerosità di pazienti arruolati. Non ci sono studi specifici di natura economica.

6. MONITORAGGIO GLICEMICO

6.1. Si suggerisce un monitoraggio glicemico strutturato (con uno schema predefinito di glicemie capillari da eseguire) per i soggetti con diabete mellito di tipo 2.

Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: molto bassa.

Giustificazione

Ci sono pochi trial, di scarsa qualità e con numero esiguo di pazienti che mostrano piccoli, ma significativi, miglioramenti del controllo glicemico con il monitoraggio glicemico strutturato, rispetto ad uno non strutturato. La bassa qualità delle prove e la presenza di problemi metodologici degli studi inclusi limitano la forza della presente raccomandazione. Le risorse economiche necessarie per l'implementazione di questa raccomandazione sono trascurabili.

6.2. Non si suggerisce un monitoraggio glicemico in continuo (monitoraggio continuo o a scansione), al posto del controllo glicemico capillare, per la misurazione della glicemia nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 in trattamento insulinico basal-bolus.

Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: molto bassa.

Giustificazione

Ci sono pochi studi e di bassa qualità che suggeriscono un piccolo miglioramento dei valori di HbA1c con il monitoraggio continuo della glicemia, senza aumento del rischio ipoglicemico; tuttavia è possibile che il monitoraggio in continuo della glicemia possa in alcuni pazienti peggiorare la qualità della vita. La costo-efficacia del monitoraggio continuo della glicemia dipende dal sistema utilizzato e dal contesto economico e deve essere ulteriormente verificata.

1. OBIETTIVI TERAPEUTICI

1.1. TERAPIE ASSOCIATE AD IPOGLICEMIA

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra differenti soglie di HbA1c nella prevenzione delle complica- canze micro e macrovascolari in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci associati ad ipoglicemia.

Quesito:

Quale è l'obiettivo di emoglobina glicata nei pazienti con diabete di tipo 2 che fanno terapie associate ad ipoglicemia (insulina, sulfaniluree, glinidi)?

Critici: Complicanze microvascolari (9)

Mortalità (8)

Ipoglicemie severe (8)

Complicanze macrovascolari (7)

Non critici: Controllo dei sintomi (2)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Controllo intensivo della glicemia
Confronto	Controllo standard della glicemia
Outcome critici	Complicanze microvascolari; Mortalità; Ipoglicemie severe; Complicanze macrovascolari (MACE).
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
Il problema è una priorità?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	<p>La riduzione dei livelli di HbA1c nei pazienti con diabete di tipo 2 è associata ad un rischio più basso di complicanze macro e microvascolari e mortalità^{2,3}. Tuttavia, i risultati ottenuti possono variare molto a seconda delle strategie terapeutiche adottate, in particolare se vengono utilizzati farmaci associati o meno a rischio ipoglicemico²⁻⁶.</p>	
Effetti favorevoli		
Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?		

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Grandi	<p>Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c $\leq 58 \text{ mmol/mol (7.5\%):}$ Riduzione di: MACE (-8%), complicanze renali (-27%) e oculari (-23%).</p> <p>Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c $\leq 48 \text{ mmol/mol (6.5\%):}$ Nessun effetto su: MACE, infarto ed ictus non fatale, mortalità da tutte le cause e cardiovascolare. Riduzione significativa delle complicanze renali (-24%) ed oculari (-22%).</p>	<p>Effetto della intensificazione del trattamento indipendentemente dalla strategia terapeutica adottata (ovvero sia farmaci che inducono e non inducono ipoglicemia): Nessun effetto su complicanze oculari, morte da tutte le cause e da cause cardiovascolari. Riduzione di: MACE (-11%), infarto non fatale (-10%), ictus non fatale (-11%) e complicanze renali (-24%)</p> <p>Effetto della intensificazione del trattamento con farmaci che inducono ipoglicemia (indipendentemente dai target di HbA1c): Nessun effetto su morte da cause cardiovascolari. Riduzione di: MACE (-8%), complicanze renali (-27%) e oculari (-23%). Nessuna evidenza di eterogeneità tra sottogruppi. Nessun trial ha arruolato pazienti con età >75 anni I benefici ottenuti sono evidenti solo dopo almeno due anni di trattamento.</p>

Effetti sfavorevoli	Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?	
Grandi	<p>Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c $\leq 58 \text{ mmol/mol (7.5\%):}$ (indipendentemente dai target di HbA1c): Ipoglicemia severa: OR: 2.72 [1.79, 4.13]</p> <p>Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c $\leq 48 \text{ mmol/mol (6.5\%):}$ Aumentato rischio di ipoglicemie severe: OR: 2.62 [1.39, 4.97]</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p> <p>Effetto della intensificazione del trattamento indipendentemente dalla strategia terapeutica adottata (ovvero sia farmaci che inducono e non inducono ipoglicemia): Ipoglicemia severa: OR: 1.84 [1.20, 2.82]</p> <p>Effetto della intensificazione del trattamento con farmaci che inducono ipoglicemia (indipendentemente dai target di HbA1c): Ipoglicemia severa: OR: 2.72 [1.79, 4.13]</p> <p>Ipoglicemia severa definita usando i criteri definiti dalla American Diabetes Association: grave confusione mentale richiedente aiuto esterno per la risoluzione dell'evento ipoglicemico.</p>

Grado di evidenza	Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?	
Basso	Moderato/Basso per tutti gli outcome critici considerati	Considerazioni aggiuntive

Valore	Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?	
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Complicanze, micro e macrovascolari e mortalità sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ⁷⁻⁹	Considerazioni aggiuntive
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?		

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	<p>Il bilancio degli effetti della riduzione della HbA1c al di sotto di 58 mmol/mol (7.5%) è favorevole all'intervento per quanto riguarda la riduzione del rischio di complicanze macro e microvascolari.</p> <p>Il bilancio degli effetti della riduzione della HbA1c al di sotto di 48 mmol/mol (6.5%) è invece sfavorevole in quanto il rischio di ipoglicemia severa supera i benefici ottenuti.</p>	
Risorse necessarie		
<i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Costi bassi/moderati legati alla intensificazione della terapia ipoglicemizzante fatta con alcuni farmaci (es. metformina); costi maggiori per insulina e nuovi farmaci antidiabetici ¹⁰ .	I risultati variano a seconda dei farmaci utilizzati e del contesto considerato (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").
Grado di evidenza sulle risorse necessarie		
<i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Alta	Ci sono numerosi studi di buona qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	
Costo-efficacia		
<i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	L'intensificazione della terapia è uno strumento efficace nella prevenzione delle complicanze a lungo termine del diabete, che determina una riduzione dei costi legati alla gestione delle complicanze stesse. L'intensificazione del trattamento è pertanto da considerarsi costo-efficace.	
Equità		
<i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente aumentata	Le evidenze epidemiologiche a disposizione suggeriscono che i clinici tendono ad adottare strategie di intensificazione terapeutica più o meno aggressive ⁷⁻⁹ , in relazione al proprio background (es. specialisti, medici di famiglia, ecc.) e all'area geografica di appartenenza. La scelta di target terapeutici basati sull'evidenze disponibili dovrebbe essere in grado di ridurre queste difformità.	
Accettabilità		
<i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili	
Fattibilità		
<i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	La maggior parte dei pazienti in Italia ha già livelli di HbA1c considerabili a target secondo le presenti raccomandazioni ⁷⁻⁹ .	

1.2. TERAPIE NON ASSOCIATE AD IPOGLICEMIA

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra differenti soglie di HbA1c nella prevenzione delle complicate micro e macrovascolari in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci non associati ad ipoglicemia.

Quesito:

Quale è l'obiettivo di emoglobina glicata nei pazienti con diabete di tipo 2 non in trattamento con farmaci associati ad ipoglicemia (cioè con esclusione di insulina, sulfaniluree, glinidi).

Critici: Complicanze microvascolari (8)

Mortalità (8)

Complicanze macrovascolari (7)

Non critici: Controllo dei sintomi (2)

Ipoglicemie severe (2)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Controllo standard della glicemia
Confronto	Controllo non intensivo della glicemia
Outcome critici	Complicanze microvascolari; Mortalità; Complicanze macrovascolari (MACE).
Setting	Ambulatoriale

1.2.1. VALUTAZIONE per obiettivi di HbA1c <53 mmol/mol (7%)

Rilevanza del problema

Il problema è una priorità?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	<p>La riduzione dei livelli di HbA1c nei pazienti con diabete di tipo 2 è associata ad un rischio più basso di complicanze macro e microvascolari e mortalità^{2,3}. Tuttavia, i risultati ottenuti possono variare molto a seconda delle strategie terapeutiche adottate, in particolare se vengono utilizzati farmaci associati o meno a rischio ipoglicemico²⁻⁶.</p>	

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

Giudizio Grandi	Evidenza Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c 59-64 mmol/mol (7.6-8.0%): Nessun effetto su: MACE, infarto miocardico e ictus non fatale. Non ci sono dati disponibili su complicanze oculari. Riduzione della mortalità da cause cardiovascolari (-1%), mortalità da tutte le cause (-12%) e complicanze renali (-31%). Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c 54-58 mmol/mol (7.1-7.5%): Nessun effetto su: infarto miocardico, morte da tutte le cause e da cause cardiovascolari. Incremento delle complicanze oculari (+75%) derivanti da un unico trial. Riduzione di: MACE (-28%), ictus non fatale (-39%) e complicanze renali (-31%). Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c 49-53 mmol/mol (6.6-7.0%): Nessun effetto su infarto miocardico non fatale, mortalità da tutte le cause e cause cardiovascolari, complicanze oculari e renali. Riduzione di MACE (-22%), ictus non fatale (-23%).	Considerazioni aggiuntive Effetto della intensificazione del trattamento indipendentemente dalla strategia terapeutica adottata (ovvero sia farmaci che inducono e non inducono ipoglicemia): Nessun effetto su complicanze oculari, morte da tutte le cause e da cause cardiovascolari. Riduzione di: MACE (-11%), infarto non fatale (-10%), ictus non fatale (-11%) e complicanze renali (-24%). Effetto della intensificazione del trattamento con farmaci che non inducono ipoglicemia (indipendentemente dai target di HbA1c): Nessun effetto su complicanze oculari ed infarto miocardico non fatale. Riduzione di: MACE (-15%), ictus non fatale (-17%), morte da cause cardiovascolari (-11%), morte da tutte le cause (-11%) e complicanze renali (-30%). Presenza di eterogeneità per MACE e ictus non fatale. I benefici ottenuti sono evidenti solo dopo almeno due anni di trattamento.
Effetti sfavorevoli Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?		
Giudizio Trascurabili		
	Evidenza Nessun aumento del rischio ipoglicemico.	Considerazioni aggiuntive Effetto della intensificazione del trattamento con farmaci che inducono ipoglicemia (indipendentemente dai target di HbA1c): Ipoglicemia severa: 1.03 [0.88, 1.20] Ipoglicemia severa definita usando i criteri definiti dalla American Diabetes Association: grave confusione mentale richiedente aiuto esterno per la risoluzione dell'evento ipoglicemico.
Grado di evidenza Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?		
Giudizio Bassa	Evidenza Alta per MACE. Moderata per morte da tutte le cause e da cause cardiovascolari, complicanze oculari. Bassa per complicanze renali.	Considerazioni aggiuntive
Valore Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?		
Giudizio Non rilevante	Evidenza Nessuna evidenza di incertezza. Complicanze, micro e macrovascolari e mortalità sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ⁷⁻⁹ .	Considerazioni aggiuntive
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive

