

La terapia del diabete mellito di tipo 2. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD). Evidenze a supporto della linea guida*

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

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

1. Obiettivi terapeutici • 1.1. Terapie associate ad ipoglicemia • 1.2. Terapie non associate ad ipoglicemia • 1.2.1. Valutazione per obiettivi di HbA1c < 53 mmol/mol (7%) • 1.2.2. Valutazione per obiettivi di HbA1c ≤ 48 mmol/mol (6.5%) • 2. Terapia nutrizionale • 2.1. Terapia nutrizionale strutturata • 2.2. Tipologia di terapia nutrizionale per il diabete • 3. Esercizio fisico • 3.1. Esercizio fisico e diabete di tipo 2 • 3.2. Durata dell'esercizio fisico aerobio • 3.3. Tipologia di esercizio fisico • 4. Terapia educativa • 4.1. Terapia educativa strutturata • 4.2. Terapia educativa di gruppo e individuale • 5. Terapia farmacologica • 5.1. Terapie per il diabete in assenza di malattie cardiovascolari • 5.2. Terapie per il diabete in presenza di malattie cardiovascolari con o senza scompenso cardiaco • 5.3. Evidenze a supporto • 5.4. Terapia con insulina basale • 5.5. Terapia con insulina prandiale • 5.6. Terapia insulinica con microinfusori • 6. Monitoraggio glicemico • 6.1. Monitoraggio glicemico strutturato • 6.2. Monitoraggio glicemico in continuo • Bibliografia essenziale

* Alcune parti del corredo redazionale: Elenco delle abbreviazioni e degli acronimi, Policy per la gestione del conflitto di interesse, sono consultabili in JAMD – The journal of AMD 24:232-40, 2021.



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 October, 2021

Published October, 2021

Copyright © 2021 Mannucci et al. This is an open access article edited by [AMD](#), 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.

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 complicanze 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	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 ipoglicemico ⁽²⁻⁶⁾ .	

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 ≤58 mmol/mol (7.5%): Riduzione di: MACE (-8%), complicanze renali (-27%) e oculari (-23%).</p> <p>Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c ≤48 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%). Nessun 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?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Grandi	<p>Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c ≤58 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 ≤48 mmol/mol (6.5%): Aumentato rischio di ipoglicemie severe: OR: 2.62 [1.39, 4.97].</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?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Basso	Moderato/Basso 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. 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*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 58 mmol/mol (7.5%) è favorevole all'intervento per quanto riguarda la riduzione del rischio di complicanze macro e microvascolari. 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.	

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); 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*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	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*Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?*

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*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 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 complicanze 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⁾

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 2
<i>Intervento</i>	Controllo standard della glicemia
<i>Confronto</i>	Controllo non intensivo della glicemia
<i>Outcome critici</i>	Complicanze microvascolari; Mortalità; Complicanze macrovascolari (MACE)
<i>Setting</i>	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
Sì	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 ipoglicemico ⁽²⁻⁶⁾ .	

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 (-11%), 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	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Bassa	Alta per MACE. Moderata per morte da tutte le cause e da cause cardiovascolari, complicanze oculari. Bassa per complicanze renali.	

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*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**

Probab. aumentata

Evidenza

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 difformità.

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**

Sì

Evidenza

La maggior parte dei pazienti in Italia ha già livelli di HbA1c considerabili a target secondo la presente raccomandazione^(11,12).

Considerazioni aggiuntive**1.2.2 VALUTAZIONE per obiettivi di HbA1c ≤ 48 mmol/mol (6.5%)****Rilevanza del problema***Il problema è una priorità?***Giudizio**

Sì

Evidenza

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 ipoglicemico⁽²⁻⁶⁾.

Considerazioni aggiuntive

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non so	<p>Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c\leq48 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\leq48 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. 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. 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.</p>

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
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] 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?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Bassa per MACE e complicanze microvascolari. Molto bassa per tutti gli altri outcome critici.	

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*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 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*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 ⁽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*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 molto elevati. La loro genericazione in futuro può sensibilmente modificare il giudizio sulla costo-efficacia.

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

Probab. aumentata

Evidenza

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.

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**

Sì

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	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. 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) .	

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	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Bassa	Basso per entrambi gli <i>outcome</i> 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 il peso corporeo 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	Piccolo, ma significativo, miglioramento di HbA1c e IMC. Nessun effetto collaterale riportato.	

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 disuguaglianze 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**

Sì

Evidenza

Molti pazienti seguiti dalle diabetologie in Italia ricevono già programmi educazionali nutrizionali strutturati⁽⁷⁻⁹⁾.

