



**Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID)
e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)**

La terapia del diabete mellito di tipo 2

Prima versione: luglio 2021

Aggiornata: luglio 2022

Aggiornata per il solo punto 6 (monitoraggio glicemico): ottobre 2025



Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 26 luglio 2021

Aggiornamento 23 febbraio 2023

Aggiornamento 27 ottobre 2025

Composizione del panel della linea guida

COORDINATORE: Andrea Giaccari

Diabetologo; Centro per le Malattie Endocrine e Metaboliche e Team Diabete, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS ed Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

MEMBRI DEL PANEL

Claudia Castellano, Infermiera, Azienda USL di Modena, ospedale di Sassuolo.

Silvana Cum, Dietista, SC diabete e centro trattamento piede diabetico, Asugi Monfalcone.

Lina Delle Monache, paziente, Consigliere Nazionale FAND, Milano; Italia. Presidente FederDiabete Lazio, Referente Associazioni di Pazienti del *Patient Advocacy Lab* di ALTEMS Università Cattolica del Sacro Cuore, Coordinatore del Gruppo di Partecipazione della Regione Lazio "Diabete, Malattie Metaboliche ed Endocrinologiche e membro della Cabina di Regia della Cronicità della Regione Lazio, Roma.

Marco Gallo, Diabetologo; SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche AO SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria.

Mara Lastretti, Psicologa, Ordine Psicologi Lazio, Roma.

Gerardo Medea, Medico di medicina generale; Società Italiana di Medicina Generale (SIMG).

Marcello Monesi, Diabetologo, UOC Diabetologia Territoriale, AUSL Ferrara.

Raffaele Napoli, Diabetologo, Dipartimento di Scienze mediche traslazionali, Università Federico II di Napoli.

Basilio Pintaudi, Diabetologo; Unità di Diabetologia, Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano.

Elena Succurro, Internista, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Univ. Magna Graecia, Catanzaro.

Giuseppe Turchetti, Farmacoeconomista; Istituto di Management, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa.

EVIDENCE REVIEW TEAM

Gea Ciccarelli, diabetologa, Centro per le Malattie Endocrine e Metaboliche e Team Diabete, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS ed Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

Gianfranco Di Giuseppe, diabetologo, Centro per le Malattie Endocrine e Metaboliche e Team Diabete, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS ed Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

Giulia Gliozzo, statistica, Centro per le Malattie Endocrine e Metaboliche e Team Diabete, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS ed Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

REVISORI ESTERNI

Gian Paolo Fadini, Dipartimento di Medicina, Università di Padova, Padova.

Gianluca Perseghin, Diabetologo; UO di Medicina Metabolica Policlinico di Monza, Università degli Studi di Milano Bicocca.

Antonio Nicolucci, Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology - CORESEARCH, Pescara.

Elenco delle raccomandazioni

1. Obiettivi terapeutici

- 1.1. Si raccomanda un target di HbA1c tra 6.6 % (49 mmol/mol) e 7.5 % (58 mmol/mol) in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci associati ad ipoglicemia.
- 1.2.1. Si raccomanda un target di HbA1c inferiore a 7.0 % (53 mmol/mol) in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci non associati ad ipoglicemia.
- 1.2.2. Si suggerisce un target di HbA1c inferiore o uguale a 6.5% (48 mmol/mol) in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci non associati ad ipoglicemia.

2. Terapia nutrizionale

- 2.1. Si suggerisce una terapia nutrizionale strutturata per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.
- 2.2. Si suggerisce una terapia nutrizionale bilanciata (dieta Mediterranea), piuttosto che a basso contenuto di carboidrati, per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.
- 2.3. Si suggerisce una terapia nutrizionale che preveda l'uso prevalente di alimenti a basso indice glicemico rispetto a quelli ad alto indice glicemico per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

3. Esercizio fisico

- 3.1. Si suggerisce l'esercizio fisico regolare nella terapia del diabete di tipo 2
- 3.2. Non si esprime nessuna preferenza tra la prescrizione di esercizio fisico aerobio minore o maggiore di almeno 150 minuti settimanali, nella terapia del diabete di tipo 2.
- 3.3. Non vi sono sufficienti evidenze per suggerire la prescrizione di esercizio fisico combinato (aerobio e di resistenza), rispetto al solo esercizio fisico aerobio, nella terapia del diabete di tipo 2.

4. Terapia educativa

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

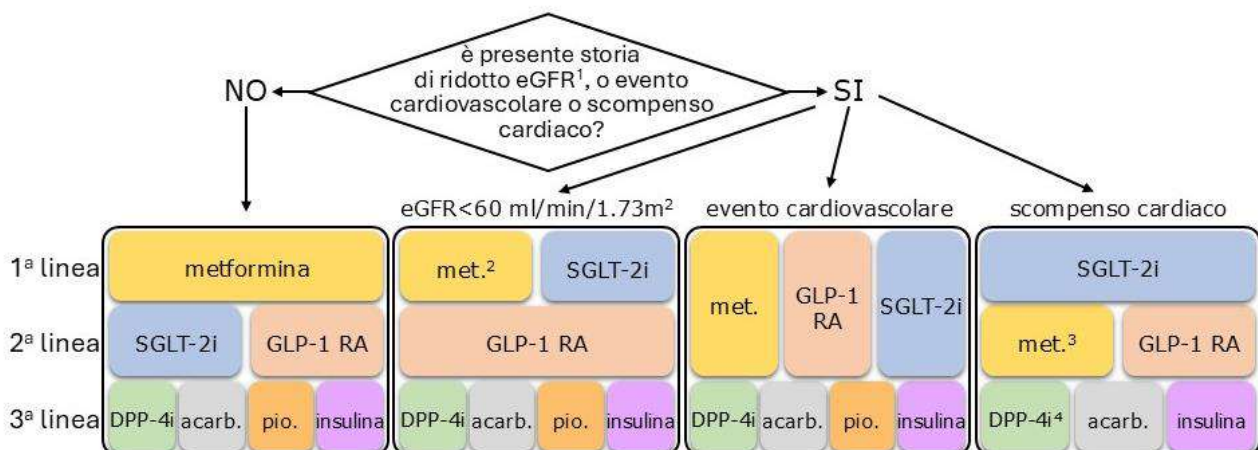
5. Terapia farmacologica

- 5.1. Si raccomanda l'uso di metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressi eventi cardiovascolari e con eGFR > 60 ml/min. SGLT-2i, GLP-1 RA sono raccomandati come farmaci di seconda scelta. DPP-4i, acarbosio, pioglitazone ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di terza scelta. Sulfoniluree e repaglinide non sono raccomandati per la terapia del diabete di tipo 2.
- 5.2. Si suggerisce l'uso di metformina o SGLT-2 inibitori come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 con eGFR < 60 ml/min e senza pregressi eventi cardiovascolari o scompenso cardiaco; gli agonisti GLP-1 RA sono raccomandati come farmaci di seconda scelta. Pioglitazone, DPP-4i, acarbosio ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di terza scelta. Sulfoniluree e repaglinide non sono raccomandate per la terapia del diabete di tipo 2 associato ad insufficienza renale.
- 5.3. Si raccomanda l'uso di metformina, SGLT-2i o GLP-1 RA come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 con pregressi eventi cardiovascolari e senza scompenso cardiaco. Pioglitazone, DPP-4i, acarbosio ed insulina

dovrebbero essere considerati farmaci di seconda scelta. Sulfoniluree e repaglinide non sono raccomandati per la terapia del diabete di tipo 2.

- 5.4. Si raccomanda l'uso degli inibitori di SGLT-2 come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine di pazienti con diabete di tipo 2 con scompenso cardiaco. Gli agonisti recettoriali di GLP-1 e metformina dovrebbero essere considerati come farmaci di seconda scelta, mentre gli DPP-4i, acarbiosio ed insulina come farmaci di terza scelta. Sulfoniluree e repaglinide non sono raccomandati per la terapia del diabete di tipo 2 associato a scompenso cardiaco.
- 5.5. Si raccomanda l'uso degli analoghi lenti dell'insulina, rispetto all'insulina NPH, per tutti i pazienti con diabete di tipo 2 che necessitano di insulina basale.
- 5.6. Si raccomanda l'uso degli analoghi lenti dell'insulina a maggiore durata di azione, rispetto a quelli a minore durata di azione, per tutti i pazienti con diabete di tipo 2 che necessitano di insulina basale.
- 5.7. Si suggerisce l'uso degli analoghi rapidi dell'insulina, rispetto all'insulina regolare umana, per tutti i pazienti con diabete di tipo 2 che necessitano di insulina prandiale.
- 5.8. L'utilizzo routinario del microinfusore di insulina nei pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati non è raccomandato.

