

La terapia del diabete mellito di tipo 2. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD). Metodologia e sintesi*

Type 2 diabetes mellitus therapy. Guideline by the Società Italiana di Diabetologia (SID) and the Associazione Medici Diabetologi (AMD). Methodology and synthesis

E. Mannucci¹, R.Candido², L. delle Monache³, M. Gallo⁴, A. Giaccari⁵, M.L. Masini⁶, A. Mazzone⁷, G. Medea⁸, B. Pintaudi⁹, G. Targher¹⁰, M. Trento¹¹, G. Turchetti¹², V. Lorenzoni¹², M. Monami¹ a nome della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell' Associazione Medici Diabetologi (AMD)

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

Corresponding author: edoardo.mannucci@unifi.it

Contenuti

Elenco delle abbreviazioni e degli acronimi • Gruppo di sviluppo della linea guida • Sintesi delle raccomandazioni: 1. Obiettivi terapeutici • 2. Terapia nutrizionale • 3. Esercizio fisico • 4. Terapia educativa • 5. Terapia farmacologica • 6. Monitoraggio glicemico • Policy per la gestione del conflitto di interesse • Dichiarazione circa potenziali conflitti di interesse • Finanziamento della linea guida

Elenco delle abbreviazioni e degli 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

* Il documento si completa alla pagina https://www.jamd.it/wp-content/uploads/2021/10/linee-guida_parte2.pdf con la parte "Evidenze e supporto"



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation E. Mannucci, R. Candido, L. delle Monache, M. Gallo, A. Giaccari, M.L. Masini, A. Mazzone, G. Medea, B. Pintaudi, G. Targher, M. Trento, G. Turchetti, V. Lorenzoni, M. Monami (2021). Linee Guida per la terapia del diabete mellito di tipo 2. JAMD Vol. 24/3
DOI 10.36171/jamd21.24.3.6

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received September, 2021

Accepted September, 2021

Published October, 2021

Copyright © 2021 Mannucci et al. This is an open access article edited by [JAMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

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.

MEMBRI DEL PANEL

Riccardo Candido, Diabetologo; Centro diabetologico - Distretto 3, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste, Trieste.

Lina delle Monache, Consigliere Nazionale FAND, Milano; Presidente FederDiabete Lazio, Referente Associazioni di Pazienti del *Patient Advocacy Lab* 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 Policlinico 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.

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.

Sintesi delle raccomandazioni*

1. Obiettivi terapeutici

1.1 Si raccomanda un target di HbA_{1c} 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 cro-

* Per la metodologia di sviluppo della presente LG si rimanda alla nota 1 a pag. 230.

niche 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 a 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 economica 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 educativa

4.1 Si suggerisce una terapia educativa 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 educativa 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 educativa 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.

Metformina			
Agonisti recettore GLP1		Inibitori SGLT2	
Inibitori DPP4	Acarbose	Pioglitazione	Insulina

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 farmacoeconomia, 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 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. Pioglitazione, DPP-4i, acarbose ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di terza scelta.

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

Metformina	Agonisti recettore GLP1		Inibitori SGLT2
Inibitori DPP4	Acarbose	Pioglitazione	Insulina

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 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.

5.2.2 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.

Inibitori SGLT2		
Agonisti recettore GLP1	Metformina	
Inibitori DPP4**	Acarbose	Insulina

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 associ 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 inclu-

si 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.

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:

- i. specifici: direttamente associati all'argomento oggetto della LG
- ii. 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 LG 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.

Dichiarazioni circa potenziali conflitti di interesse

Tutti i membri del panel e i membri dell'evidence review team hanno compilato il modulo per la di-

chiarazione 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.

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 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 Astra-Zeneca.

Gianluca Perseghin ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board da Astra-

Zeneca, 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.