Considerazioni aggiuntive

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	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 (chetogeniche, 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 mediterraneo ⁽¹⁷⁾ .	

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 outcome 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 "Farmacoconomia").	

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non so	Non ci sono studi sull'argomento.	

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente nessun impatto	Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti.	

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

Variabile

Evidenza

Il consumo medio di carboidrati in Italia è considerevolmente più elevato rispetto a quello raccomandato dalle diete a basso contenuto glucidico⁽¹⁹⁾.

Considerazioni aggiuntive

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*L'intervento è fattibile?***Giudizio**

Probabilmente sì

Evidenza

Nessuna risorsa aggiuntiva richiesta.

Considerazioni aggiuntive

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?

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 regolare

Confronto

Nessuna raccomandazione all'esercizio fisico

Outcome critici

Emoglobina glicata (HbA1c), IMC, massa grassa

Setting

Ambulatoriale

Valutazione

Rilevanza del problema*Il problema è una priorità?***Giudizio**

Sì

Evidenza

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⁾.

Considerazioni aggiuntive

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

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

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto basso	Moderato per HbA1c. Basso per IMC. Molto basso per massa grassa.	

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

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*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, IMC e massa grassa senza effetti sfavorevoli.	

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

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto basso	Pochi studi su questo argomento ^(22,23)	

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	L'intervento appare costo-efficace ^(22,23) .	

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

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 disegualianze nell'accesso in alcune aree geografiche.

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 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:

<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⁾

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

Valutazione

Rilevanza del problema

Il problema è una priorità?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	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) . 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.	

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

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

Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Di poco conto	Nessun rischio rilevante riscontrato nei trial clinici.	

Grado di evidenza

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto basso	Molto basso per tutti gli endpoint esplorati.	

Valore

Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?

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

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente né a favore, né a sfavore dell'intervento	Nessuna differenza tra i gruppi di intervento.	

Risorse necessarie

Quale è l'ammontare dei costi previsti?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabile	Non ci sono evidenze su questo aspetto.	

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto basso	Non ci sono evidenze su questo aspetto.	

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente né a favore, né a sfavore dell'intervento	Non ci sono evidenze su questo aspetto.	

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente nessun impatto	Non sono attese differenze in costi o possibilità di accesso.	

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	Nessuna risorsa addizionale richiesta.	

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

Il problema è una priorità?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	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 2 per ottenere il migliore effetto terapeutico è un quesito rilevante dal punto di vista clinico. Infatti, diverse modalità di esercizio fisico potrebbero avere effetti glico-metabolici differenti tra loro ⁽¹⁾ .	

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccolo	Riduzione di HbA1c: -0.2% a favore dell'esercizio fisico combinato (aerobio/resistenza).	

Effetti sfavorevoli

Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?

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

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto basso	Molto basso per HbA1c.	

Valore

Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?

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

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 della HbA1c a favore dell'intervento.	

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

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto basso	Ci sono poche evidenze su questo aspetto.	

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

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

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*L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholder?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili.	

Fattibilità*L'intervento è fattibile?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	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 educativa

4.1. TERAPIA EDUCAZIONALE STRUTTURATA

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra terapia educativa strutturata con consigli educativi 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⁾

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

Valutazione

Rilevanza del problema

Il problema è una priorità?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Le raccomandazioni educative 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 educativo potrebbe, nel lungo termine, migliorare sensibilmente l'andamento ed il controllo della malattia. Numerosi studi hanno mostrato l'effetto della terapia educativa strutturata sugli <i>outcome</i> di salute, inclusa l'HbA1c ed il peso corporeo ⁽²⁹⁻³¹⁾ .	

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderati	Miglioramento di: HbA1c (-0.35%). Qualità della vita: miglioramento dei punteggi per questionari specifici per la malattia diabetica (nessun effetto su questionari generici). Nessun effetto sulla aderenza. Non ci sono dati sulle ipoglicemie.	Miglioramento dell'IMC: -0.51 Kg/m ² a favore dell'intervento.

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 la qualità della vita. Bassa per tutti gli altri <i>outcome</i> critici considerati.	

Valore*Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome 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 educativa 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 educativo 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	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	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 disuguaglianze tra pazienti e creare un problema di equità.	

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	Molti pazienti seguiti dalle diabetologie in Italia ricevono già programmi educazionali strutturati ⁽⁷⁻⁹⁾ .	Le strutture diabetologiche solitamente hanno accesso alle risorse necessarie ad attuare una terapia educativa strutturata (ovvero: dietisti, medici, infermieri, ecc.).