Per migliorare la comprensione dei punti 5.1–5.8, si riporta la figura seguente, che riassume schematicamente le raccomandazioni:



NB: l'indicazione ai farmaci di terza linea (DPP-4i, acarbiosio, pioglitazone, insulina) deve essere considerata solo dopo l'utilizzo in combinazione di metformina, SGLT-2i e GLP-1 RA, qualora tollerati e non controindicati. L'indicazione per DPP-4i è valida solo se GLP-1 RA non indicati o non tollerati. 1. si intende eGFR secondo CKD-EPI < 60 ml/min/1.73m²; 2. se la metformina non è controindicata per eGFR < 30 ml/min/1.73m²; 3. se la metformina non è controindicata per ridotta funzione cardiaca; 4. eccetto saxagliptin che non è indicato in caso di scompenso cardiaco.

Si raccomanda la deprescrizione di sulfoniluree e repaglinide.

6. Monitoraggio glicemico

- 6.1. Si suggerisce un monitoraggio glicemico strutturato (con uno schema predefinito di glicemie capillari da eseguire) per i soggetti con diabete mellito di tipo 2.
- 6.2. Si raccomanda il monitoraggio glicemico in continuo nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 in trattamento insulinico, sia con sola insulina basale che in basal-bolus.
- 6.3. Si raccomanda il monitoraggio glicemico in continuo rispetto al controllo glicemico capillare per la misurazione della glicemia nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 in trattamento farmacologico non insulinico, soprattutto in pazienti con emoglobina glicata ≥ 7%.

Indice

Composizione del panel della linea guida	pag.	1
Elenco delle raccomandazioni	pag.	2
1. Introduzione e razionale	pag.	5
2. Obiettivi, ambiti di applicazione della LG e coinvolgimento degli stakeholder	pag.	6
2.1 Obiettivi generali e benefici attesi	pag.	6
2.2 Quesiti sanitari trattati (PICO)	pag.	6
2.3 Popolazione cui si applica la linea guida	pag.	8
2.4 Modalità con cui sono stati acquisiti i punti di vista	pag.	8
2.5 Utilizzatori target della linea guida	pag.	8
3. Metodi	pag.	9
3.1 Criteri di inclusione degli studi	pag.	9
3.2 Sintesi ricerca bibliografica	pag.	9
3.3 Caratteristiche degli studi	pag.	9
3.4 Metodi per la formulazione delle raccomandazioni	pag.	10
4. Raccomandazioni	pag.	12
4.1 Obiettivi terapeutici	pag.	12
4.2 Terapia nutrizionale	pag.	13
4.3 Esercizio fisico	pag.	14
4.4 Terapia educativa	pag.	15
4.5 Terapia farmacologica	pag.	16
4.6 Monitoraggio glicemico	pag.	20
5. Revisione esterna	pag.	21
6. Applicabilità della linea guida	pag.	21
7. Aggiornamento della linea guida	pag.	23
8. Indipendenza editoriale	pag.	23
8.1 Dichiarazioni dei conflitti di interesse	pag.	25
9. Allegati	pag.	27
9.1 Abbreviazioni ed acronimi.....	pag.	28
9.2 Interpretazione delle raccomandazioni	pag.	29
9.3 Composizione precedente panel della linea guida	pag.	30
9.4 Evidenze raccolte a supporto delle raccomandazioni per ciascuna area trattata	pag.	31
9.5 Dichiarazioni di impegno e conformità	pag.	362
9.4 Moduli di dichiarazione di conflitto di interessi compilati e firmati	pag.	363

1. Introduzione e Razionale

Il diabete di tipo 2 è una malattia cronica complessa e la sua gestione richiede trattamenti farmacologici e comportamentali multifattoriali per prevenire o ritardare le complicanze e mantenere la qualità della vita. Ciò include la gestione dei livelli di glicemia (HbA1c o emoglobina glicata), del peso, dei fattori di rischio cardiovascolare, delle comorbidità e delle complicanze.

Aspetti fondamentali dell'assistenza al diabete includono la promozione di uno stile di vita sano attraverso la terapia nutrizionale medica, l'attività fisica, la terapia farmacologica e l'autocontrollo. È importante sottolineare che questo viene spesso offerto nel contesto di un'educazione e di un supporto all'autogestione del diabete, possibilmente condotta da sanitari esperti. Il numero crescente di interventi terapeutici – dagli interventi comportamentali a quelli farmacologici, ai dispositivi, fino alla chirurgia – e le crescenti informazioni sui loro benefici e rischi offrono più opzioni alle persone con diabete e ai medici, ma complicano il processo decisionale. I benefici dimostrati per i soggetti ad alto rischio con malattia cardiovascolare aterosclerotica, insufficienza cardiaca o malattia renale cronica offerti da alcuni dei farmaci rappresentano un importante progresso nel trattamento volto a ridurre la progressione e il peso del diabete e delle sue complicanze. Questi benefici sono in gran parte indipendenti dai loro effetti sulla glicemia. Il raggiungimento degli obiettivi glicemici raccomandati determina comunque una riduzione sostanziale e duratura dell'insorgenza e della progressione delle complicanze microvascolari, e un intervento precoce è essenziale. I target di HbA1c da raggiungere, tuttavia, possono variare notevolmente a seconda del trattamento farmacologico.

La Società Italiana di Diabetologia (SID) e l'Associazione Medici Diabetologi (AMD), seguendo le indicazioni del Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica prima, e del Centro Nazionale per la Clinical Governance e l'Eccellenza delle Cure (CNEC) poi, ha prodotto nel 2022 delle Linee Guida sugli obiettivi terapeutici (target di HbA1c), la terapia nutrizionale, l'esercizio fisico, la terapia educativa, la terapia farmacologica e il monitoraggio glicemico. Alla luce delle importanti evidenze pubblicate nel frattempo, le stesse sono state poi aggiornate nel 2023. Le presenti linee guida rappresentano un aggiornamento del solo monitoraggio glicemico. Gli altri argomenti trattati dalle presenti Linee Guida (costruite da un gruppo di lavoro diverso dall'attuale, come specificato in Appendice) sono pertanto aggiornati solo fino al 2023.

Con queste linee guida si intende riassumere un'ampia mole di evidenze recenti per chiunque tratti il diabete tipo 2, con l'obiettivo di semplificare la decisione clinica.

2. Obiettivi, ambiti di applicazione della LG e coinvolgimento degli stakeholder

2.1 Obiettivi generali e benefici attesi

L'obiettivo di queste linee guida è fornire un riferimento per il trattamento, farmacologico e non farmacologico, del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto.

Le raccomandazioni sono concepite quali indicazioni per i professionisti sanitari responsabili della cura del diabete, tenendo conto primariamente delle necessità cliniche delle persone con diabete e secondariamente dell'organizzazione del sistema sanitario.

La popolazione di riferimento è quella delle persone con diabete di tipo 2 in età adulta (età superiore a 18 anni).

Le raccomandazioni si applicano a pazienti ambulatoriali (non ricoverati in ospedale) sia per le cure primarie, che per quelle specialistiche.

Nella formulazione delle raccomandazioni si è tenuto conto dell'eventuale presenza di pregresse malattie cardiovascolari, scompenso cardiaco, malattia renale, rischio di ipoglicemia ed altre condizioni in grado di condizionare in maniera rilevante l'aspettativa di vita dei pazienti.

Gli interventi valutati sono in linea di massima rimborsati, con alcune differenze su base regionale relativamente ai dispositivi per il monitoraggio del glucosio e per la terapia nutrizionale. Sono comunque formulate raccomandazioni sulla base delle evidenze disponibili, anche in termini di costo/efficacia, indipendentemente dal regime di rimborso.

I principali utilizzatori e stakeholders delle presenti linee guida sono: medici, infermieri, dietisti ed educatori operanti in strutture specialistiche diabetologiche; medici di medicina generale e loro infermieri; infermieri e dietisti territoriali; pazienti.

L'obiettivo generale di queste Linee Guida è il miglioramento della salute e della qualità di vita delle persone affette da diabete mellito di tipo 2, indipendentemente dal setting clinico ambulatoriale di cura.

A questo fine, il gruppo ha valutato tutti gli aspetti, anche non farmacologici, della terapia del diabete, formulando quesiti secondo la metodologia PICO.

2.2 Quesiti sanitari trattati (PICO)

Il panel multidisciplinare ha individuato i seguenti quesiti:

1. Obiettivi del trattamento

1.1 Quale è l'obiettivo di emoglobina glicata a lungo termine nei pazienti con diabete di tipo 2 non in trattamento con terapie associate ad ipoglicemia (insulina, sulfoniluree, repaglinide)?

1.2 Quale è l'obiettivo di emoglobina glicata a lungo termine nei pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con terapie associate ad ipoglicemia (insulina, sulfoniluree, repaglinide)?

2. Terapia nutrizionale

2.1 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?

2.2 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?

2.3 Una dieta contenente prevalentemente alimenti a basso indice glicemico è più efficace di una dieta con alimenti a più elevato indice glicemico per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2? Questo è un nuovo quesito deciso dal panel in sede di aggiornamento della LG.