A favore dell'intervento	Il bilancio degli effetti della riduzione della HbA1c al di sotto di 53 mmol/mol (7.0%) è favorevole all'intervento per quanto riguarda la riduzione del rischio di complicanze macrovascolari, senza nessun aumento di eventi ipoglicemici severi.	
--------------------------	---	--

Risorse necessarie*Quale è l'ammontare dei costi previsti?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Costi bassi/moderati legati alla intensificazione della terapia ipoglicemizzante fatta con alcuni farmaci (es. metformina, pioglitazone); costi maggiori per i nuovi farmaci antidiabetici ¹⁰ .	I risultati variano a seconda dei farmaci utilizzati e del contesto considerato; alcuni farmaci sono generici o lo diventeranno nei prossimi mesi riducendo probabilmente le risorse aggiuntive necessarie (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").

Grado di evidenza sulle risorse necessarie*Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Alta	Ci sono numerosi studi di buona qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	

Costo-efficacia*La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	L'intensificazione della terapia è uno strumento efficace nella prevenzione delle complicanze a lungo termine del diabete, che determina una riduzione dei costi legati alla gestione delle complicanze stesse. L'intensificazione del trattamento è pertanto da considerarsi costo-efficace. Tuttavia, dipende anche da quali farmaci vengono scelti. Per i nuovi farmaci va comunque considerata la loro capacità di ridurre i rischi di complicanze a lungo termine.	I farmaci innovativi sono al momento sotto brevetto e i loro costi sono elevati. La loro genericazione in futuro può sensibilmente modificare il giudizio sulla costo-efficacia.

Equità*Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probab. aumentata	Le evidenze epidemiologiche a disposizione suggeriscono che i clinici tendono ad adottare strategie di intensificazione terapeutica più o meno aggressive ^{11,12} , in relazione al proprio background (es. specialisti, medici di famiglia, ecc.) e all'area geografica di appartenenza. La scelta di target terapeutici basati sulle evidenze disponibili dovrebbe essere in grado di ridurre queste differenze.	

Accettabilità*L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili.	

Fattibilità*L'intervento è fattibile?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	La maggior parte dei pazienti in Italia ha già livelli di HbA1c considerabili a target secondo la presente raccomandazione ^{11,12} .	

1.2.2. VALUTAZIONE per obiettivi di HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%)

Rilevanza del problema Il problema è una priorità?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	<p>La riduzione dei livelli di HbA1c nei pazienti con diabete di tipo 2 è associata ad un rischio più basso di complicanze macro e microvascolari e mortalità²⁻³. Tuttavia, i risultati ottenuti possono variare molto a seconda delle strategie terapeutiche adottate, in particolare se vengono utilizzati farmaci associati o meno a rischio ipoglicemico²⁻⁶.</p>	
Effetti favorevoli Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?		
Non so	<p>Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c≤48 mmol/mol (6.5%): Nessun trial disponibile.</p> <p>Evidenze indirette sul ruolo protettivo del trattamento intensivo della glicemia derivano da trial con farmaci associati ad ipoglicemia e target di HbA1c≤48 mmol/mol (6.5%) su: complicanze renali ed oculari.</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p> <p>Effetto della intensificazione del trattamento indipendentemente dalla strategia terapeutica adottata (ovvero sia farmaci che inducono e non inducono ipoglicemia): Nessun effetto su complicanze oculari, morte da tutte le cause e da cause cardiovascolari.</p> <p>Riduzione di: MACE (-11%), infarto non fatale (-10%), ictus non fatale (-11%) e complicanze renali (-24%).</p> <p>Effetto della intensificazione del trattamento con farmaci che non inducono ipoglicemia (indipendentemente dai target di HbA1c): Nessun effetto su complicanze oculari ed infarto miocardico non fatale.</p> <p>Riduzione di: MACE (-15%), ictus non fatale (-17%), morte da cause cardiovascolari (-11%), morte da tutte le cause (-11%) e complicanze renali (-30%). Presenza di eterogeneità per MACE e ictus non fatale.</p> <p>I benefici ottenuti sono evidenti solo dopo almeno due anni di trattamento.</p>
Effetti sfavorevoli Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?		
Trascurabili	Nessun aumento del rischio ipoglicemico.	<p>Considerazioni aggiuntive</p> <p>Effetto della intensificazione del trattamento con farmaci che inducono ipoglicemia (indipendentemente dai target di HbA1c): Ipoglicemia severa: 1.03 [0.88, 1.20].</p> <p>Ipoglicemia severa definita usando i criteri definiti dalla American Diabetes Association: grave confusione mentale richiedente aiuto esterno per la risoluzione dell'evento ipoglicemico.</p>
Grado di evidenza Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?		
Molto bassa	Bassa per MACE e complicanze microvascolari. Molto bassa per tutti gli altri outcome critici.	Considerazioni aggiuntive
Valore Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?		

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Complicanze, micro e macrovascolari e mortalità sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ⁷⁻⁹ .	
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Il bilancio degli effetti della riduzione della HbA1c al di sotto o uguali a 48 mmol/mol (6.5%) non è noto per mancanza di trial. Evidenze indirette derivanti da trial con target di HbA1c al di sotto di 48 mmol/mol (6.5%) effettuati con farmaci associati ad ipoglicemia, suggeriscono una riduzione delle complicanze microvascolari anche utilizzando farmaci non associati ad ipoglicemia.	
Risorse necessarie <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Costi bassi/moderati legati alla intensificazione della terapia ipoglicemizzante fatta con alcuni farmaci (es. metformina, pioglitazone); costi maggiori per i nuovi farmaci antidiabetici ⁶ .	I risultati variano a seconda dei farmaci utilizzati e del contesto considerato; alcuni farmaci sono generici o lo diventeranno nei prossimi mesi riducendo probabilmente le risorse aggiuntive necessarie (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").
Grado di evidenza sulle risorse necessarie <i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Alta	Ci sono numerosi studi di buona qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	L'intensificazione della terapia è uno strumento efficace nella prevenzione delle complicanze a lungo termine del diabete, che determina una riduzione dei costi legati alla gestione delle complicanze stesse. L'intensificazione del trattamento è pertanto da considerarsi costo- efficace. Tuttavia, dipende anche da quali farmaci vengono scelti. Per i nuovi farmaci va comunque considerata la loro capacità di ridurre i rischi di complicanze a lungo termine.	I farmaci innovativi sono al momento sotto brevetto e i loro costi sono molto elevati. La loro genericazione in futuro può sensibilmente modificare il giudizio sulla costo- efficacia.
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probab. aumentata	Le evidenze epidemiologiche a disposizione suggeriscono che i clinici tendono ad adottare strategie di intensificazione terapeutica più o meno aggressive ⁷⁻⁸ , in relazione al proprio background (es. specialisti, medici di famiglia, ecc.) e all'area geografica di appartenenza. La scelta di target terapeutici basati sull'evidenze disponibili dovrebbe essere in grado di ridurre queste difformità.	

Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio Probabilmente sì	Evidenza Non esistono evidenze disponibili	Considerazioni aggiuntive
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio Si	Evidenza Molti pazienti in Italia hanno già livelli di HbA1c considerabili a target secondo la presente raccomandazione ^{11,12} .	Considerazioni aggiuntive

2. TERAPIA NUTRIZIONALE

2.1. TERAPIA NUTRIZIONALE STRUTTURATA

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra terapia nutrizionale strutturata con consigli nutrizionali non strutturati in pazienti con diabete di tipo 2.

Quesito:

La terapia nutrizionale strutturata (valutazione, diagnosi, intervento, monitoraggio nutrizionale) è preferibile rispetto ad indicazioni nutrizionali generiche per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

Critici: HbA1c (7)

Indice di massa corporea (7)

Non critici: Aderenza a breve e medio termine (6)

Preferenza dei pazienti (6)

Assetto lipidico (5)

Ipoglicemia (3)

Funzione renale (2)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Terapia nutrizionale strutturata
Confronto	Consigli nutrizionali non strutturati
Outcome critici	HbA1c, IMC
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema

Il problema è una priorità?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	<p>Le raccomandazioni nutrizionali sono solitamente una parte molto importante della pratica clinica e della gestione del paziente con diabete di tipo 2. L'impiego di programmi strutturati di intervento nutrizionale potrebbe, nel lungo termine, migliorare sensibilmente l'andamento ed il controllo della malattia.</p> <p>Numerosi studi hanno mostrato l'effetto della terapia nutrizionale strutturata (valutazione, diagnosi, intervento, monitoraggio) sugli <i>outcome</i> di salute, inclusi l'HbA1c ed il peso corporeo^{13,14}.</p>	

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderati	Miglioramento di: HbA1c (-0,45%) IMC (-2 Kg/m ²).	

Effetti sfavorevoli

Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Questo problema non è stato esplorato.	