4.2. TERAPIA EDUCAZIONALE DI GRUPPO E INDIVIDUALE*Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra terapia educativa 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?

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

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Terapia educativa a gruppi
Confronto	Terapia educativa 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	La terapia educativa 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) .	

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessuna differenza tra gruppi per HbA1c e aderenza al trattamento. Miglioramento della qualità della vita a favore del trattamento (<i>Diabetes quality of life (DQOL)</i> : -24.4[-42.9;-5.8].)	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.

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	Basso per la HbA1c a fine studio. Molto bassa per tutti gli altri outcome critici considerati.	

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

Non rilevante

EvidenzaNessuna 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⁾.**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

Possibile, miglioramento della qualità della vita.

Considerazioni aggiuntivePochi trial riportano dati sulla qualità della vita^(32,34-36).**Risorse necessarie***Quale è l'ammontare dei costi previsti?***Giudizio**

Moderato risparmio

Evidenza

Possibili minori costi.

Considerazioni aggiuntive

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**

Molto bassa

Evidenza

Ci sono pochi studi di scarsa qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").

Considerazioni aggiuntive

Risultati variabili a seconda del tipo di intervento studiato.

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

Probab. a favore dell'intervento

Evidenza

L'intervento potrebbe essere costo-efficace.

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**

Probabilmente no

Evidenza

Nessuno studio sull'argomento.

Considerazioni aggiuntive**Fattibilità***L'intervento è fattibile?***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?

<i>Critici:</i>	Ipoglicemie severe ⁽⁹⁾ HbA1c a lungo-medio/termine ⁽⁶⁾ Mortalità ⁽⁸⁾ Qualità della vita ⁽⁸⁾ Complicanze macrovascolari ⁽⁷⁾ Indice massa corporea ⁽⁷⁾
<i>Non critici:</i>	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⁾
<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 2
<i>Intervento</i>	Farmaci antidiabetici
<i>Confronto</i>	Farmaci antidiabetici
<i>Outcome critici</i>	Ipoglicemie severe; HbA1c a lungo/medio termine; Mortalità; Complicanze macrovascolari (MACE).
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

Valutazione

Rilevanza del problema

Il problema è una priorità?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	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 pazienti ⁽³⁷⁾ . Analogamente, anche le raccomandazioni sui farmaci di seconda scelta sono estremamente eterogenee ^(7-9,18) . 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.	

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 diretti⁽³⁸⁾ (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%</p> <p><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.</p> <p>Per metformina è stata effettuata un'analisi post-hoc includendo tutti.</p> <p>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> <p>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: 3.7⁽⁴¹⁾.</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 (significativa rispetto a metformina⁽⁴¹⁾).</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.	

Valore*Esiste 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	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*Quale è l'ammontare dei costi previsti?*

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*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	Le considerazioni di costo-efficacia variano a seconda dei farmaci impiegati.	

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probab. nessun impatto	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) .	

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
Probabilmente Sì	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) .	

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?

<i>Critici:</i>	Complicanze macrovascolari ⁽⁹⁾ Mortalità ⁽⁹⁾ Ospedalizzazione per scompenso cardiaco ⁽⁸⁾ Ipoglicemie severe ⁽⁸⁾ Qualità della vita ⁽⁷⁾ HbA1c a lungo-medio/termine ⁽⁷⁾
<i>Non critici:</i>	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⁾
<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 2
<i>Intervento</i>	Farmaci antidiabetici
<i>Confronto</i>	Farmaci antidiabetici
<i>Outcome critici</i>	Ipoglicemie severe; HbA1c a lungo/medio termine; Mortalità; Complicanze macrovascolari (MACE); Qualità della vita; Ospedalizzazione per scompenso cardiaco.
<i>Setting</i>	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?

<i>Critici:</i>	Mortalità ⁽⁹⁾ Ospedalizzazione per scompenso cardiaco ⁽⁹⁾ Qualità della vita ⁽⁸⁾ Complicanze macrovascolari ⁽⁷⁾ Ipoglicemie severe ⁽⁷⁾ HbA1c a lungo-medio/termine ⁽⁷⁾
<i>Non critici:</i>	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?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabili	<p>Effetti sulla HbA1c delle diverse classi di farmaci in confronti diretti⁽³⁸⁾ (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%</p> <p><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>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>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 pre-specificati 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	Ipoglicemia severa rispetto a metformina; Sulfaniluree: OR: 3.7 ⁽⁴¹⁾ .	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.

