

a cura di Sebastiano Squatrito

Linea Guida “La terapia del diabete mellito di tipo 1”: aggiornamento tecnologico e miglioramento della qualità assistenziale *Guideline “The treatment of type 1 diabetes mellitus”: technological update and improvement of quality of care*

Basilio Pintaudi

SC Diabetologia, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2502b>

ABSTRACT

The national guideline ‘The treatment of type 1 diabetes mellitus’ was developed in accordance with the GRADE method. It comprises 17 recommendations on the most relevant clinical topics. The most significant update of the guideline concerns the recommendations on glucose monitoring. It is recommended that all persons with type 1 diabetes use a continuous glucose monitoring system and that persons with a history of severe hypoglycaemia, unawareness hypoglycaemia or with frequent episodes of hypoglycaemia should use continuous glucose monitoring systems with predictive alerts.

KEYWORDS

Clinical guidelines, type 1 diabetes, continuous glucose monitoring, technology.

Nel giugno 2024 viene pubblicata dall’Istituto Superiore di Sanità (ISS) l’aggiornamento della Linea Guida (LG) “La terapia del diabete mellito di tipo 1” (1). Tale documento deriva dall’impegno congiunto di tre Società scientifiche: Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Diabetologia (SID), Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP). Essa rappresenta un importante punto di riferimento clinico con notevoli risvolti organizzativi e medico-legali. Il fattore determinante la sua origine si può inizialmente ricondurre alla pubblicazione della Legge Bianco-Gelli risalente al marzo 2017 (2). Tale Legge introduceva le LG quale fondamentale strumento normativo utile a sostenere la non punibilità del professionista sanitario nei casi di contenzioso medico-legale. In particolare, l’articolo 5 della suddetta Legge stabilisce la non punibilità dell’operatore sanitario qualora nel verificarsi di un evento avverso di salute a causa di imperizia si sia agito in accordo a Linee Guida o, in assenza di queste, a raccomandazioni di buona pratica clinico-assistenziale. La LG è stata sviluppata in accordo alle indicazioni metodologiche e procedurali stabilite

dall'ISS ed in particolare seguendo le procedure previste dal metodo GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) (3, 4). Tale metodo, seppur ampiamente riconosciuto a livello internazionale come il più robusto, non è stato storicamente applicato per l'elaborazione di LG nazionali né internazionali, almeno in ambito diabetologico. I documenti internazionali di riferimento sono infatti nella quasi totalità dei casi elaborati sotto forma di documenti di consenso o position papers. Tali documenti, pur rappresentando un valido supporto all'indirizzo clinico in assenza di più valide alternative, sono talvolta carenti di almeno due aspetti fondamentali che il GRADE ritiene invece mandatori: l'interpretazione oggettiva della sintesi delle evidenze, che deve essere sistematica, e la totale imparzialità nell'elaborazione delle raccomandazioni garantita da accurato rilevamento e gestione dei conflitti di interesse dei partecipanti al Panel delle LG. Tutti questi aspetti sono stati accuratamente considerati dal Panel multidisciplinare e multiprofessionale che ha lavorato alla produzione e all'aggiornamento delle LG italiane e sono stati oggetto di valutazione qualitativa mediante un referaggio esterno operato da reviewers indipendenti e dallo stesso ISS anche mediante uno strumento internazionalmente riconosciuto quale l'AGREE 2 (Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation) (5).

L'attuale versione delle LG comprende pertanto 17 raccomandazioni (Tab. 1) sui più rilevanti temi clinici diabetologici: terapia farmacologica, comprendente anche la parte di infusione insulinica mediante pompe insuliniche; monitoraggio del glucosio; attività fisica; terapia nutrizionale; obiettivi del trattamento; trapianto di isole pancreatiche; terapia educativa, comprendente anche aspetti legati al processo di transizione strutturato dalla diabetologia pediatrica a quella dell'adulto.

Tutte le raccomandazioni sono il risultato della valutazione basata sia su aspetti clinici che economici, essendo indispensabile per la quasi totalità dei temi trattati l'analisi di costo-efficacia operata da un economista sanitario incluso nel Panel. Un'altra figura fondamentale presente nel Panel è il rappresentante dei pazienti, il cui ruolo è quello di interpretare, dal punto di vista di persona affetta da diabete o suo caregiver, in che misura l'applicazione pratica delle raccomandazioni contenute all'interno delle LG possa andare ad impattare nel percorso di cura della persona con diabete valutandone la sua diretta percezione.