Grado di evidenza Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?		
Giudizio Bassa	Evidenza Basso per entrambi gli <i>outcome</i> critici considerati.	Considerazioni aggiuntive
Valore Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli <i>outcome</i> principali?		
Giudizio Non rilevante	Evidenza Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA1c e il peso corporeo sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ⁷⁻⁹ .	Considerazioni aggiuntive
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?		
Giudizio Probabilmente a favore dell'intervento	Evidenza Piccolo, ma significativo, miglioramento di HbA1c e IMC. Nessun effetto collaterale riportato.	Considerazioni aggiuntive
Risorse necessarie Quale è l'ammontare dei costi previsti?		
Giudizio Variabile	Evidenza Il miglioramento di HbA1c e IMC grazie ad interventi nutrizionali strutturati potrebbe determinare una riduzione dei costi associati alla gestione della malattia, anche se tali interventi necessitano di implementazioni strutturali e di personale con costi che potrebbero non essere coperti dai risparmi ottenuti.	Considerazioni aggiuntive Va comunque considerato che anche i semplici consigli nutrizionali (non strutturati) necessitano di tempo da parte dei professionisti sanitari, con inevitabili allungamenti dei tempi di visita, specie se il paziente ha domande sulle abitudini alimentari da modificare.
Grado di evidenza sulle risorse necessarie Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?		
Giudizio Molto bassa	Evidenza Ci sono pochi studi di scarsa qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	Considerazioni aggiuntive
Costo-efficacia La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?		
Giudizio Probabilmente a favore dell'intervento	Evidenza L'intervento nutrizionale strutturato potrebbe essere costo-efficace rispetto ai semplici consigli nutrizionali in quanto necessita di limitati costi aggiuntivi per essere attuato.	Considerazioni aggiuntive
Equità Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?		
Giudizio Variabile	Evidenza Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti, eccettuate alcune situazioni particolari dove l'area abitativa del paziente è molto distante dal centro diabetologico di riferimento. Questo potrebbe generare delle diseguaglianze tra pazienti e creare un problema di equità.	Considerazioni aggiuntive
Accettabilità L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?		
Giudizio Probabilmente sì	Evidenza Non esistono evidenze disponibili	Considerazioni aggiuntive

Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	Molti pazienti seguiti dalle diabetologie in Italia ricevono già programmi educazionali nutrizionali strutturati ⁷⁻⁹ .	Le strutture diabetologiche solitamente hanno accesso a tutte le risorse necessarie ad attuare una terapia nutrizionale strutturata (ovvero: dietisti, medici, ecc.).

2.2. TIPOLOGIA DI TERAPIA NUTRIZIONALE PER IL DIABETE

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra terapia nutrizionale a basso contenuto di carboidrati e una bilanciata di tipo mediterraneo.

Quesito:

La dieta con un contenuto ridotto di carboidrati è più efficace di una dieta equilibrata in macronutrienti (dieta mediterranea) per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

Critici: HbA1c (7)

Indice di massa corporea (7)

Non critici: Aderenza a breve e medio termine (6)

Preferenza dei pazienti (6)

Assetto lipidico (5)

Ipoglicemia (5)

Funzione renale (5)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Dieta a ridotto contenuto di carboidrati
Confronto	Dieta bilanciata (Mediterranea)
Outcome critici	HbA1c, IMC
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema

Il problema è una priorità?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	<p>Precedenti linee guida per il paziente con diabete mellito di tipo 2 raccomandavano terapie nutrizionali bilanciate. Negli ultimi tempi, tuttavia, vi è un rinnovato interesse per le diete a basso contenuto di carboidrati (chetonogene, iperproteiche, paleolitiche, ecc.) per indurre una perdita di peso in soggetti affetti da obesità o sovrappeso. Alcuni sanitari hanno iniziato a raccomandare tali diete anche ai soggetti con diabete di tipo 2, basandosi sui benefici a breve termine (sul controllo glicemico e ponderale) riportati da alcuni studi^{15,16}. Tuttavia, altri studi hanno mostrato effetti migliori a lungo termine in soggetti con diabete di tipo 2 trattati con diete di tipo mediterraneo¹⁷.</p>	
Effetti favorevoli		
Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessuna differenza tra gruppi sul peso corporeo. Nessun vantaggio sulla HbA1c a 12 mesi.	
Effetti sfavorevoli		
Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccoli	HbA1c -0,2% a favore del controllo (dieta mediterranea) a 24 mesi.	Solo pochi studi hanno riportato dati sulla funzionalità renale, impedendo una valutazione di questo parametro per le diete a basso contenuto di carboidrati (diete iperproteiche).
Grado di evidenza		
Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Bassa	Basso per entrambi gli <i>outcome</i> critici considerati.	
Valore		
Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli <i>outcome</i> principali?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA1c e il peso corporeo sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ^{7-9,18} .	
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a sfavore dell'intervento	Piccolo, ma significativo, incremento di HbA1c a sfavore delle diete a basso contenuto di carboidrati.	
Risorse necessarie		
Quale è l'ammontare dei costi previsti?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessun costo diretto (le integrazioni alimentari non sono rimborsabili nel Servizio sanitario nazionale italiano).	I costi per acquistare cibi o integratori alimentari ricchi di proteine potrebbe essere diverso da quelli per i cibi a più alto contenuto glucidico.
Grado di evidenza sulle risorse necessarie		
Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?		

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Nessuno studio	Non ci sono studi sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non so	Non ci sono studi sull'argomento.	
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente nessun impatto	Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti.	
Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Il consumo medio di carboidrati in Italia è considerevolmente più elevato rispetto a quello raccomandato dalle diete a basso contenuto glucidico ¹⁹ .	Il discostamento richiesto dalle diete a basso contenuto di carboidrati rispetto al tipo di alimentazione che spontaneamente viene seguito dai soggetti con diabete di tipo 2, potrebbe creare dei problemi per quanto riguarda l'accettabilità dell'intervento.
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Nessuna risorsa aggiuntiva richiesta.	

3. ESERCIZIO FISICO

3.1. ESERCIZIO FISICO E DIABETE DI TIPO 2

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra esercizio fisico e nessuna specifica raccomandazione.

Quesito

L'esercizio fisico deve essere raccomandato per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

<i>Critici:</i>	Emoglobina glicata (8) Indice di massa corporea (7) Massa grassa (7)
<i>Non critici:</i>	Aderenza al trattamento a medio/lungo termine (6) Preferenza del paziente (6) Ipoglicemia (6) Assetto lipidico (6)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Esercizio fisico regolare
Confronto	Nessuna raccomandazione all'esercizio fisico
Outcome critici	Emoglobina glicata (HbA1c), IMC, massa grassa
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	Le principali linee guida nazionali e internazionali raccomandano l'esercizio fisico come parte della terapia del diabete di tipo 2 ^{7,9,18,20} . Diversi studi epidemiologici hanno infatti mostrato effetti favorevoli dell'esercizio fisico su vari parametri nelle persone con diabete di tipo 2, compresa la riduzione della HbA1c ²¹ .	
Effetti favorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccoli	Riduzione significativa di HbA1c (-0.3%), IMC -0.6 Kg/m ²) e massa grassa (-1.7%)	Nessuna riduzione significativa dell'IMC.
Effetti sfavorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Di poco conto	Nessun rischio rilevante riscontrato nei trial clinici.	Nei pazienti trattati con insulina o insulino-secretagoghi il rischio ipoglicemico va tenuto in considerazione.
Grado di evidenza		
<i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto basso	Moderato per HbA1c. Basso per IMC. Molto basso per massa grassa.	
Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Nessuna incertezza rilevante	HbA1c, peso corporeo e massa grassa sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ^{7,9,18,20} .	
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Piccolo ma significativo miglioramento di HbA1c, IMC e massa grassa senza effetti sfavorevoli.	
Risorse necessarie <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabile	La raccomandazione all'esercizio fisico non comporta costi aggiuntivi ²² .	Eventuali costi per l'effettuazione dell'esercizio fisico, non essendo rimborsati, restano a carico del paziente. Peraltro, molti tipi di esercizio fisico non comportano spese neppure per il paziente.
Grado di evidenza sulle risorse necessarie <i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto basso	Pochi studi su questo argomento ^{22,23} .	
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	L'intervento appare costo-ufficace ^{22,23} .	
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Non esistono evidenze disponibili.	In generale, non sono attese differenze in costi o possibilità di accesso. La mancanza di strutture pubbliche dedicate potrebbe generare diseguaglianze nell'accesso in alcune aree geografiche.
Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili.	
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	La raccomandazione è già contenuta nelle principali linee guida nazionali e internazionali ^{7,9,18,20} .	Nessun costo aggiuntivo. La raccomandazione ad effettuare esercizio fisico può essere inserita nelle visite mediche di routine.

3.2. DURATA DELL'ESERCIZIO FISICO AEROBIO

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra esercizio fisico aerobio della durata maggiore o minore di 150 minuti settimanali.

Quesito

Quale quantità minima di attività fisica deve essere raccomandata per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

Outcome:

- Critici:* Emoglobina glicata (8)
 Indice di massa corporea (7)
 Massa grassa (7)
- Non critici:* Aderenza al trattamento a medio/lungo termine (6)
 Preferenza del paziente (6)
 Ipoglicemia (6)
 Assetto lipidico (6)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Esercizio fisico aerobico >150 minuti/settimana
Confronto	Esercizio fisico aerobico ≤150 minuti/settimana
Outcome critici	Emoglobina glicata (HbA1c), IMC, massa grassa
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	<p>Diversi studi epidemiologici hanno mostrato effetti favorevoli dell'esercizio fisico aerobico con una durata di almeno 150 minuti settimanali su vari parametri nelle persone con diabete di tipo 2, compresa la riduzione della HbA1c^{20,24,25}.</p> <p>L'identificazione di una soglia minima di durata della attività fisica per ottenere un effetto terapeutico nei soggetti con diabete di tipo 2 è clinicamente rilevante.</p>	
Effetti favorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Di poco conto	Nessuna differenza di HbA1c, IMC e massa grassa tra i gruppi di intervento (vedi "Evidenza a supporto").	
Effetti sfavorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Di poco conto	Nessun rischio rilevante riscontrato nei trial clinici.	
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio		
Molto basso	Molto basso per tutti gli endpoint esplorati.	Considerazioni aggiuntive
Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio		
Nessuna incertezza rilevante	HbA1c, peso corporeo e massa grassa sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ^{7,9,18,20} .	Considerazioni aggiuntive
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio		
Probabilmente né a favore, né a sfavore dell'intervento	Nessuna differenza tra i gruppi di intervento.	Considerazioni aggiuntive
Risorse necessarie <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio		
Trascurabile	Non ci sono evidenze su questo aspetto.	Considerazioni aggiuntive
Grado di evidenza sulle risorse necessarie <i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio		
Molto basso	Non ci sono evidenze su questo aspetto.	Considerazioni aggiuntive
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio		
Probabilmente né a favore, né a sfavore dell'intervento	Non ci sono evidenze su questo aspetto.	Considerazioni aggiuntive
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio		
Probabilmente nessun impatto	Non sono attese differenze in costi o possibilità di accesso.	Considerazioni aggiuntive
Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio		
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili.	Considerazioni aggiuntive
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio		
Si	Nessuna risorsa addizionale richiesta.	Considerazioni aggiuntive

3.3. TIPOLOGIA DI ESERCIZIO FISICO

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra esercizio fisico combinato aerobio/resistenza ed esercizio fisico aerobio da solo.