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.	

Valore*Esiste 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⁾ .	

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

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*Quale è l'ammontare dei costi previsti?*

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probab. nessun impatto	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) .	

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
Probabilmente sì	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) .	

5.3. EVIDENZE A SUPPORTO

I contenuti del paragrafo sono consultabili all'indirizzo:

https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/07/LG_379_diabete_2.pdf**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?

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

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

Valutazione**Rilevanza del problema**

Il problema è una priorità?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	L'ipoglicemia ha un impatto notevole sulla qualità della vita nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ e rappresenta un ostacolo al raggiungimento dei target glicemici desiderati. 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 2 ⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾ .	

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Grandi	Effetti degli analoghi lenti dell'insulina sul rischio di ipoglicemie severe rispetto a insulina NPH Ipoglicemia totale: -30% Ipoglicemia notturna: -52% Nessun effetto significativo sul rischio di ipoglicemia severa	Non ci sono studi di confronto diretto tra insulina NPH e nuovi analoghi lenti dell'insulina (glargine 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*Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probab. nessun impatto	Nessun impatto atteso (gli analoghi lenti dell'insulina sono già considerati in Italia lo <i>standard of care</i> ^(7,8)).	

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Gli analoghi lenti dell'insulina sono già considerati in Italia lo <i>standard of care</i> ^(7,8) .	

Fattibilità*L'intervento è fattibile?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Gli analoghi lenti dell'insulina sono già considerati in Italia lo <i>standard of care</i> ^(7,8) .	

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?

<i>Critici:</i>	Ipoglicemie ⁽⁸⁾ HbA1c ⁽⁷⁾ Qualità della vita ⁽⁷⁾
<i>Non critici:</i>	Preferenze del paziente ⁽⁶⁾ Peso corporeo ⁽²⁾ Chetosi ⁽²⁾

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 2
<i>Intervento</i>	Analoghi rapidi dell'insulina
<i>Confronto</i>	Insulina umana regolare
<i>Outcome critici</i>	Ipoglicemia; HbA1c; Qualità della vita
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

Valutazione**Rilevanza del problema***Il problema è una priorità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	L'ipoglicemia ha un impatto notevole sulla qualità della vita nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ 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 1 ⁽⁵²⁾ . Alcuni studi suggeriscono possibili vantaggi anche nei pazienti con diabete di tipo 2, ma i risultati non sono univoci e conclusivi ⁽⁵³⁾ .	

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccoli	Effetti degli analoghi rapidi dell'insulina rispetto a insulina regolare umana su: Nessun effetto su HbA1c e ipoglicemia. Miglioramento della qualità della vita rilevato in uno studio ⁽²⁾ .	Effetti degli analoghi rapidi dell'insulina sulla glicemia post-prandiale 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 umana ⁽⁵⁴⁾ .

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.	

Valore*Esiste 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 "Farmacoconomia").	

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

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

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*L'intervento è fattibile?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	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⁾

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

Valutazione

Rilevanza del problema

Il problema è una priorità?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente Sì	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 multi-iniettiva, 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 conclusivi ⁽⁵⁷⁾	

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Effetti della terapia con microinfusore rispetto a quella multi-iniettiva Nessun effetto significativo sul rischio di ipoglicemia severa, HbA1c. Dati non conclusivi sulla qualità della vita. Nessun dato disponibile sulle preferenze del paziente.	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).

Effetti sfavorevoli

Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessuno	La complessità dei microinfusori potrebbe teoricamente aumentare i rischi di effetti sfavorevoli in alcuni pazienti.

Grado di evidenza

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
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?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
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?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Neutrale	Il bilancio degli effetti dell'uso del microinfusore rispetto alle iniezioni multiple di insulina è neutrale.	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).

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Nessuno studio	Non ci sono studi sull'argomento riferiti a pazienti con diabete di tipo 2 ⁽⁵⁸⁾ (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non so	Non ci sono studi sull'argomento riferiti a pazienti con diabete di tipo 2 ⁽⁵⁸⁾ (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
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.	

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non so	Non ci sono studi sull'argomento in pazienti con diabete di tipo 2.	

Fattibilità*L'intervento è fattibile?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non so	Non ci sono studi sull'argomento	

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⁾

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 2
<i>Intervento</i>	Monitoraggio glicemico strutturato
<i>Confronto</i>	Monitoraggio glicemico non strutturato
<i>Outcome critici</i>	HbA1c
<i>Setting</i>	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	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente non 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⁾ .	

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. Nessun effetto collaterale riportato.	