L'aggiornamento più significativo della LG riguarda le raccomandazioni relative al monitoraggio del glucosio. In questo contesto le raccomandazioni sono due. La prima deriva dal quesito clinico se in persone con diabete mellito di tipo 1 sia preferibile l'utilizzo di sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio o di automonitoraggio glicemico capillare (SMBG, Self Monitoring of Blood Glucose). Dopo sistematica valutazione della letteratura disponibile e delle prove di costo-efficacia viene raccomandato di utilizzare per tutte le persone affette da diabete di tipo 1 un sistema di monitoraggio in continuo del glucosio rispetto all'automonitoraggio glicemico capillare. Diversi trials clinici randomizzati hanno infatti evidenziato vantaggi sul rischio di ipoglicemia, sui livelli di emoglobina glicata, sul Time In Range e sulla variabilità glicemica quando i soggetti partecipanti utilizzavano sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio rispetto all'automonitoraggio glicemico capillare (6). L'utilizzo di sistemi di monitoraggio in continuo è risultato inoltre essere costo-efficace (7-11). Tale raccomandazione conferma dunque come i dispositivi CGM (Continuous Glucose Monitoring) e isCGM (intermittently scanned Continuous Glucose Monitoring) siano in grado di consentire una gestione più efficace della malattia e della terapia. Inoltre, l'analisi dei dati del sensore può mettere in luce come la dieta, l'esercizio fisico, i farmaci e lo stile di vita influiscano sui livelli glicemici, mettendo le persone affette da diabete nella condizione di prendere decisioni più consapevoli ed acquisire un maggiore senso di fiducia nell'autogestione della terapia e della propria condizione. L'altra raccomandazione relativa al monitoraggio del glucosio affronta il quesito se in persone affette da diabete mellito di tipo 1 sia preferibile l'utilizzo di sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio dotati di avvisi predittivi o di sistemi privi di avvisi predittivi. Tutti i sistemi disponibili sono dotati di allarmi soglia, personalizzabili sulla base delle necessità cliniche dei pazienti, in grado di allarmare il paziente al raggiungimento di un determinato valore di glucosio alto e basso. Tra i sistemi disponibili, alcuni sono in grado di offrire all'utilizzatore la possibilità di attivare, oltre agli allarmi soglia, anche gli avvisi. In particolare, si tratta di avvisi predittivi che scattano quando i valori di glucosio stanno per avvicinarsi alla soglia predefinita di iperglicemia o di ipoglicemia. Tali avvisi permettono al paziente di intervenire preventivamente,

Tabella 1 ♦ **Sintesi delle raccomandazioni**

TERAPIA FARMACOLOGICA
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 si suggerisce di utilizzare schemi insulinici basal-bolus rispetto a schemi con insuline pre-miscelate.
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 che utilizzano schemi insulinici basal-bolus si raccomanda di utilizzare come insulina basale un analogo lento dell'insulina rispetto a insulina umana NPH.
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 in terapia insulinica intensiva si raccomanda di usare come insulina prandiale un analogo rapido dell'insulina.
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 in terapia multiiniettiva si suggerisce di utilizzare un ago per insulina non più lungo di 4 mm.
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 scompensato si raccomanda di offrire al paziente l'opzione di una terapia insulinica mediante microinfusore di insulina rispetto alla terapia insulinica multiiniettiva per i vantaggi sui livelli di emoglobina glicata, le ipoglicemie severe, la qualità di vita e la soddisfazione per il trattamento.
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 non scompensato si suggerisce di offrire al paziente l'opzione di una terapia insulinica mediante microinfusore di insulina rispetto alla terapia insulinica multiiniettiva per i vantaggi su variabilità glicemica, qualità di vita e soddisfazione per il trattamento.
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 si raccomanda l'utilizzo di sistemi ad ansa chiusa costituiti da microinfusore e sensore con automatismo rispetto all'uso di sistemi senza automatismo.
MONITORAGGIO DEL GLUCOSIO
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 si raccomanda di utilizzare un sistema di monitoraggio in continuo del glucosio rispetto all'automonitoraggio glicemico capillare.
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 con storia di ipoglicemia severa o ipoglicemie inavvertite o con frequenti episodi di ipoglicemia si raccomanda di utilizzare sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio dotati di avvisi predittivi rispetto a sistemi privi di avvisi predittivi.
ATTIVITÀ FISICA
In soggetti affetti da diabete di tipo 1, non esistono evidenze per preferire un tipo specifico di attività fisica (esclusivamente aerobico o contro resistenza).
TERAPIA NUTRIZIONALE
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 si suggerisce di utilizzare la tecnica del conteggio dei carboidrati per valutare l'esatto quantitativo di insulina da somministrare in occasione dei pasti.
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 si suggerisce di utilizzare una dieta non esclusivamente a basso indice glicemico.
OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 si raccomanda un controllo glicemico intensivo, con obiettivo di emoglobina glicata compresa tra 48 e 53 mmol/mol (6.5%-7.0%), al fine di ridurre il rischio di complicanze microangiopatiche, di malattia cardiovascolare e di ipoglicemia.
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 si raccomanda di avere come obiettivo il raggiungimento di un tempo in range (livelli di glucosio compresi tra 70 e 180 mg/dl) pari o superiore al 70% per i vantaggi sui livelli di emoglobina glicata, il grado di variabilità glicemica, l'insorgenza e/o la progressione di complicanze microangiopatiche.
TRAPIANTO DI ISOLE PANCREATICHE
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 instabile, nonostante la migliore terapia insulinica ottimizzata possibile, si suggerisce di avviare la valutazione per trapianto di isole pancreatiche.
TERAPIA EDUCAZIONALE
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 non controllato si consiglia l'utilizzo di programmi di educazione strutturata rispetto a fornire informazioni in modo non strutturato.
In soggetti con diabete mellito di tipo 1 seguiti in un setting di cura pediatrico si suggerisce di effettuare un processo di transizione strutturato dalla diabetologia pediatrica a quella dell'adulto.