Quesito

È preferibile attività esclusivamente aerobia o mista anaerobia/aerobia per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

Outcome:

Critici: Emoglobina glicata (7)

Non critici: Indice di massa corporea (6)

Massa grassa (6)

Preferenza del paziente (6)

Aderenza al trattamento a medio/lungo termine (6)

Ipoglicemia (3)

Assetto lipidico (2)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Esercizio fisico combinato aerobio e resistenza
Confronto	Esercizio fisico aerobio
Outcome critici	Emoglobina glicata (HbA1c)
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	<p>La maggior parte delle linee guida raccomandano il solo esercizio fisico aerobio, mentre un numero minore indica l'esercizio fisico di resistenza o quello combinato (aerobio e di resistenza) come quello da preferire^{26,27}. L'identificazione della migliore tipologia di attività fisica da raccomandare al paziente con diabete di tipo per ottenere il migliore effetto terapeutico è un quesito rilevante dal punto di vista clinico. Infatti, diverse modalità di esercizio fisico potrebbero avere effetti glicometabolici differenti tra loro²⁸.</p>	
Effetti favorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccolo	Riduzione di HbA1c: -0.2% a favore dell'esercizio fisico combinato (aerobio/resistenza).	

Effetti sfavorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Di poco conto	Nessun rischio rilevante riscontrato nei trial clinici.	Un'analisi post-hoc dei trial inclusi nella metanalisi effettuata per la presente raccomandazione ²⁸ non ha mostrato alcun aumento pressorio a fine studio nei pazienti allocati al gruppo aerobio/resistenza (pressione sistolica e diastolica vs. esercizio aerobio: -6.1[-10.0, -2.3] mmHg and -2.8[-6.3, 0.63] mmHg, rispettivamente).
Grado di evidenza		
<i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto basso	Molto basso per HbA1c.	
Valore		
<i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Nessuna incertezza rilevante	L'emoglobina glicata è già indicata tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ^{7,9,20} .	
Bilancio degli effetti		
<i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Piccolo ma significativo miglioramento della HbA1c a favore dell'intervento.	
Risorse necessarie		
<i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabile	Simili costi tra i due tipi di intervento, con un miglioramento dei costi per QALY a favore dell'esercizio fisico combinato ²² .	
Grado di evidenza sulle risorse necessarie		
<i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto basso	Ci sono poche evidenze su questo aspetto.	
Costo-efficacia		
<i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Piccolo ma significativo miglioramento della HbA1c a favore dell'intervento. Simili costi tra i due tipi di intervento, con un miglioramento dei costi per QALY a favore dell'esercizio fisico combinato ²² .	
Equità		
<i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente nessun impatto	Non sono attese differenze in costi o possibilità di accesso.	L'esercizio fisico di resistenza solitamente richiede macchinari e personal trainer per essere svolto più efficacemente; questo può ridurre l'accessibilità in alcune aree e specifiche situazioni.

Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholder?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili.	
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	Nessuna risorsa addizionale richiesta.	L'esercizio fisico di resistenza solitamente richiede macchinari e personal trainer per essere svolto più efficacemente; questo può ridurre l'accessibilità in alcune aree e specifiche situazioni.

4 TERAPIA EDUCAZIONALE

4.1. TERAPIA EDUCAZIONALE STRUTTURATA

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra terapia educazionale strutturata con consigli educazionali non strutturati in pazienti con diabete di tipo 2.

Quesito:

È preferibile utilizzare programmi di educazione strutturata o fornire informazioni al paziente in modo non strutturato per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

Critici: HbA1c (8)
Ipoglicemia (7)
Aderenza a breve e medio termine (7)
Qualità della vita (7)

Non critici: Indice di massa corporea (6)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Terapia educazionale strutturata
Confronto	Consigli educazionali non strutturati
Outcome critici	HbA1c, Ipoglicemia, Aderenza a breve/medio termine, Qualità della vita
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	<p>Le raccomandazioni educazionali sono una parte molto importante della pratica clinica e della gestione del paziente con diabete di tipo 2. L'impiego di programmi strutturati di intervento educazionale potrebbe, nel lungo termine, migliorare sensibilmente l'andamento ed il controllo della malattia.</p> <p>Numerosi studi hanno mostrato l'effetto della terapia educazionale strutturata sugli <i>outcome</i> di salute, inclusa l'HbA1c ed il peso corporeo²⁹⁻³¹.</p>	
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Moderati	<p>Miglioramento di: HbA1c (-0.35%).</p> <p>Qualità della vita: miglioramento dei punteggi per questionari specifici per la malattia diabetica (nessun effetto su questionari generici).</p> <p>Nessun effetto sulla aderenza.</p> <p>Non ci sono dati sulle ipoglicemie.</p>	<p>Miglioramento dell'IMC: -0.51 Kg/m² a favore dell'intervento.</p>
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Questo problema non è stato esplorato.	
Grado di evidenza Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Molto bassa per la qualità della vita Bassa per tutti gli altri <i>outcome</i> critici considerati.	
Valore Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli <i>outcome</i> principali?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA1c, il rischio ipoglicemico e la qualità della vita sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ^{7-9,18} . Tuttavia, è plausibile che l'importanza della terapia educazionale e della modalità con la quale viene fornita possa variare a seconda di terapia farmacologica (farmaci iniettivi vs. farmaci orali), durata di malattia, stato cognitivo o età.	
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Piccolo, ma significativo, miglioramento di HbA1c e qualità della vita. Nessun effetto collaterale riportato.	
Risorse necessarie Quale è l'ammontare dei costi previsti?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabile	Il miglioramento di HbA1c e qualità della vita grazie ad interventi educazionali strutturati potrebbero determinare una riduzione dei costi associati alla gestione della malattia, anche se tali interventi necessitano di implementazioni strutturali e di personale con costi che potrebbero essere compensati dai risparmi ottenuti.	Va considerato che anche i semplici consigli educazionali (non strutturati) necessitano di tempo da parte dei professionisti sanitari, con inevitabili allungamenti dei tempi di visita, specie se il paziente ha domande sulle abitudini alimentari da modificare.
Grado di evidenza sulle risorse necessarie Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderata	Ci sono pochi studi non sempre di buona qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	Gli interventi presi in considerazione dai singoli studi sono eterogenei e di difficile comparazione.
Costo-efficacia La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Nonostante l'eterogeneità degli studi e degli interventi considerati, l'intervento educazionale strutturato potrebbe essere costo-efficace rispetto ai semplici consigli nutrizionali in quanto necessita di limitati costi aggiuntivi per essere attuato.	

Equità Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?		
Giudizio Variabile	Evidenza Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti; eccettuate alcune situazioni particolari dove l'area abitativa del paziente è molto distante dal centro diabetologico di riferimento. Questo potrebbe generare delle diseguaglianze tra pazienti e creare un problema di equità.	Considerazioni aggiuntive
Accettabilità L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?		
Giudizio Probabilmente sì		
Evidenza Non esistono evidenze disponibili.	Considerazioni aggiuntive	
Fattibilità L'intervento è fattibile?		
Giudizio Si	Evidenza Molti pazienti seguiti dalle diabetologie in Italia ricevono già programmi educazionali strutturati ⁷⁻⁹ .	Considerazioni aggiuntive Le strutture diabetologiche solitamente hanno accesso alle risorse necessarie ad attuare una terapia educazionale strutturata (ovvero: dietisti, medici, infermieri, ecc.).

4.2. TERAPIA EDUCAZIONALE DI GRUPPO E INDIVIDUALE

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra terapia educazionale di gruppo e individuale.

Quesito:

Sono preferibili programmi di educazione terapeutica di gruppo o programmi di educazione terapeutica individuali per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

- Critici:* HbA1c (8)
Aderenza a breve e medio termine (7)
Qualità della vita (7)
- Non critici:* Indice di massa corporea (6)
Ipoglicemia (6)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Terapia educazionale a gruppi
Confronto	Terapia educazionale individuale
Outcome critici	HbA1c, Aderenza a breve/medio termine, Qualità della vita
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema Il problema è una priorità?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	<p>La terapia educazionale di gruppo potrebbe essere costo-efficace rispetto a quella individuale, grazie ai minori tempi e costi necessari per effettuarla. I potenziali vantaggi potrebbero essere: a) la possibilità di fornire ai pazienti informazioni più dettagliate sulla gestione della malattia; b) discussioni di gruppo che possono facilitare la comprensione di un problema o un aspetto della malattia da parte di persone che hanno la stessa malattia^{32,33}.</p>	
Effetti favorevoli		
Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	<p>Nessuna differenza tra gruppi per HbA1c e aderenza al trattamento.</p> <p>Miglioramento della qualità della vita a favore del trattamento (<i>Diabetes quality of life</i> (DQOL): -24.4[-42.9;-5.8].)</p>	<p>L'approccio di gruppo mostra risultati più favorevoli sulla HbA1c quando vengono arruolati pazienti più anziani, con maggior durata di malattia, con HbA1c più bassa e non insulino-trattati, soprattutto quando aumenta la durata dello studio.</p>
Effetti sfavorevoli		
Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Questo problema non è stato esplorato. Nessun effetto sfavorevole atteso.	
Grado di evidenza		
Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	<p>Basso per la HbA1c a fine studio</p> <p>Molto bassa per tutti gli altri outcome critici considerati.</p>	
Valore		
Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA1c e la qualità della vita sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ⁷⁻⁹ .	
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Possibile, miglioramento della qualità della vita.	Pochi trial riportano dati sulla qualità della vita ^{32,34-36} .
Risorse necessarie		
Quale è l'ammontare dei costi previsti?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderato risparmio	Possibili minori costi.	Risultati variabili a seconda del tipo di intervento studiato.
Grado di evidenza sulle risorse necessarie		
Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Ci sono pochi studi di scarsa qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	Risultati variabili a seconda del tipo di intervento studiato.

Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio Probab. a favore dell'intervento	Evidenza L'intervento potrebbe essere costo-efficace.	Considerazioni aggiuntive
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio Probabilmente nessun impatto	Evidenza Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti.	Considerazioni aggiuntive
Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio Probabilmente no	Evidenza Nessuno studio sull'argomento.	Considerazioni aggiuntive
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio Probabilmente sì	Evidenza Nessuna risorsa aggiuntiva richiesta.	Considerazioni aggiuntive

5. TERAPIA FARMACOLOGICA

5.1. TERAPIE PER IL DIABETE IN ASSENZA DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Pazienti con diabete mellito di tipo 2 senza malattie cardiovascolari, confronto tra differenti farmaci per il diabete nella scelta delle terapie di prima, seconda e terza istanza.

Quesito:

Quali sono i farmaci di prima, seconda e terza istanza da impiegare per il controllo della glicemia nei pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressi eventi cardiovascolari?

Critici:

- Ipoglicemie severe (9)
- HbA1c a lungo-medio/termine (8)
- Mortalità (8)
- Qualità della vita (8)
- Complicanze macrovascolari (7)
- Indice massa corporea (7)

Non critici:

- Funzione renale (6)
- Albuminuria (6)
- Ospedalizzazione per scompenso cardiaco (4)
- Effetti gastrointestinali (4)
- HbA1c a breve termine (3)
- Infezioni genito-urinarie (3)
- Effetti sulla chetosi (2)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Farmaci antidiabetici
Confronto	Farmaci antidiabetici
Outcome critici	Ipoglicemie severe; HbA1c a lungo/medio termine; Mortalità; Complicanze macrovascolari (MACE).
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		Considerazioni aggiuntive
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	
Si	<p>Le varie linee guida propongono algoritmi differenti per il trattamento farmacologico del diabete di tipo 2; la maggior parte di queste linee guida raccomandano la metformina come farmaco di prima scelta^{7-9,18}, anche se altre preferiscono altri farmaci nella maggior parte dei pazienti¹⁷. Analogamente, anche le raccomandazioni sui farmaci di seconda scelta sono estremamente eterogenee^{7-9,18}.</p> <p>La scelta di un farmaco rispetto ad un altro dipende dal suo profilo di sicurezza e tollerabilità, così come dalla sua efficacia. Alcuni effetti collaterali (quali aumento di peso, ipoglicemia, effetti gastrointestinali, ecc.), che sono molto comuni con alcune classi di farmaci, potrebbero alterare la qualità di vita dei pazienti. Inoltre, alcuni farmaci hanno mostrato effetti cardio- e nefro-protettivi o effetti benefici sul peso corporeo. Tutti questi fattori dovrebbero essere considerati nella scelta, nell'ottica della personalizzazione della terapia farmacologica del diabete di tipo 2.</p>	

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabili	<p>Effetti sulla HbA1c delle diverse classi di farmaci in confronti diretti¹⁸ (sono menzionati solo i risultati statisticamente significativi):</p> <p><i>HbA1c a 52 settimane rispetto a metformina:</i> GLP-1 RA: -0.2% Acarbosio: +0.4% <i>HbA1c a 104 settimane rispetto a metformina:</i> SGLT-2i: -0.2% Sulfaniluree: +0.1% Insulina: +0.4%</p> <p>Effetti delle diverse classi di farmaci su:</p> <p>MACE: Metformina: -48%³⁹; GLP-1 RA: -11%⁴⁰; SGLT-2i: -11%.</p> <p>Mortalità da tutte le cause: GLP-1 RA: -11%⁴⁰; SGLT-2i: -14%; Sulfaniluree: +11%⁴¹. Sebbene l'aumento di mortalità non sia significativo in nessun trial preso singolarmente, esso risulta significativo combinando i trial in una metanalisi.</p> <p>Qualità della vita: GLP-1 RA determina un miglioramento della vita significativo rispetto ai DPP-4i e insulina</p>	<p>MACE: nessun trial con endpoint cardiovascolare per acarbosio. Per metformina è stata effettuata un'analisi post-hoc includendo tutti i triali indipendentemente dalla presenza di MACE tra gli endpoint prespecificati, che ha confermato la riduzione di eventi cardiovascolari con metformina rispetto a placebo o altri (-43%)³⁹. Non ci sono evidenze sulla capacità di ridurre i MACE in pazienti senza pregressi eventi cardiovascolari per GLP-1 RA e SGLT-2i; i dati su MACE e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco derivano prevalentemente da trial in prevenzione secondaria.</p>

Effetti sfavorevoli

Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabili	<p><i>Ipoglicemia severa rispetto a metformina:</i> Sulfaniluree: OR: 3.7⁴¹.</p>	<p>Metformina: effetti gastro-intestinali; rari casi di acidosi lattica Acarbosio: effetti gastro-intestinali. Sulfaniluree: aumento di peso; ipoglicemie. Pioglitazone: ritenzione di liquidi; aumento di peso; scompenso cardiaco; fratture ossee. DPP-4i: pancreatite (sospetto); pemfigoide (rari). GLP-1 RA: effetti gastro-intestinali; colelitiasi; pancreatiti. SGLT-2i: infezioni genito-urinarie; cheto-acidosi (rara). Insulina: ipoglicemia; aumento di peso (significativa rispetto a metformina⁴¹).</p>

Grado di evidenza

Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderata	Alta per gli effetti sui MACE di pioglitazone e sulfaniluree; Moderata per tutti gli altri <i>outcome</i> critici considerati	

ValoreEsiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli *outcome* principali?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. HbA1c, peso corporeo, ipoglicemia severa, complicanze, macrovascolari e mortalità sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ^{7-9,18} .	

Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?		
Giudizio Variabile	Evidenza Il bilancio degli effetti è favorevole per la metformina, GLP1 RA e inibitori della SGLT2 rispetto alle altre classi di farmaci, mentre è sfavorevole per le sulfaniluree.	Considerazioni aggiuntive
Risorse necessarie Quale è l'ammontare dei costi previsti?		
Giudizio Variabile	Evidenza Trascurabili per metformina, pioglitazone, sulfaniluree ed acarbosio. Elevati per GLP-1 RA e insulina. Moderati per le altre classi ¹⁰ .	Considerazioni aggiuntive Alcune molecole bioequivalenti potrebbero ridurre i costi per i farmaci più costosi, quali ad esempio insulina e GLP-1 RA.
Grado di evidenza sulle risorse necessarie Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?		
Giudizio Alta	Evidenza Ci sono numerosi studi di buona qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	Considerazioni aggiuntive
Costo-efficacia La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?		
Giudizio Variabile	Evidenza Le considerazioni di costo-efficacia variano a seconda dei farmaci impiegati.	Considerazioni aggiuntive
Equità Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?		
Giudizio Probab. nessun impatto	Evidenza I farmaci raccomandati come trattamento di prima e seconda linea sono già considerati tali dalle precedenti linee guida nei pazienti senza pregressi eventi cardiovascolari ^{7-9,18} .	Considerazioni aggiuntive
Accettabilità L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?		
Giudizio Probabilmente sì	Evidenza Non esistono evidenze disponibili.	Considerazioni aggiuntive
Fattibilità L'intervento è fattibile?		
Giudizio Probabilmente Si	Evidenza La maggior parte dei pazienti in Italia è già in trattamento con metformina, mentre GLP-1 RA e SGLT-2i sono ancora poco utilizzati; le sulfaniluree seppur ancora prescritte sono negli ultimi anni significativamente in calo ^{11,12} .	Considerazioni aggiuntive

5.2. TERAPIE PER IL DIABETE IN PRESENZA DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI CON O SENZA SCOMPENSO CARDIACO

Pazienti con diabete mellito di tipo 2 e pregresse malattie cardiovascolari, confronto tra differenti antidiabetici nella scelta delle terapie di prima, seconda e terza istanza.

Quesito n. 1

Quali sono i farmaci di prima, seconda e terza istanza da impiegare per il controllo della glicemia nei pazienti con diabete di tipo 2 con pregressi eventi cardiovascolari senza scompenso cardiaco?

Critici: Complicanze macrovascolari (9)

Mortalità (9)

Ospedalizzazione per scompenso cardiaco (8)

Ipoglicemie severe (8)

Qualità della vita (7)

HbA1c a lungo-medio/termine (7)

Non critici: Funzione renale (6)

Indice massa corporea (5)

Albuminuria (4)

Effetti gastrointestinali (3)

HbA1c a breve termine (3)

Infezioni genito-urinarie (3)

Effetti sulla chetosi (3)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Farmaci antidiabetici
Confronto	Farmaci antidiabetici
Outcome critici	Ipoglicemie severe; HbA1c a lungo/medio termine; Mortalità; Complicanze macrovascolari (MACE); qualità della vita; ospedalizzazione per scompenso cardiaco.
Setting	Ambulatoriale

Quesito n. 2

Quali sono i farmaci di prima, seconda e terza istanza da impiegare per il controllo della glicemia nei pazienti con diabete di tipo 2 con scompenso cardiaco?

Critici: Mortalità (9)

Ospedalizzazione per scompenso cardiaco (9)

Qualità della vita (8)

Complicanze macrovascolari (7)

Ipoglicemie severe (7)

HbA1c a lungo-medio/termine (7)

Non critici: Funzione renale (5)

Indice massa corporea (4)

Albuminuria (3)

Effetti gastrointestinali (3)

HbA1c a breve termine (3)

Effetti sulla chetosi (3)

Infezioni genito-urinarie (2)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Farmaci antidiabetici

Confronto	Farmaci antidiabetici
Outcome critici	Ipoglicemie severe; HbA1c a lungo/medio termine; Mortalità; Complicanze macrovascolari (MACE); qualità della vita; ospedalizzazione per scompenso cardiaco.
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE (relativa ad entrambi i quesiti)

Rilevanza del problema Il problema è una priorità?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	<p>Le varie linee guida propongono algoritmi differenti per il trattamento farmacologico del diabete di tipo 2 in presenza di un pregresso evento cardiovascolare^{7-9,18}. Essendo il rischio assoluto di ulteriori eventi cardiovascolari e di morte per tutte le cause in questi pazienti particolarmente elevati, la riduzione del rischio cardiovascolare con alcune classi di farmaci risulta particolarmente importante^{39,42,43}.</p> <p>Inoltre, vista la presenza di evidenze scientifiche per alcune classi di farmaci specifiche per lo scompenso cardiaco, si ritiene opportuno considerare separatamente le due tipologie di patologie cardiovascolari (MACE e scompenso cardiaco).</p>	
Effetti favorevoli Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?		
Variabili	<p>Evidenza</p> <p>Effetti sulla HbA1c delle diverse classi di farmaci in confronti diretti³⁸ (sono menzionati solo i risultati statisticamente significativi):</p> <p>HbA1c a 52 settimane rispetto a metformina: GLP-1 RA: -0.2% Acarbosio: +0.4%</p> <p>HbA1c a 104 settimane rispetto a metformina: SGLT-2i: -0.2% Sulfaniluree: +0.1% Insulina: +0.4%</p> <p>Effetti delle diverse classi di farmaci su:</p> <p>MACE: Metformina: -48%³⁹; GLP-1 RA: -11%⁴⁰; SGLT-2i: -11%.</p> <p>Ospedalizzazione per scompenso cardiaco SGLT-2i: -30%</p> <p>Mortalità da tutte le cause: GLP-1 RA: -11%⁴⁰; SGLT-2i: -14%; Sulfaniluree: +11%⁴¹.</p> <p>Qualità della vita: GLP-1 RA determina un miglioramento della vita significativo rispetto ai DPP-4i e insulina.</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p> <p>MACE: nessun trial con endpoint cardiovascolare per acarbosio.</p> <p>Per metformina è stata effettuata un'analisi post-hoc includendo tutti i trial indipendentemente dalla presenza di MACE tra gli endpoint prespecificati che ha confermato la riduzione di eventi cardiovascolari con metformina rispetto a placebo o altri (-43%)³⁹.</p>
Effetti sfavorevoli Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?		