3. Attività fisica

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

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

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

4. Terapia educativa

4.1 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?

4.2 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?

5. Terapia farmacologica

5.1 Quali sono i farmaci di prima, seconda e terza istanza da impiegare per il controllo della glicemia nei pazienti con diabete di tipo 2 in assenza di malattie cardiovascolari, scompenso cardiaco o insufficienza renale? 5.2 Quali sono i farmaci di prima, seconda e terza istanza da impiegare per il controllo della glicemia nei pazienti con diabete di tipo 2, senza pregressi eventi cardiovascolari e con insufficienza renale (definita da un filtrato glomerulare stimato inferiore a 60 ml/min)? Questo è un nuovo quesito deciso dal panel in sede di aggiornamento della LG, vista la crescente letteratura su questo tema.

5.3 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?

5.4 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??

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

5.6 Nei pazienti con diabete di tipo 2 che necessitano di terapia insulinica con analoghi lenti, sono preferibili gli analoghi lenti a maggiore (degludec e glargine U300) o a minore durata di azione (detemir e glargine U100)? Questo è un nuovo quesito deciso dal panel in sede di aggiornamento della LG.

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

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

6. Monitoraggio del glucosio

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

6.2 Nei pazienti con diabete di tipo 2 in terapia insulinica basale o basal-bolus, è preferibile il monitoraggio in continuo del glucosio sottocutaneo o il monitoraggio tradizionale della glicemia capillare? (Quesito clinico precedente: 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?).

6.3 Nei pazienti con diabete di tipo 2 non in terapia insulinica, è utile il monitoraggio in continuo del glucosio sottocute? (nuovo quesito).

2.3 Popolazione cui si applica la linea guida

La popolazione cui si applica la linea guida è costituita da tutte le persone affette da diabete mellito di tipo 2, di età adulta (età maggiore di 18 anni, senza limiti di età), di qualsiasi genere (con l'esclusione di donne affette da diabete gestazionale. Il setting assistenziale è esclusivamente ambulatoriale. Non si riferisce pertanto a pazienti ricoverati o comunque in setting diverso da quello ambulatoriale.

2.4 Modalità con cui sono stati acquisiti i punti di vista

Il gruppo delle linee guida è multidisciplinare, ed include tutte le figure che normalmente si interfacciano ed hanno in cura le persone affette da diabete mellito di tipo 2. Sono quindi presenti specialisti diabetologi (sia ospedalieri che territoriali) ma anche medico di medicina generale, infermiere, psicologo, nutrizionista ed un rappresentante dei Pazienti. Dopo la formulazione dei PICO, l'evidence review team ha effettuato una accurata raccolta di tutte le evidenze disponibili, raccogliendole, ove possibile in meta-analisi. Le stesse poi sono state condivise da tutto il gruppo di lavoro, inclusi gli stakeholders, misurate secondo il sistema GRADE, e riviste secondo il sistema AGREE II. Nel gruppo è anche presente un farmaco economista che ha effettuato una valutazione economica, sempre basandosi su evidenze pubblicate. L'intero panel ha infine condiviso e rivalutato le raccomandazioni per la successiva sottomissione ai revisori esterni.

2.5 Utilizzatori target delle linee guida

Il target delle linee guida sono tutte le figure professionali sanitarie che abbiano in cura pazienti con diabete di tipo 2 di età adulta, nel setting ambulatoriale (non, quindi, durante ricovero). Quindi medici specialisti (in diabetologia ma anche di altre specialità) medici di medicina generale, infermieri, nutrizionisti, psicologi.

3. Metodi

La metodologia di sviluppo della linea guida è identica per ogni singolo PICO salvo, ovviamente, la specificità degli esiti e, quindi, della ricerca bibliografica. Vengono pertanto descritti i metodi comuni per tutti i PICO. Si rimanda agli allegati per gli specifici risultati.

3.1 Criteri di inclusione degli studi

Il primo criterio per valutare gli studi da inserire nella ricerca bibliografia è stata la valutazione degli esiti. A votazione individuale effettuata utilizzando una scala a 9 punti:

0-3 punti: esiti poco rilevanti;

4-6 punti: esiti importanti, ma non critici;

7-9 punti: esiti critici.

Solo gli esiti categorizzati come critici sono stati presi in considerazione nella revisione della letteratura e, successivamente, nella formulazione della raccomandazione. I risultati della votazione sono riportati per esteso in ogni singolo capitolo di queste linee guida.

Ricerca della letteratura e valutazione della qualità delle prove

3.2 Sintesi ricerca bibliografica

È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle seguenti banche dati bibliografiche e siti internet:

Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (Wiley)

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Wiley)

MEDLINE (OVID)

Embase (OVID)

Clinicaltrials.gov

Per le evidenze farmaco economiche, si è consultata soltanto Medline, limitando la ricerca agli studi che valutano l'effetto sul controllo glicemico dei vari interventi.

Per ciascuna banca dati sono state adottate specifiche strategie di ricerca (si veda gli specifici capitoli), a partire dai termini di ricerca utilizzati, ai limiti temporali (per le valutazioni farmaco economiche: ultimi 10 anni; per le valutazioni cliniche, nessun limite). Sono stati considerati lavori solo in lingua inglese. Sono state inoltre valutate le referenze bibliografiche degli studi acquisiti in full text per l'identificazione di ulteriori studi.

Sono state quindi condotte le seguenti attività:

Selezione, a partire dal titolo e abstract, dei record ottenuti dalla ricerca bibliografica. Gli studi considerati potenzialmente eleggibili sono stati reperiti come full text.

Identificazione di studi rilevanti sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione identificati a priori.

3.3 Caratteristiche degli studi e referenze

Sono stati presi in considerazione esclusivamente trial randomizzati e controllati, ove possibile contro placebo ed in cieco. Nella strategia di ricerca sono state incluse parole chiave che potesse

identificare i lavori pubblicati al di là della semplice dizione trial. Sono stati infine considerati solo trial che avessero come endpoint predefinito gli esiti definiti come critici, stabiliti preventivamente dal panel. Quando necessario, sono state effettuate le opportune metanalisi.

3.4 Metodi per la formulazione delle raccomandazioni

Il panel ha identificato e successivamente classificato in termini di importanza gli esiti mediante:

- Valutazione critica del rischio di bias degli studi usando strumenti e checklist validati, come AMSTAR 2 per le revisioni sistematiche ed i criteri elaborati dalla Cochrane Collaboration per gli RCT.
- Estrazione delle caratteristiche degli studi in termini di popolazione in esame, esiti considerati e risultati. Elaborazione di tabelle di sintesi (disponibili per ogni capitolo).
- La sintesi quantitativa dei risultati per ciascun esito continuo è stata effettuata mediante metanalisi condotta nel software R (versione 4.4.1) utilizzando il pacchetto meta. Come misura di effetto è stata utilizzata la Standardized Mean Difference (SMD) calcolata secondo il metodo di Hedges, con relativi limiti di confidenza al 95%. È stato adottato un modello a effetti casuali (random-effects model), mentre i modelli a effetti fissi sono stati impiegati esclusivamente per analisi di sensibilità.
- L'eterogeneità tra gli studi è stata valutata mediante indice I^2 , τ^2 e test Q di Cochran. Il rischio di bias di pubblicazione è stato analizzato mediante funnel plot.
- Valutazione della certezza/confidenza nella qualità complessiva delle prove, relativa alle misure di esito selezionate dal panel, è stata valutata utilizzando i criteri GRADE9 ed elaborazione delle tabelle di evidenza GRADE.
- Sintesi dei risultati nel framework Evidence to Decision (EtD) utilizzando lo strumento GRADEPro Guideline Development tool (<https://gradepro.org>). I framework EtD sintetizzano i risultati di revisioni sistematiche della letteratura relativamente a otto dimensioni: priorità del problema, effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza delle prove, valori e preferenze che i differenti soggetti interessati attribuiscono agli esiti considerati, risorse economiche necessarie, equità, accettabilità e fattibilità.

Per le analisi statistiche sono stati usati i seguenti software:

- RevMan 5.0: meta-analisi tradizionale (<https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-5-download>);
- MetaXL: network metanalisi (http://epigear.com/index_files/metaxl.html).

Anche per le evidenze farmaco economiche è stata effettuata una selezione, a partire dal titolo e abstract, dei record ottenuti dalla ricerca bibliografica; gli studi considerati potenzialmente eleggibili sono stati reperiti come full text e valutati per l'inclusione; inoltre, considerando l'eterogeneità degli studi di farmacoeconomia reperiti (sia relativamente al contesto geografico che alla prospettiva di analisi), non si sono condotte meta-analisi formali dei risultati dei singoli studi ma è stata prodotta una sintesi tabellare dei principali metodi e risultati delle analisi (tipo di analisi, contesto e anno di riferimento, valutazione dei costi, valutazione di efficacia/QALY, costo-efficacia, conclusioni).