assumendo ad esempio carboidrati, prima che i valori di glucosio raggiungano le soglie di ipoglicemia, oppure effettuando adeguate correzioni insuliniche prima che i valori di glucosio raggiungano le soglie di iperglicemia. Le evidenze disponibili hanno rilevato vantaggi sul rischio di ipoglicemia, sui livelli di Time In Range e di Time Below Range quando venivano utilizzati sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio dotati di avvisi predittivi rispetto a sistemi privi di avvisi predittivi. L'utilizzo di sistemi dotati di avvisi predittivi è risultato inoltre essere value for money (12). Con un livello di raccomandazione forte a favore dell'intervento e qualità delle prove moderata viene dunque raccomandato che persone affette da diabete mellito di tipo 1 con storia di ipoglicemia severa, con ipoglicemie inavvertite o con frequenti episodi di ipoglicemia debbano utilizzare sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio dotati di avvisi predittivi rispetto a sistemi privi di avvisi predittivi. Nelle considerazioni sull'implementazione della raccomandazione viene esplicitato che i sanitari debbano essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'utilizzo di sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio dotati di avvisi predittivi e che per questo scopo siano utili programmi educazionali specifici.

Attre raccomandazioni contenute nella LG affrontano rilevanti temi clinici che riguardano l'utilizzo della tecnologia nel processo di cura rivolto alle persone con diabete di tipo 1. Tuttavia, i dati real-world dell'assistenza specialistica in Italia (6) ci fanno osservare che siamo purtroppo ben lontani dall'essere aderenti a tali raccomandazioni e soprattutto ad offrire ai soggetti interessati l'opzione terapeutica che garantisca il migliore compromesso tra vantaggi e svantaggi tra quelle disponibili. Ad esempio, se guardiamo alla modalità di somministrazione insulinica, le LG ci raccomandano di offrire a soggetti con diabete mellito di tipo 1 scompensato l'opzione di una terapia insulinica mediante microinfusore di insulina rispetto alla terapia insulinica multiniettiva per i vantaggi sui livelli di emoglobina glicata, le ipoglicemie severe, la qualità di vita e la soddisfazione per il trattamento. Anche nel caso di diabete non scompensato si suggerisce di offrire al paziente l'opzione di una terapia insulinica mediante microinfusore di insulina rispetto alla terapia insulinica multiniettiva per i vantaggi su variabilità glicemica, qualità di vita e soddisfazione per il trattamento. Inoltre diversi trials clinici randomizzati hanno evidenziato vantaggi sui livelli di emoglobina glicata, sul Time In Range e sulla variabilità glicemica quando i soggetti partecipanti utilizzavano sistemi ad ansa chiusa costituiti da microinfusore e sensore con automatismo rispetto all'uso di sistemi senza automatismo. L'impiego dell'automatismo è peraltro risultato essere costo-efficace. Per tali motivi, con una specifica raccomandazione, le LG sostengono l'utilizzo di sistemi ad ansa chiusa costituiti da microinfusore e sensore con automatismo rispetto all'uso di sistemi senza automatismo. A fronte di tali raccomandazioni, per cui ci si aspetterebbe di trovare un riscontro nella pratica clinica corrente, la più recente edizione degli Annali AMD (13) ci consente di evidenziare come la prevalenza di utilizzo di microinfusori di insulina riguardi solamente circa un quinto della popolazione assistita. Questo dato permette di misurare la reale applicazione pratica delle LG e autorizza a formulare alcune considerazioni. La prima riflessione riguarda la persona affetta da diabete che allo stato attuale non sta ricevendo nella maggior parte dei casi la terapia migliore con importanti risvolti negativi sui principali parametri (emoglobina glicata, glucometria, ma anche qualità di vita) che determinano gli esiti di salute. La seconda riguarda i professionisti sanitari, i quali, se non aderenti alle LG, sono potenzialmente a rischio di contenziosi medico-legali. La terza riguarda il risvolto che l'applicazione o la non applicazione delle LG può avere sugli stakeholder. Se i professionisti sanitari non sono aderenti alle LG rimane difficile esplicitare ai gestori della spesa pubblica che gli strumenti tecnologici sono molto preziosi nella cura del diabete e che occorre sostenerne la prescrivibilità.