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabili	<p><i>Ipoglicemia severa rispetto a metformina:</i> Sulfaniluree: OR: 3.7⁴¹.</p>	<p>Metformina: effetti gastro-intestinali; rari casi di acidosi lattica.</p> <p>Acarbosio: effetti gastro-intestinali.</p> <p>Sulfaniluree: aumento di peso; ipoglicemie.</p> <p>Pioglitazone: ritenzione di liquidi; aumento di peso; scompenso cardiaco; fratture ossee.</p> <p>DPP-4i: pancreatite (sospetto); pemfigoide (rari).</p> <p>GLP-1 RA: effetti gastro-intestinali; colelitiasi; pancreatiti.</p> <p>SGLT-2i: infezioni genito-urinarie; cheto-acidosi (rara).</p> <p>Insulina: ipoglicemia; aumento di peso.</p>
Grado di evidenza		
<i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderata	Alta per gli effetti sui MACE di pioglitazone e sulfaniluree; Moderata per tutti gli altri <i>outcome</i> critici considerati.	
Valore		
<i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. HbA1c, peso corporeo, ipoglicemia severa, complicanze, macrovascolari e mortalità sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ⁷⁻⁹ .	
Bilancio degli effetti		
<i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Il bilancio degli effetti è favorevole per la metformina, GLP1 RA e inibitori della SGLT2 rispetto alle altre classi di farmaci, mentre è sfavorevole per le sulfaniluree.	
Risorse necessarie		
<i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Trascurabili per metformina, pioglitazone, sulfaniluree ed acarbosio. Elevati per GLP-1 RA e insulina. Moderati per le altre classi ¹⁰ .	Alcune molecole bioequivalenti potrebbero ridurre i costi per i farmaci più costosi, quali ad esempio insulina e GLP-1 RA.
Grado di evidenza sulle risorse necessarie		
<i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Alta	Ci sono numerosi studi di buona qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	
Costo-efficacia		
<i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Le considerazioni di costo-efficacia variano a seconda dei farmaci impiegati e, nonostante l'ampia disponibilità di studi che hanno valutato coppie o un numero limitato di approcci, mancano tuttavia network meta-analisi sulle implicazioni economiche che permetterebbero di avere informazioni comparative sull'ampia disponibilità di alternative ad oggi presenti sul mercato.	

Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio Probab. nessun impatto	Evidenza I farmaci raccomandati come trattamento di prima e seconda linea sono già considerati tali dalle precedenti linee guida nei pazienti senza pregressi eventi cardiovascolari ^{7-9,18} .	Considerazioni aggiuntive
Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio Probabilmente sì	Evidenza Non esistono evidenze disponibili.	Considerazioni aggiuntive
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio Probabilmente sì	Evidenza La maggior parte dei pazienti in Italia è già in trattamento con metformina, mentre GLP-1 RA e SGLT-2i sono ancora poco utilizzati; le sulfaniluree seppur ancora prescritte sono negli ultimi anni significativamente in calo ^{11,12} .	Considerazioni aggiuntive

5.4. TERAPIA CON INSULINA BASALE

Pazienti con diabete mellito di tipo 2 in trattamento con insulina basale, confronto tra analoghi lenti e insulina umana NPH.

Quesito

Nei pazienti con diabete di tipo 2 che utilizzano insulina basale, sono preferibili gli analoghi lenti o l'insulina umana NPH?

Critici: Ipoglicemie (8)
Non critici: Qualità della vita (6)
 Preferenze del paziente (6)
 HbA1c (2)
 Peso corporeo (2)
 Chetosi (2)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Analoghi lenti dell'insulina
Confronto	Insulina NPH
Outcome critici	Ipoglicemia
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		Considerazioni aggiuntive
Giudizio	Evidenza	

Si	<p>L'ipoglicemia ha un impatto notevole sulla qualità della vita nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina⁴⁴⁻⁴⁶ e rappresenta un ostacolo al raggiungimento dei target glicemici desiderati.</p> <p>Le evidenze disponibili suggeriscono che gli analoghi lenti dell'insulina siano associati ad un minore rischio di ipoglicemia e ad un miglior controllo glico-metabolico, rispetto all'insulina umana, nei soggetti con diabete di tipo 2⁴⁷⁻⁵⁰.</p>	
----	--	--

Effetti favorevoli*Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Grandi	<p>Effetti degli analoghi lenti dell'insulina sul rischio di ipoglicemie severe rispetto a insulina NPH</p> <p>Ipoglicemia totale: -30%.</p> <p>Ipoglicemia notturna: -52%.</p> <p>Nessun effetto significativo sul rischio di ipoglicemia severa.</p>	Non ci sono studi di confronto diretto tra insulina NPH e nuovi analoghi lenti dell'insulina (glargin U300 e degludec) e aspart e lispro protaminata.

Effetti sfavorevoli*Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessun aumento rilevante di eventi avversi con analoghi lenti rispetto a insulina NPH nei trial disponibili in letteratura.	

Grado di evidenza*Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto Bassa	Bassa per tutti e tre gli <i>outcome</i> (ipoglicemia totale, notturna e severa).	

Valore*Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Il rischio ipoglicemico nei pazienti trattati con insulina è già indicato tra gli obiettivi principali del trattamento dalle principali linee guida ^{7-9,18} .	

Bilancio degli effetti*Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	Il bilancio degli effetti dell'uso degli analoghi lenti dell'insulina rispetto a insulina NPH è favorevole per la riduzione del rischio di ipoglicemia totale e notturna.	Nonostante il disegno "treat-to-target" di quasi tutti i trial inclusi nella valutazione, si è osservata una riduzione di HbA1c e glicemia a digiuno (HbA1c: -0.1% e glicemia a digiuno: -4 mg/dl) senza aumento di peso.

Risorse necessarie*Quale è l'ammontare dei costi previsti?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Costi diretti elevati ⁵¹ .	L'introduzione dei biosimilari può ridurre i costi medi di alcuni analoghi lenti dell'insulina.

Grado di evidenza sulle risorse necessarie*Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Alta	Ci sono numerosi studi di buona qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	

Costo-efficacia*La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Studi di farmacoeconomia hanno mostrato elevati costi diretti per le nuove formulazioni di insulina, nonostante che il rapporto costo-efficacia sia generalmente favorevole per i dati su QALY e eventi ipoglicemici.	L'introduzione dei biosimilari può ridurre i costi medi di alcuni analoghi lenti dell'insulina e può modificare il giudizio sulla costo-efficacia.
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio <i>Probab. nessun impatto</i>		
	Nessun impatto atteso (gli analoghi lenti dell'insulina sono già considerati in Italia lo <i>standard of care</i> ^{7,8}).	Considerazioni aggiuntive
Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio Probabilmente sì	Evidenza Gli analoghi lenti dell'insulina sono già considerati in Italia lo <i>standard of care</i> ^{7,8} .	Considerazioni aggiuntive
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio Si	Evidenza Gli analoghi lenti dell'insulina sono già considerati in Italia lo <i>standard of care</i> ^{7,8} .	Considerazioni aggiuntive

5.5. TERAPIA CON INSULINA PRANDIALE

Pazienti con diabete mellito di tipo 2 in trattamento con insulina prandiale, confronto tra analoghi rapidi e insulina umana regolare.

Quesito

Nei pazienti con diabete di tipo 2 che utilizzano insulina prandiale, sono preferibili gli analoghi rapidi o l'insulina umana regolare?

Critici: Ipoglicemie (8)

HbA1c (7)

Qualità della vita (7)

Non critici: Preferenze del paziente (6)

Peso corporeo (2)

Chetosi (2)

Popolazione	Personne con diabete di tipo 2
Intervento	Analoghi rapidi dell'insulina
Confronto	Insulina umana regolare
Outcome critici	Ipoglicemia; HbA1c; Qualità della vita.
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema

Il problema è una priorità?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	<p>L'ipoglicemia ha un impatto notevole sulla qualità della vita nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina⁴⁴⁻⁴⁶ e rappresenta un ostacolo al raggiungimento dei target glicemici desiderati. Le evidenze disponibili suggeriscono che gli analoghi rapidi dell'insulina siano associati ad un minore rischio di ipoglicemia e ad un miglior controllo glico-metabolico, rispetto all'insulina umana, nei soggetti con diabete di tipo 1⁵². Alcuni studi suggeriscono possibili vantaggi anche nei pazienti con diabete di tipo 2, ma i risultati non sono univoci e conclusivi⁵³.</p>	

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccoli	<p>Effetti degli analoghi rapidi dell'insulina rispetto a insulina regolare umana su:</p> <p>Nessun effetto su HbA1c e ipoglicemia.</p> <p>Miglioramento della qualità della vita rilevato in uno studio².</p>	<p>Effetti degli analoghi rapidi dell'insulina sulla glicemia post-prandiale</p> <p>I trial clinici di breve durata (non inclusi nella valutazione delle evidenze per questa raccomandazione) mostrano un miglioramento delle glicemie postprandiali rispetto alla terapia con insulina regolare umana⁵⁴.</p>

Effetti sfavorevoli

Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessun aumento rilevante di eventi avversi con analoghi rapidi rispetto a insulina regolare umana nei trial disponibili in letteratura.	