Nel corso dello sviluppo della LG sono state presentate al panel:

- Tabelle di evidenza per ogni capitolo

- Risultati (forrest plot)
- EtD framework per ogni quesito clinico.

Il panel ha formulato le raccomandazioni tenendo conto della qualità delle prove per ogni esito e dei risultati di sintesi della letteratura relativamente alle dimensioni considerate negli EtD. Dalla discussione tra i membri del panel, seguita da una votazione sulle singole dimensioni e una votazione finale, sono state prodotte le raccomandazioni. Un eventuale disaccordo tra i membri del panel è stato risolto con una discussione tra i membri del panel fino al raggiungimento del consenso.

4. Raccomandazioni

4.1 Obiettivi terapeutici

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

Forza della raccomandazione: forte in favore dell'intervento. Qualità delle prove: bassa.

Giustificazione

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

Target di HbA1c più stringenti (inferiori a 48 mmol/mol o 6.5%), pur riducendo il rischio di complicanze microvascolari (non di quelle macrovascolari o della mortalità) hanno, invece, un rapporto rischio-beneficio sfavorevole a causa del maggiore rischio di ipoglicemie severe; pertanto, il raggiungimento di target più ambiziosi non sembra raccomandabile nei pazienti trattati con farmaci in grado di indurre ipoglicemia.

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

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

Giustificazione

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

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

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

Giustificazione

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

4.2 Terapia nutrizionale

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

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

Giustificazione

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

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

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

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

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

Giustificazione

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

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

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

2.3. Si suggerisce una terapia nutrizionale che preveda l'uso prevalente di alimenti a basso indice glicemico rispetto a quelli ad alto indice glicemico per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

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

Giustificazione

Esistono diversi studi con dimensioni campionarie generalmente limitate, che hanno mostrato piccoli, ma significativi, effetti benefici dell'uso di diete con carboidrati a basso indice glicemico, piuttosto che elevato, sul controllo glicemico e sul peso corporeo nel diabete di tipo 2.

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

Le risorse economiche necessarie per l'implementazione di questa raccomandazione sono trascurabili. Non sono stati identificati studi di natura economica rispondenti ai criteri di ricerca.

4.3 Esercizio fisico

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

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

Giustificazione

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

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

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

Giustificazione

Non ci sono trial che confrontino programmi di esercizio fisico con differenti obiettivi minimi settimanali di durata. Le evidenze disponibili, derivanti da dati indiretti di trial clinici, che confrontavano diverse soglie settimanali di esercizio fisico aerobico con gruppi ai quali non prescritto alcun tipo di attività, mostrano un minimo vantaggio dei programmi di attività fisica di almeno 150 minuti settimanali sulla percentuale di massa grassa raggiunta a fine trial non sono sufficienti per stilare una raccomandazione. La qualità delle evidenze disponibili è inoltre scadente a causa di numerosi limiti metodologici degli studi e di possibili bias di pubblicazione.

3.3. Non vi sono sufficienti evidenze per suggerire la prescrizione di esercizio fisico combinato (aerobio e di resistenza), rispetto al solo esercizio fisico aerobio, nella terapia del diabete di tipo 2.

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

Giustificazione

La preferenza per programmi di esercizio fisico combinato (aerobio/resistenza) non è supportata dai dati disponibili in letteratura. Tuttavia, la minima differenza tra i due gruppi in termini di HbA1c a fine studio, l'esigua casistica arruolata e alcuni limiti metodologici degli studi inclusi limitano la forza di questa raccomandazione. Le risorse economiche necessarie sono trascurabili.

4.4 Terapia educativa

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

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

Giustificazione

Ci sono pochi trial, di scarsa qualità e con un numero esiguo di pazienti che mostrano piccoli, ma significativi, miglioramenti del controllo glicemico, peso corporeo e qualità della vita con la terapia educativa strutturata, rispetto ai soli consigli educazionali.

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

Le risorse economiche necessarie per l'implementazione di questa raccomandazione sono trascurabili.

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

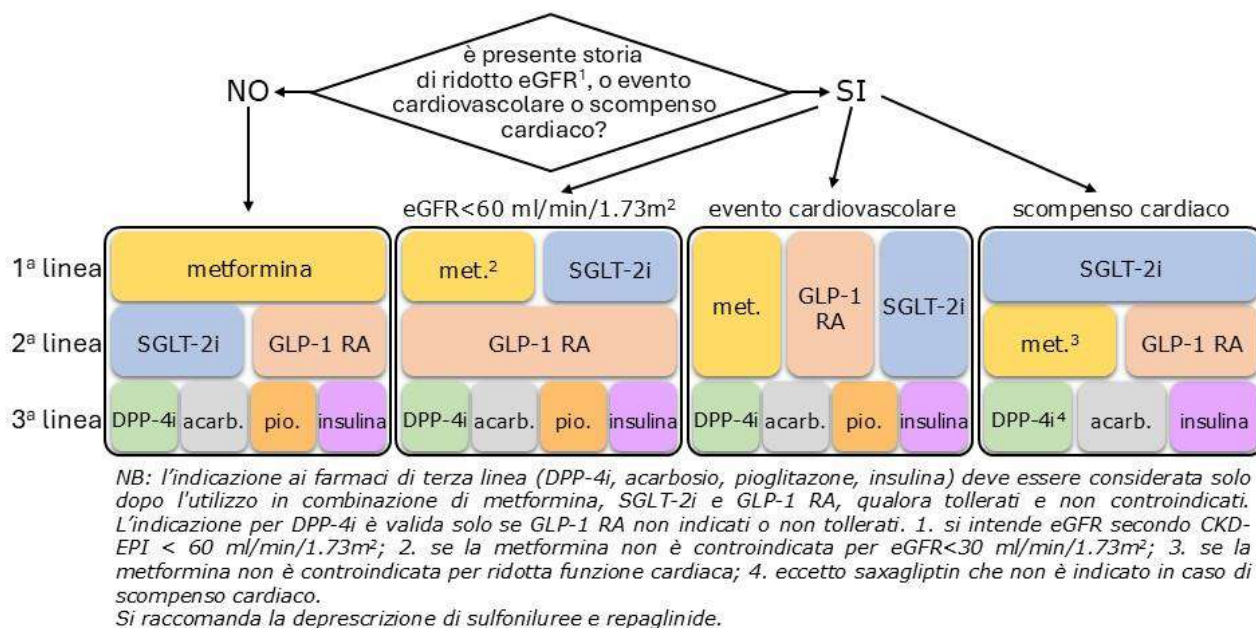
Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: molto bassa.

Giustificazione

Esistono pochi studi di bassa qualità e con pochi pazienti inclusi, che hanno mostrato piccoli, ma significativi, effetti benefici sulla qualità della vita. Inoltre, la terapia di gruppo potrebbe generare minori costi di quella individuale.

La mancanza di effetti significativi sulla HbA1c, la bassa qualità delle prove e la presenza di problemi metodologici degli studi inclusi limitano la forza della presente raccomandazione.

4.5 Terapia farmacologica



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

5.1 Si raccomanda l'uso di metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressi eventi cardiovascolari e con eGFR > 60 ml/min. SGLT-2i, GLP-1 RA sono raccomandati come farmaci di seconda scelta. DPP-4i, acarbose, pioglitazone ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di terza scelta. Sulfoniluree e repaglinide non sono raccomandati per la terapia del diabete di tipo 2.

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

Giustificazione

Molti studi clinici randomizzati sostengono l'uso di metformina, SGLT-2i o GLP-1 RA come farmaci preferenziali nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2, per la loro efficacia nella riduzione della HbA1c, il basso rischio di ipoglicemia e la riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori e della mortalità. Inoltre, GLP-1 RA e SGLT-2i hanno effetti favorevoli sul peso corporeo. Anche il pioglitazone si associa ad una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, accompagnata però da un aumentato rischio di scompenso cardiaco. Gli insulino-secretagoghi (sulfoniluree e repaglinide) hanno minore efficacia a lungo termine, con rischio di ipoglicemia severa, eventi cardiovascolari maggiori e mortalità maggiori delle altre classi e pertanto non dovrebbero essere più considerati nel trattamento del paziente con diabete di tipo 2. La qualità delle evidenze è moderata.

Gli studi di farmacoeconomia, numerosi e di buona qualità, mostrano che la metformina ha costi di acquisizione inferiori rispetto ad altre classi di farmaci; inoltre, metformina e SGLT-2i, ed in minor misura gli agonisti recettoriali degli GLP-1, hanno un buon rapporto costo-efficacia.

5.2. Si suggerisce l'uso di metformina o SGLT-2 inibitori come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 con eGFR<60 ml/min e senza pregressi eventi cardiovascolari o scompenso cardiaco; gli agonisti GLP-1 RA sono raccomandati come farmaci di seconda scelta. Pioglitazone, DPP-4i, acarbosio ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di terza scelta. Sulfoniluree e repaglinide non sono raccomandate per la terapia del diabete di tipo 2 associato ad insufficienza renale.