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderato risparmio	Non necessarie risorse aggiuntive. In alcuni casi è possibile che l'intervento proposto determini un modesto risparmio di risorse.	

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").	

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	L'intervento strutturato potrebbe essere costo-efficace visto il piccolo, ma significativo, miglioramento del compenso glicemico, senza costi aggiuntivi.	

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente nessun impatto	Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti.	

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Non esistono evidenze disponibili.	

Fattibilità*L'intervento è fattibile?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Molti pazienti seguiti dalle diabetologie in Italia riceve già istruzioni strutturate per un adeguato controllo glicemico ⁽⁷⁻⁹⁾ .	

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: -

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 2
<i>Intervento</i>	Monitoraggio glicemico in continuo
<i>Confronto</i>	Glicemie capillari
<i>Outcome critici</i>	HbA1c, Ipoglicemia severa, Preferenza dei pazienti
<i>Setting</i>	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 <i>outcome</i> 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*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 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*Quale è l'ammontare dei costi previsti?*

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

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

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

Probabilmente ridotta

Evidenza

Nessuna evidenza specifica sull'argomento.

Considerazioni aggiuntiveI pazienti anziani hanno solitamente più difficoltà nell'acquisire competenze tecniche⁽⁶⁰⁾.**Accettabilità***L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?***Giudizio**

Probabilmente sì

Evidenza

Nessuno studio sull'argomento.

Considerazioni aggiuntive

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*L'intervento è fattibile?***Giudizio**

Probabilmente sì

Evidenza

Nessuno studio sull'argomento.

Considerazioni aggiuntive

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. Accessed 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*. 19:604-612, 2009.
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)* 373:1765-1772, 2009.
4. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013: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 Random-

ized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*. 4, 2015.

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*. 3:356-366, 2015.

7. NICE. Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. 2015 [cited 2018 Apr 4]. p. 1-57. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-1837338615493>, 2018.

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* 32:193-203, 2009.

10. Barrera FJ, Toloza FJ, Ponce OJ, et al. The validity of cost-effectiveness analyses of tight glycaemic 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* 50:309-317, 2013.

14. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes care* 37 1:S120-143, 2014.

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* 28:506-510, 2014.

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* 21:1695-1705, 2019.

17. Martín-Peláez S, Fito M, Castaner O. Mediterranean Diet Effects on Type 2 Diabetes Prevention, Disease Progression, and Related Mechanisms. A Review. *Nutrients* 12, 2020.

18. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes care* 44:S111-s124, 2021.

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)* 7, 2018.

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* 30:1882-1898, 2020.

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* 147:357-369, 2007.

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* 28:228-234, 2012.

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* 7:e013763, 2017.

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* 39:2065-2079, 2016.

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* 11:2, 2014.

27. Hou L, Ge L, Li Y, et al. Physical activity recommendations for patients with type 2 diabetes: a cross-sectional survey. *Acta diabetologica* 57:765-777, 2020.

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 meta-analysis 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* 143:427-438, 2005.

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* 52:97-105, 2004.

31. Glazier RH, Bajcar J, Kennie NR, Willson K. A systematic review of interventions to improve diabetes care in socially disadvantaged populations. *Diabetes care* 29:1675-1688, 2006.

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* Cd003417, 2005.

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* 12:213, 2012.

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* 2018:1807246, 2018.

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* 171:2001-2010, 2011.

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* 14:e0218242, 2019.

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* 22:196-213, 2020.

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* 31:1027-1034, 2021.

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* 30:1106-1114, 2020.

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* 30:1601-1608, 2020.
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* 160:909-917, 2009.
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* 16:457-466, 2014.
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* 49:217-230, 2011.
45. Chevalier P, Vandebrouck T, De Keyser D, Mertens A, Lamotte M. Cost and co-morbidities associated with hypoglycemic inpatients in Belgium. *Journal of medical economics* 19:44-52, 2016.
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* 34:2083-2092, 2017.
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* 21:984-992, 2019.
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* 10:1051-1066, 2019.
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* 169:165-174, 2018.
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* 81:184-189, 2008.
51. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1205984/rapporto-osmed-2019.pdf/f41e53a4-710a-7f75-4257-404647d0fe1e>. 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* 11:2, 2019.
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* 11:53-59, 2009.
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* 78:132-135, 2007.
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 crossover trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 22:1286-1291, 2020.
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* 47 1:77-81, 2010.
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* 117:220-222, 2009.
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* 32:1415-1424, 2015.
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)* 14:1-140, 2010.
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* 15:e120, 2013.