Grado di evidenza

Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Molto bassa per HbA1c; bassa per tutti gli altri <i>outcome</i> critici.	

ValoreEsiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli *outcome* principali?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Il rischio ipoglicemico, la HbA1c e la qualità della vita nei pazienti trattati con insulina sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento dalle principali linee guida ^{7-9,18} .	

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Il bilancio degli effetti dell'uso degli analoghi rapidi dell'insulina rispetto a insulina regolare umana è favorevole per il miglioramento della qualità della vita senza effetti negativi.	Gli analoghi rapidi dell'insulina migliorano il controllo glicemico postprandiale ⁵³ .

Risorse necessarie

Quale è l'ammontare dei costi previsti?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderate	Costi diretti elevati ⁵¹ .	L'introduzione dei biosimilari può ridurre i costi medi di alcuni analoghi lenti dell'insulina.

Grado di evidenza sulle risorse necessarie

Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Bassa	Ci sono pochi studi sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Studi di farmacoeconomia hanno mostrato costi diretti più elevati per gli analoghi rapidi dell'insulina; il rapporto costo-efficacia potrebbe essere favorevole per gli analoghi visti i piccoli effetti sul rischio ipoglicemico ed il miglioramento possibile della qualità della vita.	L'introduzione dei biosimilari può ridurre i costi medi di alcuni analoghi lenti dell'insulina e può modificare il giudizio sulla costo-efficacia.
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente nessun impatto	Nessun impatto atteso (gli analoghi rapidi dell'insulina sono già considerati in Italia lo <i>standard of care</i> ^{7,8}).	
Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Gli analoghi rapidi dell'insulina sono già considerati in Italia lo <i>standard of care</i> ^{7,8} .	
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	Gli analoghi rapidi dell'insulina sono già considerati in Italia lo <i>standard of care</i> ^{7,8} .	

5.6. TERAPIA INSULINICA CON MICROINFUSORI

Pazienti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato in trattamento con iniezioni multiple di insulina, confronto tra somministrazione di insulina mediante microinfusori e iniezioni multiple.

Quesito

Nei pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati dalla terapia con insulina basal-bolus, è utile l'uso del microinfusore?

Critici: Ipoglicemia severa (8)
 HbA1c (8)
 Qualità della vita (7)
 Preferenze del paziente (7)

Non critici: Chetosi (4)
 Peso corporeo (2)

Popolazione	Personne con diabete di tipo 2
Intervento	Microinfusore
Confronto	Iniezioni multiple di insulina
Outcome critici	Ipoglicemia severa; HbA1c; Qualità della vita; Preferenze del diabete.
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema Il problema è una priorità?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente Si	<p>Le evidenze disponibili suggeriscono che la terapia con microinfusori sia associata ad un minore rischio di ipoglicemia e ad un miglior controllo glico-metabolico, rispetto alla terapia multiniettiva, nei soggetti con diabete di tipo 1^{55,56}; i possibili effetti benefici nei pazienti con diabete di tipo 2 sono invece meno chiari ed i risultati degli studi meno univoci e conclusivi⁵⁷.</p>	
Effetti favorevoli Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?		
Trascurabili	<p>Effetti della terapia con microinfusore rispetto a quella multiniettiva</p> <p>Nessun effetto significativo sul rischio di ipoglicemia severa, HbA1c. Dati non conclusivi sulla qualità della vita. Nessun dato disponibile sulle preferenze del paziente.</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p> <p>I microinfusori potrebbero avere dei vantaggi in alcuni specifici sottogruppi di pazienti con diabete di tipo 2 (ad es.: quelli con necessità di basalizzazione diversa durante le ore notturne) ed avere svantaggi in altri (ad es.: pazienti con minore confidenza con la tecnologia).</p>
Effetti sfavorevoli Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?		
Trascurabili	Nessuno.	<p>Considerazioni aggiuntive</p> <p>La complessità dei microinfusori potrebbe teoricamente aumentare i rischi di effetti sfavorevoli in alcuni pazienti.</p>
Grado di evidenza Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?		
Molto bassa	Molto bassa per HbA1c e preferenze del paziente e bassa per le ipoglicemie severe.	
Valore Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?		
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Il rischio ipoglicemico, la HbA1c nei pazienti trattati con insulina sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento dalle principali linee guida ^{7-9,18} .	
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?		
Neutrale	Il bilancio degli effetti dell'uso del microinfusore rispetto alle iniezioni multiple di insulina è neutrale.	<p>Considerazioni aggiuntive</p> <p>È ragionevole pensare che il bilancio degli effetti possa essere favorevole per alcuni sottogruppi di pazienti (ad es.: quelli con necessità di basalizzazione diversa durante le ore notturne) e sfavorevole in altri (ad es.: pazienti con minore confidenza con la tecnologia).</p>
Risorse necessarie Quale è l'ammontare dei costi previsti?		

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Elevati	Costi diretti molto elevati che potrebbero essere ridotti con nuovi dispositivi.	
Grado di evidenza sulle risorse necessarie <i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio		
Nessuno studio	Non ci sono studi sull'argomento riferiti a pazienti con diabete di tipo 2 ⁸⁸ (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	Considerazioni aggiuntive
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio		
Non so	Non ci sono studi sull'argomento riferiti a pazienti con diabete di tipo 2 ⁸⁸ (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	Considerazioni aggiuntive
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio		
Probabilmente ridotta	Il corretto utilizzo dei microinfusori richiede specifici corsi educativi, acquisizione di competenze tecniche ed un continuo ed accurato follow-up in centri specialistici, l'accessibilità ai quali potrebbe non essere agevole per tutti i pazienti, soprattutto quelli residenti lontano dai centri abitati.	Considerazioni aggiuntive
Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio		
Non so	Non ci sono studi sull'argomento in pazienti con diabete di tipo 2.	Considerazioni aggiuntive
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio		
Non so	Non ci sono studi sull'argomento.	Considerazioni aggiuntive

6. MONITORAGGIO GLICEMICO

6.1. MONITORAGGIO GLICEMICO STRUTTURATO

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra monitoraggio glicemico strutturato e non strutturato (senza schemi predefiniti) in pazienti con diabete di tipo 2.

Quesito:

È preferibile un monitoraggio strutturato o non strutturato della glicemia capillare per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

Critici: HbA1c (7)

Non critici: Ipoglicemia (6)

Preferenze del paziente (4)

Indice di massa corporea (6)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Monitoraggio glicemico strutturato
Confronto	Monitoraggio glicemico non strutturato
Outcome critici	HbA1c
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema Il problema è una priorità?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	L'utilizzo del monitoraggio glicemico capillare è ormai molto diffuso tra i pazienti con diabete di tipo 2. Tale monitoraggio può essere fatto secondo schemi precostituiti (strutturato) oppure in maniera casuale a momenti imprecisati durante la giornata. Alcuni studi mostrano come la modalità strutturata possa avere migliori effetti sul controllo glicemico ⁵⁹ .	
Effetti favorevoli Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccoli	HbA1c (-0,3%).	
Effetti sfavorevoli Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Questo problema non è stato esplorato.	
Grado di evidenza Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Molto bassa per HbA1c.	

Valore Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?		
Giudizio Probabilmente non rilevante	Evidenza Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA1c, il rischio ipoglicemico e la qualità della vita sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ⁷⁻⁹ .	Considerazioni aggiuntive
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?		
Giudizio Probabilmente a favore dell'intervento	Evidenza Piccolo, ma significativo, miglioramento di HbA1c. Nessun effetto collaterale riportato.	Considerazioni aggiuntive
Risorse necessarie Quale è l'ammontare dei costi previsti?		
Giudizio Moderato risparmio	Evidenza Non necessarie risorse aggiuntive. In alcuni casi è possibile che l'intervento proposto determini un modesto risparmio di risorse.	Considerazioni aggiuntive
Grado di evidenza sulle risorse necessarie Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?		
Giudizio Molto bassa	Evidenza Ci sono pochi studi di scarsa qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	Considerazioni aggiuntive
Costo-efficacia La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?		
Giudizio Probabilmente a favore dell'intervento	Evidenza L'intervento strutturato potrebbe essere costo-efficace visto il piccolo, ma significativo, miglioramento del compenso glicemico, senza costi aggiuntivi.	Considerazioni aggiuntive
Equità Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?		
Giudizio Probabilmente nessun impatto	Evidenza Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti.	Considerazioni aggiuntive
Accettabilità L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?		
Giudizio Sì	Evidenza Non esistono evidenze disponibili.	Considerazioni aggiuntive
Fattibilità L'intervento è fattibile?		
Giudizio Sì	Evidenza Molti pazienti seguiti dalle diabetologie in Italia ricevono già istruzioni strutturate per un adeguato controllo glicemico ⁷⁻⁹ .	Considerazioni aggiuntive

6.2. MONITORAGGIO GLICEMICO IN CONTINUO

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra monitoraggio glicemico in continuo (monitoraggio continuo o a scansione) e capillare in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina basal-bolus.

Quesito:

Nei pazienti con diabete di tipo 2 in terapia insulinica basal-bolus, è preferibile il monitoraggio in continuo del glucosio sottocute o il monitoraggio tradizionale della glicemia capillare?

Critici: HbA1c (8)

Ipoglicemia severa (8)

Preferenza dei pazienti (7)

Non critici: -

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Monitoraggio glicemico in continuo
Confronto	Glicemie capillari
Outcome critici	HbA1c, Ipoglicemia severa, Preferenza dei pazienti
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema Il problema è una priorità?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Alcuni studi hanno mostrato effetti favorevoli del monitoraggio continuo della glicemia su alcuni parametri quali la HbA1c e il rischio ipoglicemico in pazienti affetti da diabete di tipo 1 ⁵⁵ . Tali benefici osservati nel diabete di tipo 1, non possono essere automaticamente trasferiti al paziente con diabete di tipo 2 insulino-trattato, che differisce per età, meccanismi fisiopatologici, comorbidità, ecc. e necessitano quindi di essere dimostrati.	
Effetti favorevoli Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccoli	HbA1c: -0,3% Ipoglicemia severa: nessun evento registrato negli studi disponibili. Preferenza dei pazienti: nessun dato disponibile.	
Effetti sfavorevoli Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Possibile peggioramento della qualità della vita con il monitoraggio in continuo della glicemia.	
Grado di evidenza Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Molto bassa per tutti gli outcome critici considerati.	
Valore Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?		