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

Giustificazione

Vi sono pochi studi clinici randomizzati che abbiano esplorato l'efficacia e la sicurezza dei farmaci per il trattamento del diabete di tipo 2 in pazienti con insufficienza renale. Pertanto, la raccomandazione su quali farmaci utilizzare come prima o seconda scelta, deriva unicamente dai dati (indiretti) sugli effetti metabolici, cardio- e nefro-protettivi e sul rapporto costo-efficacia delle singole molecole, dai quali emerge che gli SGLT-2i hanno un profilo migliore rispetto alle altre molecole. L'insieme degli effetti cardiovascolari e metabolici pone la metformina e gli agonisti GLP1 come farmaci di seconda scelta. Il rapporto benefici/rischi è invece sfavorevole per gli insulino-secretagoghi.

La qualità delle evidenze è molto bassa.

Gli studi di farmacoeconomia, numerosi e di buona qualità, mostrano che la metformina ha costi di acquisizione inferiori rispetto ad altre classi di farmaci; inoltre, metformina e SGLT-2i, ed in minor misura gli agonisti recettoriali degli GLP-1, hanno un buon rapporto costo-efficacia. Non vi sono invece studi specifici sulla sottopopolazione di pazienti con diabete e malattia renale.

5.3. Si raccomanda l'uso di metformina, SGLT-2i o GLP-1 RA come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 con pregressi eventi cardiovascolari e senza scompenso cardiaco. Pioglitazone, DPP-4i, acarbosio ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di seconda scelta. Sulfoniluree e repaglinide non sono raccomandati per la terapia del diabete di tipo 2.

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

Giustificazione

Numerosi studi clinici randomizzati supportano l'uso della metformina, SGLT-2i o GLP-1 RA come farmaci di prima scelta nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2 a causa della loro efficacia in termini di riduzione della HbA1c senza causare ipoglicemia e con effetti benefici sugli eventi cardiovascolari maggiori e mortalità da tutte le cause. In particolare, gli SGLT-2i hanno anche, rispetto a metformina e GLP-1 RA, effetti favorevoli sul rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Inoltre, GLP-1 RA e SGLT-2i hanno effetti favorevoli sul peso corporeo. Gli insulino-secretagoghi hanno invece una minore efficacia a lungo termine con rischi ipoglicemici elevati e maggiori tassi di mortalità e pertanto non dovrebbero più essere considerati nel trattamento del paziente di tipo 2.

La qualità delle evidenze è moderata.

Gli studi di farmacoeconomia, numerosi e di buona qualità, mostrano che la metformina ha costi di acquisizione inferiori rispetto ad altre classi di farmaci; inoltre, metformina e SGLT-2i, ed in minor misura gli agonisti recettoriali degli GLP-1, hanno un buon rapporto costo-efficacia. Non vi sono invece studi specifici sulla sottopopolazione di pazienti con diabete e malattie cardiovascolari.

5.4. Si raccomanda l'uso degli inibitori di SGLT-2 come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine di pazienti con diabete di tipo 2 con scompenso cardiaco. Gli agonisti recettoriali di GLP-1 e metformina dovrebbero essere considerati come farmaci di seconda scelta, mentre gli DPP-4i, acarbosio ed insulina come farmaci di terza scelta. Sulfoniluree e repaglinide non sono raccomandati per la terapia del diabete di tipo 2 associato a scompenso cardiaco.

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

Giustificazione

Numerosi studi clinici randomizzati supportano l'uso della metformina, SGLT-2i o GLP-1 RA come farmaci di prima scelta nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2 a causa della loro efficacia in termini di riduzione della HbA1c senza causare ipoglicemia e con effetti benefici sugli eventi cardiovascolari maggiori e mortalità da tutte le cause. In particolare, SGLT-2i hanno anche, rispetto a metformina e GLP-1 RA, effetti favorevoli sui pazienti con scompenso cardiaco. Inoltre, GLP-1 RA e SGLT-2i hanno effetti favorevoli sul peso corporeo. Gli insulino-secretagoghi hanno invece una minore efficacia a lungo termine con rischi ipoglicemici elevati e maggiori tassi di mortalità e pertanto non dovrebbero più essere considerati nel trattamento del paziente di tipo 2.

La qualità delle evidenze è bassa.

Gli studi di farmacoeconomia, numerosi e di buona qualità, mostrano che la metformina ha costi di acquisizione inferiori rispetto ad altre classi di farmaci; inoltre, metformina e SGLT-2i, ed in minor misura gli agonisti recettoriali degli GLP-1, hanno un buon rapporto costo-efficacia. Non vi sono invece studi specifici sulla sottopopolazione di pazienti con diabete e scompenso cardiaco.

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

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

Giustificazione

Vi sono numerose evidenze provenienti da trial clinici che mostrano come l'uso degli analoghi lenti dell'insulina, rispetto a NPH, si associ ad un rischio minore di ipoglicemie totali e notturne e ad una tendenziale riduzione degli eventi ipoglicemici severi. Inoltre, nonostante il disegno dei trial clinici inclusi nella valutazione sia nella maggior parte dei casi "treat-to-target", si è osservato un modesto, ma significativo, effetto positivo anche su HbA1c e glicemie a digiuno a favore degli analoghi lenti dell'insulina (detemir e glargine U100). Non vi sono trial di confronto tra le nuove formulazioni di analoghi lenti dell'insulina con NPH; tuttavia, confronti diretti tra degludec e glargine U300 con glargine U100 mostrano simili effetti su ipoglicemia e HbA1c ed effetti migliori su glicemia a digiuno per degludec. Per tali motivi, la raccomandazione ad usare gli analoghi lenti dell'insulina, rispetto a NPH, può essere estesa a tutte le formulazioni esistenti in commercio.

La qualità delle evidenze è molto bassa, in particolare per il disegno in aperto della maggior parte degli studi inclusi e per la presenza di elevata eterogeneità per la maggior parte degli outcome critici.

Gli studi di farmacoeconomia mostrano che le nuove formulazioni hanno costi diretti maggiori; tuttavia, il rapporto costo-efficacia è generalmente favorevole per QALY guadagnati e per gli effetti positivi su rischio ipoglicemico e controllo glicemico. La disponibilità di biosimilari con costi diretti ridotti può ulteriormente migliorare il rapporto costo-efficacia.

5.6. Si raccomanda l'uso degli analoghi lenti dell'insulina a maggiore durata di azione, rispetto a quelli a minore dura di azione, per tutti i pazienti con diabete di tipo 2 che necessitano di insulina basale.

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

Giustificazione

Vi sono numerose evidenze provenienti da trial clinici che mostrano come l'uso degli analoghi lenti dell'insulina a maggiore durata di azione si associ ad un rischio minore di ipoglicemie totali e notturne e ad una tendenziale riduzione degli eventi ipoglicemici severi a parità di controllo metabolico e senza aumenti di peso corporeo.

La qualità delle evidenze è moderata, in particolare per il disegno in aperto della maggior parte degli studi inclusi e per la presenza di elevata eterogeneità per alcuni degli outcome critici.

Gli studi di farmacoeconomia mostrano che le nuove formulazioni hanno costi diretti maggiori; tuttavia, il rapporto costo-efficacia è generalmente favorevole per QALY guadagnati e per gli effetti positivi su rischio ipoglicemico. La disponibilità di biosimilari con costi diretti ridotti può ulteriormente migliorare il rapporto costo-efficacia.

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

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

Giustificazione

Alcune evidenze suggeriscono un possibile miglioramento della qualità della vita con l'uso degli analoghi rapidi dell'insulina.

La qualità delle evidenze è molto bassa per la maggior parte degli *outcome* critici, in particolare per il disegno in aperto della maggior parte degli studi inclusi, la presenza di elevata eterogeneità e la scarsa numerosità di pazienti arruolati.

Il rapporto costo-efficacia potrebbe essere favorevole agli analoghi rapidi, visti i piccoli effetti sul rischio ipoglicemico ed il miglioramento possibile della qualità della vita.

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

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

Giustificazione

Non ci sono evidenze di reali vantaggi derivanti dall'uso del microinfusore nei pazienti con diabete di tipo 2 rispetto alla terapia multi-iniettiva. Inoltre, i costi per tale terapia sono molto elevati.

La qualità delle evidenze è molto bassa per la maggior parte degli *outcome* critici, in particolare per il disegno in aperto della maggior parte degli studi inclusi, la presenza di elevata eterogeneità e la scarsa numerosità di pazienti arruolati.

Non ci sono studi specifici di natura economica per valutare la costo-efficacia dell'intervento proposto in base ai criteri di ricerca definiti.