In conclusione, le LG costituiscono uno strumento adatto ad offrire alla persona affetta da una determinata patologia la migliore opzione disponibile al fine di garantire i migliori esiti di salute. Uno dei principi su cui si fondano è la necessaria omogeneizzazione delle cure, utile a garantire equità di accesso e sostenibilità nel contesto di un Sistema Sanitario purtroppo oggi sempre più regionalizzato. Gli aggiornamenti delle LG che nel corso del tempo si susseguiranno avranno lo scopo di attualizzare le evidenze disponibili sulla cui base verranno definite le raccomandazioni utili a tutti gli attori coinvolti a migliorare la qualità assistenziale e, di riflesso, la salute delle persone assistite.

BIBLIOGRAFIA

1. <https://www.iss.it/-/snlg-diabete-mellito-tip01>. Ultima consultazione: 15 giugno 2025.
2. Legge 8 marzo 2017, n. 24 Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie. (17G00041) (GU Serie Generale n. 64 del 17-03-2017).
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008; 336: 924-926. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
4. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016; 353: i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016.
5. AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care*. 2003; 12(1):18-23. doi: 10.1136/qhc.12.1.18.
6. Dicembrini I, Cosentino C, Monami M, Mannucci E, Pala L. Effects of real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2021; 58(4):401-410. doi: 10.1007/s00592-020-01589-3.
7. García-Lorenzo B, Rivero-Santana A, Vallejo-Torres L, Castilla-Rodríguez I, García-Pérez S, GarcíaPérez L, Perestelo-Pérez L. Cost-effectiveness analysis of real-time continuous monitoring glucose compared to self-monitoring of blood glucose for diabetes mellitus in Spain. *J Eval Clin Pract* 2018; 24(4):772-781. doi: 10.1111/jep.12987.
8. Wan W, Skandari MR, Minc A, Nathan AG, Winn A, Zarei P, O'Grady M, Huang ES. Cost-effectiveness of Continuous Glucose Monitoring for Adults With Type 1 Diabetes Compared With Self-Monitoring of Blood Glucose: The DIAMOND Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2018; 41(6):1227-1234. doi: 10.2337/dc17-1821.
9. Bilir SP, Hellmund R, Wehler B, Li H, Munakata J, Lamotte M. Cost-effectiveness Analysis of a Flash Glucose Monitoring System for Patients with Type 1 Diabetes Receiving Intensive Insulin Treatment in Sweden. *Eur Endocrinol*. 2018; 14(2):73-79. doi: 10.17925/EE.2018.14.2.73.
10. Isitt JJ, Roze S, Tilden D, Arora N, Palmer AJ, Jones T, Rentoul D, Lynch P. Long-term cost effectiveness of Dexcom G6 real-time continuous glucose monitoring system in people with type 1 diabetes in Australia. *Diabet Med*. 2022; 39(7):e14831. doi: 10.1111/dme.14831.
11. Roze S, Isitt JJ, Smith-Palmer J, Lynch P, Klinkenbijn B, Zammit G, Benhamou PY. Long-Term Cost Effectiveness the Dexcom G6 Real-Time Continuous Glucose Monitoring System Compared with Self Monitoring of Blood Glucose in People with Type 1 Diabetes in France. *Diabetes Ther*. 2021; 12(1):235-246. doi: 10.1007/s13300-020-00959-y.
12. Alshannaq H, Cogswell G, Pollock RF, Ahmed W, Norman GJ, Lynch PM, Roze S. Cost-utility of real time continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose and intermittently scanned continuous glucose monitoring in people with type 1 diabetes receiving multiple daily insulin injections in Denmark. *Diabetes Obes Metab*. 2023; 25(9):2704-2713. doi: 10.1111/dom.15158.
13. Russo GT, De Cosmo S, Nicolucci A, Manicardi V, Rocca A, Lucisano G, Rossi MC, Di Bartolo P, Di Cianni G, Candido R; AMD Annals Study Group. Type 2 diabetes specialist care in Italy in the AMD Annals initiative 2024: The path is traced. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025; 225:112273. doi: 10.1016/j.diabres.2025.112074.