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA1c e l'ipoglicemia severa sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ⁷⁻⁹ .	
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Piccolo miglioramento dei livelli di HbA1c a favore dell'intervento, senza aumentare il rischio ipoglicemico, ma con possibile peggioramento della qualità della vita.	La dimensione campionaria dei pochi studi disponibili non è sufficiente per effettuare delle analisi per sottogruppo. È possibile che alcune sottopopolazioni di pazienti con diabete di tipo 2 possano beneficiare di maggiori effetti positivi ed sperimentare minori effetti negativi con l'utilizzo del monitoraggio in continuo della glicemia (es. pazienti più giovani, con maggiore grado di istruzione, o maggiori competenze tecniche ecc.)
Risorse necessarie <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	In molti casi l'incremento di costi non è significativo; pochi studi mostrano costi diretti elevati con un'eterogeneità che dipende dal contesto considerato.	
Grado di evidenza sulle risorse necessarie <i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderata	Ci sono studi di buona qualità sull'argomento con metodi utilizzati molto eterogenei che rendono difficile una valutazione complessiva (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Nella maggior parte degli studi non sono state necessarie risorse aggiuntive significative; in qualche caso invece i costi sono stati elevati ed in altri si è osservato un moderato risparmio.	Alcune caratteristiche dei pazienti o il grado di compenso glicemico potrebbero far variare il giudizio sulla costo-efficacia.
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente ridotta	Nessuna evidenza specifica sull'argomento.	I pazienti anziani hanno solitamente più difficoltà nell'acquisire competenze tecniche ⁶⁰ .
Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Nessuno studio sull'argomento.	È possibile che alcune sottopopolazioni di pazienti con diabete di tipo 2 possano accettare meglio o peggio l'utilizzo del monitoraggio in continuo della glicemia (es. pazienti più giovani, con maggiore grado di istruzione, o maggiori competenze tecniche ecc. potrebbero accettare meglio l'intervento proposto).
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Nessuno studio sull'argomento.	Effettuare l'educazione a un numero elevato di pazienti potrebbe rappresentare un problema di fattibilità per alcune realtà diabetologiche con minori risorse.

Bibliografia essenziale

1. Panel S-AG. https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/07/LG_379_diabete_2.pdf. 2021. Last accessed on 13/09/2021.
2. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases* : NMCD. 2009;19(9):604-612.
3. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9677):1765-1772.
4. Hemmingsen B, Lund SS, Cluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(11):Cd008143.
5. Sardar P, Udell JA, Chatterjee S, Bansilal S, Mukherjee D, Farkouh ME. Effect of Intensive Versus Standard Blood Glucose Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in Different Regions of the World: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(5).
6. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2015;3(5):356-366.
7. NICE. Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. 2015 [cited 2018 Apr 4]. p. 1-57. 2018; Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-1837338615493>.
8. https://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018_protetto2.pdf. Last accessed on April, 11st 2021.
9. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):193-203.
10. Barrera FJ, Toloza FJ, Ponce OJ, et al. The validity of cost-effectiveness analyses of tight glycemic control. A systematic survey of economic evaluations of pharmacological interventions in patients with type 2 diabetes. *Endocrine*. 2020.
11. <https://www.siditalia.it/ricerca/centro-studi-e-ricerche/22-ricerca/centro-studi-e-ricerche/68-arno-diabete>. Last accessed on April, 11st 2021.
12. <https://aemmedi.it/annali-amd/>. Last accessed on April, 11st 2021.
13. da Vico L, Monami M, Biffi B, et al. Targeting educational therapy for type 2 diabetes: identification of predictors of therapeutic success. *Acta diabetologica*. 2013;50(3):309-317.
14. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S120-143.
15. Rothberg AE, McEwen LN, Kraftson AT, Fowler CE, Herman WH. Very-low-energy diet for type 2 diabetes: an underutilized therapy? *Journal of diabetes and its complications*. 2014;28(4):506-510.
16. Kloecker DE, Zaccardi F, Baldry E, Davies MJ, Khunti K, Webb DR. Efficacy of low- and very-low-energy diets in people with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of interventional studies. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2019;21(7):1695-1705.
17. Martín-Peláez S, Fito M, Castaner O. Mediterranean Diet Effects on Type 2 Diabetes Prevention, Disease Progression, and Related Mechanisms. A Review. *Nutrients*. 2020;12(8).

18. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S111-S124.
19. Mulè S, Falla M, Conti A, et al. Macronutrient and Major Food Group Intake in a Cohort of Southern Italian Adults. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2018;7(4).
20. Moghetti P, Balducci S, Guidetti L, Mazzuca P, Rossi E, Schena F. Walking for subjects with type 2 diabetes: A systematic review and joint AMD/SID/SISMES evidence-based practical guideline. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2020;30(11):1882-1898.
21. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2007;147(6):357-369.
22. Coyle D, Coyle K, Kenny GP, et al. Cost-effectiveness of exercise programs in type 2 diabetes. *International journal of technology assessment in health care*. 2012;28(3):228-234.
23. Lanhers C, Walther G, Chapier R, et al. Long-term cost reduction of routine medications following a residential programme combining physical activity and nutrition in the treatment of type 2 diabetes: a prospective cohort study. *BMJ open*. 2017;7(4):e013763.
24. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*. 2010;33(12):e147-167.
25. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065-2079.
26. Aguiar EJ, Morgan PJ, Collins CE, Plotnikoff RC, Callister R. Efficacy of interventions that include diet, aerobic and resistance training components for type 2 diabetes prevention: a systematic review with meta-analysis. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity*. 2014;11:2.
27. Hou L, Ge L, Li Y, et al. Physical activity recommendations for patients with type 2 diabetes: a cross-sectional survey. *Acta diabetologica*. 2020;57(7):765-777.
28. Mannucci E, Bonifazi A, Monami M. Comparison between different types of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and network metanalysis of randomized CONTROLLED trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2021.
29. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, et al. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. *Annals of internal medicine*. 2005;143(6):427-438.
30. Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, Brown A, Pichert JW, Elasy TA. Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression. *Patient education and counseling*. 2004;52(1):97-105.
31. Glazier RH, Bajcar J, Kennie NR, Willson K. A systematic review of interventions to improve diabetes care in socially disadvantaged populations. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1675-1688.
32. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(2):Cd003417.
33. Steinsbekk A, Rygg L, Lisulo M, Rise MB, Fretheim A. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. *BMC health services research*. 2012;12:213.
34. Singer J, Levy S, Shimon I. Group versus Individual Care in Patients with Long-Standing Type 1 and Type 2 Diabetes: A One-Year Prospective Noninferiority Study in a Tertiary Diabetes Clinic. *J Diabetes Res*. 2018;2018:1807246.
35. Sperl-Hillen J, Beaton S, Fernandes O, et al. Comparative effectiveness of patient education methods for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Archives of internal medicine*. 2011;171(22):2001-2010.
36. van Puffelen AL, Rijken M, Heijmans M, Nijpels G, Schellevis FG. Effectiveness of a self-management support program for type 2 diabetes patients in the first years of illness: Results from a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218242.

37. Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *European journal of heart failure*. 2020;22(2):196-213.
38. Mannucci E, Naletto L, Vaccaro G, et al. Efficacy and safety of glucose-lowering agents in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis of randomized, active comparator-controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases* : NMCD. 2021;31(4):1027-1034.
39. Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Mannucci E. Effect of metformin on all-cause mortality and major adverse cardiovascular events: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases* : NMCD. 2020.
40. Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, Sesti G, Mannucci E, Monami M. Major cardiovascular events, heart failure, and atrial fibrillation in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases* : NMCD. 2020;30(7):1106-1114.
41. Mannucci E, Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G. Effect of insulin secretagogues on major cardiovascular events and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases* : NMCD. 2020;30(10):1601-1608.
42. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *European journal of endocrinology*. 2009;160(6):909-917.
43. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2014;16(5):457-466.
44. Brändle M, Azoulay M, Greiner RA. Cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes mellitus, modeling the interaction between hypoglycemia and glycemic control in Switzerland. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2011;49(3):217-230.
45. Chevalier P, Vandebrouck T, De Keyzer D, Mertens A, Lamotte M. Cost and co-morbidities associated with hypoglycemic inpatients in Belgium. *Journal of medical economics*. 2016;19(1):44-52.
46. Dalal MR, Kazemi M, Ye F, Xie L. Hypoglycemia After Initiation of Basal Insulin in Patients with Type 2 Diabetes in the United States: Implications for Treatment Discontinuation and Healthcare Costs and Utilization. *Advances in therapy*. 2017;34(9):2083-2092.
47. Holmes RS, Crabtree E, McDonagh MS. Comparative effectiveness and harms of long-acting insulins for type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2019;21(4):984-992.
48. Hong T, Lu J, Zhang P, et al. Efficacy and Safety of Basal Analog Regimens in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2019;10(3):1051-1066.
49. Madenidou AV, Paschos P, Karagiannis T, et al. Comparative Benefits and Harms of Basal Insulin Analogues for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2018;169(3):165-174.
50. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice*. 2008;81(2):184-189.
51. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1205984/rapporto-osmed-2019.pdf/f41e53a4-710a-7f75-4257-404647dofe1e>. Last accessed on April, 21th 2021.
52. Melo KFS, Bahia LR, Pasinato B, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2019;11:2.
53. Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2009;11(1):53-59.
54. Pala L, Mannucci E, Dicembrini I, Rotella CM. A comparison of mealtime insulin aspart and human insulin in combination with metformin in type 2 diabetes patients. *Diabetes research and clinical practice*. 2007;78(1):132-135.

55. Dicembrini I, Pala L, Caliri M, et al. Combined continuous glucose monitoring and subcutaneous insulin infusion versus self-monitoring of blood glucose with optimized multiple injections in people with type 1 diabetes: A randomized cross-over trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2020;22(8):1286-1291.
56. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Acta diabetologica*. 2010;47 Suppl 1:77-81.
57. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2009;117(5):220-222.
58. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine W, de Portu S, Nørgaard K, Pickup JC. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin in Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2015;32(11):1415-1424.
59. Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2010;14(12):1-140.
60. Martínez-Pérez B, de la Torre-Díez I, López-Coronado M. Mobile health applications for the most prevalent conditions by the World Health Organization: review and analysis. *Journal of medical Internet research*. 2013;15(6):e120.