4.6 Monitoraggio glicemico

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

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

Giustificazione

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

6.2. Si raccomanda il monitoraggio glicemico in continuo nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 in trattamento insulinico, sia con sola insulina basale che in basal-bolus.

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

Giustificazione

Benché ci siano pochi trial clinici randomizzati di confronto fra monitoraggio glicemico in continuo e con glicemia capillare in pazienti trattati con insulina in regime solo basale (1) e basal-bolus (3), i risultati sono molto coerenti fra loro, senza differenze fra i due tipi di regime insulinico. In particolare, gli studi dimostrano una riduzione significativa dell'emoglobina glicata ed un aumento significativo del Time in Range, entrambi endpoint critici. Il risultato è clinicamente rilevante anche perché ottenuto con una riduzione del Time below Range, generalmente aumentato in tutti i trial con insulina. La raccomandazione viene considerata forte per l'estrema coerenza dei risultati. La qualità viene limitata a moderata per il ridotto numero degli studi e per la ovvia assenza del doppio cieco. La costo-efficacia del monitoraggio continuo della glicemia è favorevole.

6.3. Si raccomanda il monitoraggio glicemico in continuo rispetto al controllo glicemico capillare per la misurazione della glicemia nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 in trattamento farmacologico non insulinico, soprattutto in pazienti con emoglobina glicata $\geq 7\%$.

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

Giustificazione

Esistono sufficienti trial clinici randomizzati di confronto fra monitoraggio glicemico in continuo e con glicemia capillare in pazienti in trattamento non insulinico. In particolare, gli studi dimostrano una riduzione significativa dell'emoglobina glicata ed un aumento significativo del Time in Range, entrambi endpoint critici. Al contrario, non viene dimostrata una riduzione significativa del Time below Range, benché in alcuni trial fossero utilizzate sulfoniluree. La qualità delle prove viene limitata a moderata per la ovvia assenza del doppio cieco. La costo-efficacia del monitoraggio continuo della glicemia è favorevole all'intervento. Accettabilità, equità e fattibilità potrebbero variare in contesti diversi (rimborsabilità, età ed autonomia dei pazienti). In considerazione del minore rischio di ipoglicemie, considerati i valori elevati di glicata media degli studi esaminati ed in conformità con la raccomandazione 1.2.1, la raccomandazione per l'uso di CGM in questi pazienti è da considerarsi soprattutto in pazienti con emoglobina glicata $\geq 7\%$. Benché la prestazione automonitoraggio glicemico sia già riconosciuta dai nuovi LEA, il probabile aumento del numero di queste prestazioni comporterà necessariamente un potenziamento delle strutture diabetologiche, sia in termini organizzativi che, soprattutto, di personale.

5. Revisione esterna della linea guida

Il panel, d'accordo con le Società Scientifiche di riferimento, ha identificato tre revisori esterni, scelti tra professionisti con esperienza di ricerca clinica in Diabetologia, con comprovate competenze metodologiche, con almeno 150 pubblicazioni internazionali e h-index superiore a 40, escludendo coloro che avevano in qualsiasi modo partecipato all'elaborazione o alla stesura delle Linee Guida o che avessero incarichi nei consigli direttivi della Società Italiana di Diabetologia o dell'Associazione Medici Diabetologi.

I revisori esterni hanno fatto pervenire al panel le loro osservazioni sulle Linee Guida. Le osservazioni sono state collegialmente discusse dal Panel, decidendo le conseguenti modifiche al testo e le risposte da fornire ai revisori.

6. Applicabilità della linea guida

Il panel, composto anche da stakeholders rappresentanti dei pazienti, infermieri, nutrizionisti, psicologi ed un farmacoeconomista, ha attentamente valutato l'applicabilità di ogni raccomandazione valutando le risorse necessarie, il rapporto cost-efficacia, l'equità, l'accettabilità e la fattibilità. Le valutazioni sono riportate nelle raccolte delle evidenze fra gli allegati.

Il panel ritiene indispensabile l'adozione di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) volti a facilitare la presa in carico multiprofessionale delle persone con diabete, la continuità di cura e l'appropriatezza delle prestazioni fornite, con l'obiettivo finale di ridurre gli esiti (complicanze, anche cardiovascolari) per il miglioramento della qualità, e della quantità, di vita. Saranno quindi necessari specifici audit volti a verificare la corretta applicazione delle linee guida, con il fine di migliorare efficienza ed efficacia dell'assistenza diabetologica.

In merito ai quesiti aggiornati in questa versione della LG (6.2 e 6.3), si segnala che i nuovi LEA includono anche la prestazione 99.99.2 (MONITORAGGIO DINAMICO DELLA GLICEMIA o HOLTER GLICEMICO) in esenzione per diabete (013.250) che include l'addestramento del paziente all'uso dell'apparecchio. Se da una parte la presenza di questa nuova prestazione può determinare un impatto di maggiore spesa, dall'altro le valutazioni farmacoeconomiche prevedono una riduzione delle complicanze del diabete, con impatto economico finale favorevole.

Il panel ritiene, tuttavia, che l'applicazione della LG, che includano anche la nuova prestazione 99.99.2, dovrà essere necessariamente accompagnata da un potenziamento delle strutture diabetologiche presenti, soprattutto in termini di personale (medico e non medico).

Al fine di ottenere la migliore applicazione delle raccomandazioni sull'automonitoraggio, si propongono i seguenti indicatori:

Raccomandazione 6.1

Indicatore	Tipo	Definizione	Numeratore	Denominatore	Fonte dati / Razionale
6.1.a – Proporzione di pazienti con DM2 che eseguono un monitoraggio	Processo	Pazienti con DM2 per i quali è documentato un piano di automonitoraggio glicemico strutturato	Numero di pazienti con piano di automonitoraggio documentato.	Totale pazienti con DM2 in follow-up.	Cartella clinica, registro diabetologico, MMG — Misura l'adesione alla raccomandazione sul monitoraggio

glicemico
strutturato

(frequenza e orari
definiti).

strutturato come
parte
dell'autogestione
terapeutica.

Raccomandazione 6.2

Indicatore	Tipo	Definizione	Numeratore	Denominatore	Fonte dati / Razionale
6.2.a – Proporzione di pazienti in terapia insulinica che utilizzano monitoraggio glicemico continuo (CGM/isCGM)	Processo	Pazienti con DM2 in terapia insulinica che usano un sistema di CGM/isCGM attivo da ≥14 giorni negli ultimi 3 mesi.	Numero di pazienti con CGM attivo documentato.	Totale pazienti con DM2 in terapia insulinica.	Cartella clinica, prescrizioni SSN, registro diabetologico — Misura il grado di implementazione della raccomandazione per il trattamento dei pazienti in terapia insulinica.
6.2.b – Percentuale di pazienti in terapia insulinica con tempo nell'intervallo (TIR) ≥70%	Esito intermedio	Pazienti con DM2 in terapia insulinica che raggiungono TIR ≥70% nelle ultime 4 settimane.	Numero di pazienti con TIR ≥70%.	Numero di pazienti con dati CGM disponibili.	Download dati CGM, cartella clinica — Valuta l'efficacia clinica dell'uso del monitoraggio continuo in termini di controllo glicemico.

Raccomandazione 6.3

Indicatore	Tipo	Definizione	Numeratore	Denominatore	Fonte dati / Razionale
6.3.a – Proporzione di pazienti con DM2 non in terapia insulinica e HbA1c ≥7% che utilizzano CGM/isCGM	Processo	Pazienti con DM2 non in terapia insulinica e HbA1c ≥7% che utilizzano un sistema di CGM/isCGM.	Numero di pazienti non in terapia insulinica con CGM attivo.	Totale pazienti non in terapia insulinica con HbA1c ≥7%.	Cartella clinica, prescrizioni, registro diabetologico — Misura l'adozione del monitoraggio continuo nei soggetti non in terapia insulinica non controllati.
6.3.b – Riduzione media di HbA1c a 6 mesi nei pazienti con DM2 non in terapia insulinica che usano CGM/isCGM	Esito intermedio	Differenza media di HbA1c rispetto al valore basale.	—	—	Laboratorio, cartella clinica — Valuta l'effetto dell'implementazione della tecnologia sul controllo glicemico.

7. Aggiornamento della linea guida

Il panel, considerata la complessità della linea guida, ha ritenuto opportuno pianificare un aggiornamento periodico con riunioni almeno semestrali, finalizzate principalmente all'aggiornamento dei singoli quesiti PICO, dando priorità a:

1. pubblicazione di nuove e forti evidenze scientifiche;
2. rilevanza di eventuali modifiche o nuovi quesiti sanitari PICO;
3. riaggiornamento della bibliografia utilizzata, utilizzando le stesse o nuove parole chiave utili a identificare la maggiore letteratura possibile sull'argomento.

8. Indipendenza editoriale

POLICY

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

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

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

Riguardo alla tipologia di interesse, si distingue fra:

1. interessi economici: le relazioni finanziarie con organizzazioni che investono direttamente in prodotti o servizi rilevanti per l'argomento trattato. Ci si riferisce a qualunque valore monetario riferito al pagamento diretto per servizi, partecipazioni azionarie, *stock options* o altre quote di partecipazione, proprietà sui diritti intellettuali (patenti, copyright royalties).

All'interno di questa tipologia, si distingue fra:

- a) interesse economico personale, cioè, riferito a opportunità di guadagno economico per sé
- b) interesse economico familiare, cioè, riferito a opportunità di guadagno economico per i propri familiari

- c) interesse economico istituzionale, cioè, riferito a un pagamento o altro beneficio ricevuto non personalmente dal soggetto ma dal dipartimento o struttura in cui esso opera e/o ha responsabilità gestionali.

2. interessi economici indiretti (o interessi intellettuali): si riferiscono ad avanzamenti di carriera, prestigio sociale e convinzioni personali.

Sia gli interessi economici sia gli interessi intellettuali possono essere:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FINANZIAMENTO DELLA LINEA GUIDA

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

8.1 Dichiarazioni di potenziali conflitti di interesse

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

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

MEMBRI DEL PANEL

Andrea Giaccari ha ricevuto dei compensi per consulenza da NovoNordisk e Speaker's fee da AstraZeneca e Lilly.

Claudia Castellano non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

Silvana Cum non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

Lina Delle Monache non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

Marco Gallo ha ricevuto un compenso per consulenza da MSD Italia. È stato invitato a congressi da AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Guidotti, IBSA, Lusofarmaco e Novo Nordisk.

Mara Lastretti non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

Gerardo Medea ha ricevuto un compenso da Lilly.

Marcello Monesi ha ricevuto inviti a congressi da Abbott, Guidotti.

Raffaele Napoli non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

Basilio Pintaudi ha ricevuto compensi per consulenze, attività formative o congressuali da Eli Lilly, Novo Nordisk, Theras, Pikdare, MSD, Sanofi.

Elena Succurro ha ricevuto compensi come relatore, per consulenza o come membro di Advisory Board da Novo Nordisk, Abbott, Medtronic ed Eli Lilly.

Giuseppe Turchetti non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

EVIDENCE REVIEW TEAM

Gea Ciccarelli non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

Gianfranco Di Giuseppe non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

Giulia Gliozzo non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

REVISORI ESTERNI

Gian Paolo Fadini ha ricevuto compensi consulenze/partecipazione ad advisory board/congressi da Boehringer-Ingelheim, Lilly, Novo Nordisk, Sanofi.

Gianluca Perseghin ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board/congressi da Lilly, Novo Nordisk.

Antonio Nicolucci ha ricevuto finanziamenti per ricerca da Sanofi, Novo Nordisk e Theras.

ALLEGATI

9.1 Abbreviazioni ed acronimi

Acar.: Acarbosio
BMI: Body Mass Index
CCS: Charlson Comorbidity Score
CDI: Conflitto Di Interesse
DM: Differenza Media (pesata)
DPP-4i: Inibitori della DiPeptidyl Peptidase-4
GLP-1 RA: Agonisti recettoriali del Glucagon-Like Peptide-1
ICER: incremental cost-effectiveness ratio
ICUR: incremental cost-utility ratio
IMC: Indice di Massa Corporea
Ins.: Insulina
ISS: Istituto Superiore di Sanità
LG: Linea Guida
MACE: Eventi Avversi Cardiovascolari Maggiori
Met.: Metformina
min: minuti
OR: Odds Ratio
PDTA: Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali
PICO: P: problema/ paziente/popolazione; I: intervento; C: confronto/controllo; O: outcome
Pio.: Pioglitazone;
QALY: Quality Adjusted Life Years (anni di vita aggiustati per qualità)
RR: Rischio Relativo
SGLT-2i: Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio-2
SNLG: Sistema Nazionale delle Linee Guida
SoC: Standard of Care
SU: Sulfoniluree
WMD: weighted mean difference
WTP: willingness to pay

9.2 Interpretazione delle raccomandazioni

Graduazione della qualità delle prove

QUALITÀ ALTA: Alto grado di confidenza nei risultati. È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto

QUALITÀ MODERATA: Discreto grado di confidenza nei risultati. È probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto

QUALITÀ BASSA. I risultati sono poco credibili. È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento.

QUALITÀ MOLTO BASSA. I dati esaminati sono totalmente inaffidabili. Non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili.

Interpretazione delle raccomandazioni

Raccomandazione forte

- per i clinici: la maggior parte dei pazienti deve ricevere l'intervento raccomandato;
- per i pazienti: la quasi totalità dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato e solo una piccola parte sceglie diversamente;
- per i decisori: la raccomandazione può essere adottata per l'utilizzo delle risorse.

Raccomandazione debole

- per i clinici: devono considerare in modo completo e attento valori e preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta;
- per i pazienti: una buona parte dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato ma una buona percentuale sceglie diversamente;
- per i decisori: è necessario sviluppare discussione e coinvolgimento degli stakeholder.

9.3 Composizione precedente panel della linea guida

Poiché le presenti linee guida sono un aggiornamento della precedente versione preparata da un panel parzialmente diverso, si riportano i membri del precedente Panel:

COORDINATORE

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

MEMBRI DEL PANEL

Riccardo Candido, Diabetologo; Centro diabetologico - Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina.

Lina Delle Monache, Consigliere Nazionale FAND, Milano; Italia. Presidente FederDiabete Lazio, Referente Associazioni di Pazienti del *Patient Advocacy Lab* di ALTEMS Università Cattolica del Sacro Cuore, Coordinatore del Gruppo di Partecipazione della Regione Lazio "Diabete, Malattie Metaboliche ed Endocrinologiche e membro della Cabina di Regia della Cronicità della Regione Lazio, Roma.

Marco Gallo, Diabetologo; SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche AO SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria.

Andrea Giaccari, Diabetologo; Centro per le Malattie Endocrine e Metaboliche e Team Diabete, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS ed Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

Maria Luisa Masini, Dietista; Università degli Studi di Firenze, Firenze.

Angela Mazzone, Infermiera collocata a riposo; in precedenza, UOC Diabetologia, Genova

Gerardo Medea, Medico di medicina generale; Società Italiana di Medicina Generale (SIMG).

Basilio Pintaudi, Diabetologo; Unità di Diabetologia, Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano.

Giovanni Targher, Diabetologo; U.O.C. di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona.

Marina Trento, Pedagogista; Laboratorio di Pedagogia Clinica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, Torino.

Giuseppe Turchetti, Farmacoeconomista; Istituto di Management, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa.

EVIDENCE REVIEW TEAM

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

Valentina Lorenzoni, Istituto di Management, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa.

REVISORI ESTERNI

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

Gianluca Perseghin, Diabetologo; UO di Medicina Metabolica Policlinico di Monza, Università degli Studi di Milano Bicocca.

Antonio Nicolucci, Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology - CORESEARCH, Pescara, Italia.

9.4 Evidenze raccolte a supporto delle raccomandazioni per ciascuna area trattata

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, sulfoniluree, repaglinide)?

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 ^{1,2} . 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 ¹⁻⁵ .	
----	---	--

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
----------	----------	---------------------------

Grandi	Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c ≤58 mmol/mol (7.5%): Riduzione di: MACE (-8%), complicanze renali (-27%) e oculari (-23%). Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%): Nessun effetto su: MACE e mortalità da tutte le cause. Riduzione significativa delle complicanze renali (-24%) ed oculari (-22%).	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%) e complicanze renali (-24%) Effetto della intensificazione del trattamento con farmaci che inducono ipoglicemia (indipendentemente dai target di HbA1c): Nessun effetto su morte da cause cardiovascolari. Riduzione di: MACE (-8%), complicanze renali (-27%) e oculari (-23%). Nessuna evidenza di eterogeneità tra sottogruppi. Nessun trial ha arruolato pazienti con età > 75 anni I benefici ottenuti sono evidenti solo dopo almeno due anni di trattamento.
--------	--	---

Effetti sfavorevoli

Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Grandi	Effetti sugli <i>outcome</i> critici di livelli di HbA1c ≤58 mmol/mol (7.5%): (indipendentemente dai target di HbA1c): Ipoglicemia severa: OR: 2.72 [1.79, 4.13] Effetti sugli <i>outcome</i> critici di livelli di HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%): Aumentato rischio di ipoglicemie severe: OR: 2.62 [1.39, 4.97]	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] Effetto della intensificazione del trattamento con farmaci che inducono ipoglicemia (indipendentemente dai target di HbA1c): Ipoglicemia severa: OR: 2.72 [1.79, 4.13] 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
Basso	Moderato/Basso 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. Complicanze, micro e macrovascolari e mortalità sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida⁶⁻⁸	

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 per il diabete ⁹ .	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 aggressive⁶⁻⁸, in relazione al proprio background (es. specialisti, medici di famiglia, ecc.) e all'area geografica di appartenenza. La scelta di target terapeutici basati sull'evidenze disponibili dovrebbe essere in grado di ridurre queste difformità.

Accettabilità

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 ⁶⁻⁸ .	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☐	Piccoli ☐	Moderati ☐	Grandi ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☒	Moderati ☐	Piccoli ☐	Trascurabili ☐		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☐	Bassa ☒	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☐	Non rilevante ☒			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☐	A favore ☒	Variabile ☐	Non so ☐
Risorse necessarie	Elevate ☐	Moderate ☐	Trascurabili ☐	Moderato risparmio ☐	Ampio risparmio ☐	Variabile ☒	Non so ☐
Evidenza su risorse	Molto bassa ☐	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☒			Nessuno studio ☐
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☒	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐

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

Equità	Ridotta ☐	Probab. ridotta ☐	Probab. nessun impatto ☐	Probab. aumentata ☒	Aumentata ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Accettabilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐
Fattibilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte a favore dell'intervento, con qualità delle prove bassa.

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

Motivazione della raccomandazione

Numerose evidenze provenienti da trial clinici randomizzati mostrano come un più accurato controllo glicemico sia efficace nel ridurre le complicanze croniche del diabete di tipo 2, suggerendo il raggiungimento ed il mantenimento di valori di HbA1c inferiori a 58 mmol/mol (7.5%).

Target di HbA1c più stringenti (inferiori a 48 mmol/mol o 6.5%), pur riducendo il rischio di complicanze microvascolari (non di quelle macrovascolari o della mortalità) hanno, invece, un rapporto rischio-beneficio sfavorevole a causa del maggiore rischio di ipoglicemie severe; pertanto il raggiungimento di target più ambiziosi non sembra raccomandabile nei pazienti trattati con farmaci in grado di indurre ipoglicemia.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza nei soggetti ultrasessantacinquenni con diabete; inoltre, i benefici osservati con l'intensificazione del controllo glicemico si iniziano ad evidenziare dopo 2 anni di trattamento. Tali considerazioni porterebbero a raccomandare valori di HbA1c più elevati in soggetti di età avanzata e/o con aspettativa di vita limitata.

Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi di un adeguato controllo glicemico e dei rischi derivanti dal raggiungimento di livelli di HbA1c troppo bassi nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci associati ad ipoglicemie. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa linea guida possono essere fatti valutando la proporzione di soggetti a target per HbA1c. Tale monitoraggio può essere fatto mediante la consultazione di database già esistenti^{10,11}.

Priorità di ricerca

Nessuna.

EVIDENZE A SUPPORTO

Per i metodi con i quali è stata effettuata la ricerca delle evidenze per redigere la presente raccomandazione si rimanda alla relativa pubblicazione ¹², che è stata aggiornata al 19/05/2022, senza trovare alcun ulteriore studio. Per i risultati, si rimanda quindi agli articoli già pubblicati ¹²⁻¹⁵.

Stringa di ricerca

Pubmed: # 4,093: ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]) AND ("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields] OR "cardiovasculars"[All Fields] OR "microvascular"[All Fields] OR "microvascularity"[All Fields] OR "microvascularization"[All Fields] OR "microvascularized"[All Fields]) OR "macrovascular"[All Fields] OR ("retinal diseases"[MeSH Terms] OR "retinal"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "retinal diseases"[All Fields] OR "retinopathies"[All Fields] OR "retinopathy"[All Fields]) OR ("kidney diseases"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "kidney diseases"[All Fields] OR "nephropathies"[All Fields] OR "nephropathy"[All Fields]) OR ("death"[MeSH Terms] OR "death"[All Fields] OR "deaths"[All Fields]) AND ("mortality"[MeSH Terms] OR "mortality"[All Fields] OR "mortalities"[All Fields] OR "mortality"[MeSH Subheading]))

Translations

type 2 diabetes: "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]

cardiovascular: "cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields] OR "cardiovasculars"[All Fields]

microvascular: "microvascular"[All Fields] OR "microvascularity"[All Fields] OR "microvascularization"[All Fields] OR "microvascularized"[All Fields]

retinopathy: "retinal diseases"[MeSH Terms] OR ("retinal"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "retinal diseases"[All Fields] OR "retinopathies"[All Fields] OR "retinopathy"[All Fields]

nephropathy: "kidney diseases"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "kidney diseases"[All Fields] OR "nephropathies"[All Fields] OR "nephropathy"[All Fields]

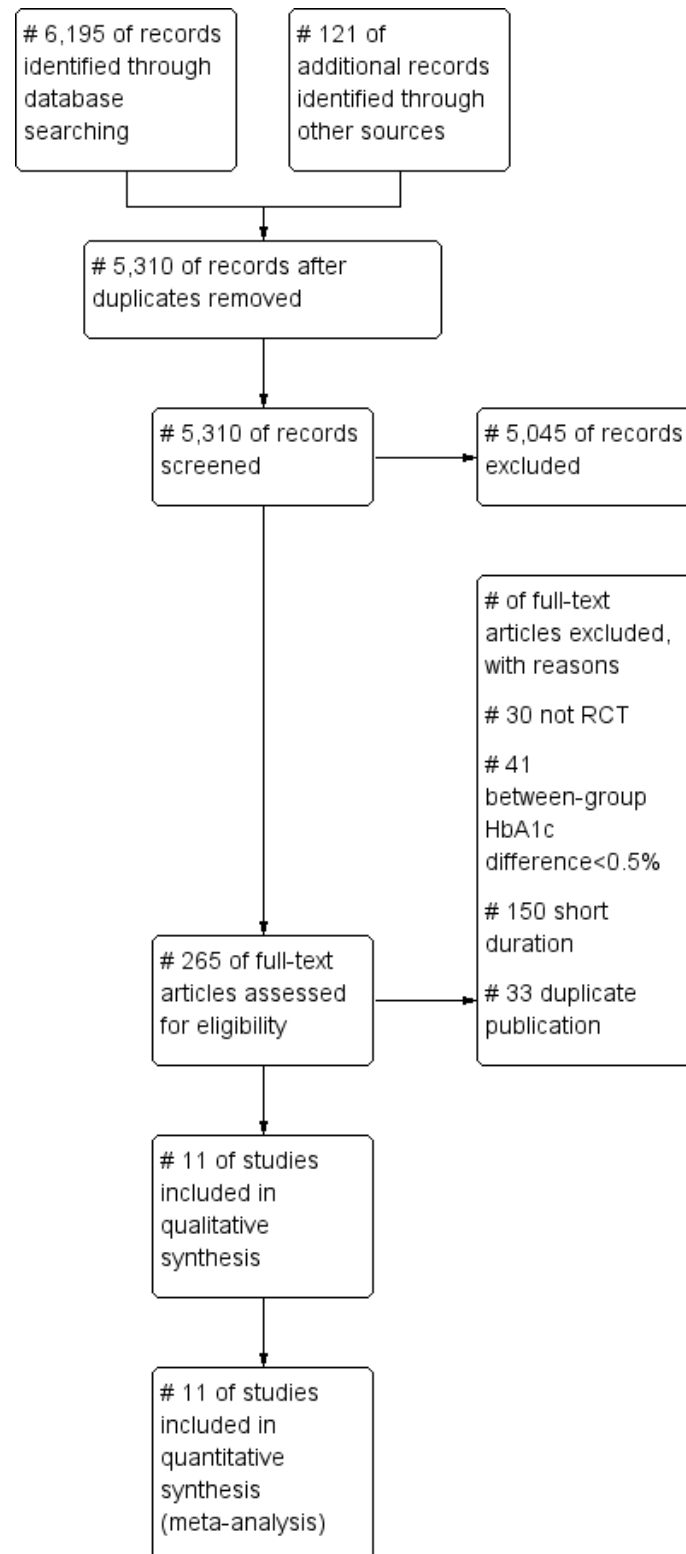
death: "death"[MeSH Terms] OR "death"[All Fields] OR "deaths"[All Fields]

mortality: "mortality"[MeSH Terms] OR "mortality"[All Fields] OR "mortalities"[All Fields] OR "mortality"[Subheading]

Embase: #2,102 ('type 2 diabetes'/exp OR 'type 2 diabetes' OR (type AND 2 AND ('diabetes'/exp OR diabetes))) AND ('cardiovascular'/exp OR cardiovascular OR microvascular OR macrovascular OR 'retinopathy'/exp OR retinopathy OR 'nephropathy'/exp OR nephropathy OR 'death of mortality' OR (('death'/exp OR death) AND of AND ('mortality'/exp OR mortality))) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 'randomized controlled trial'/de

PICO 1.1

Question: Which is the target HbA1c in patients with type 2 diabetes who are not treated with drugs capable of inducing hypoglycemia (insulin, sulfonylureas, glinides)?



Ref.: Monami, M. Candido, R. Pintaudi, B. et al. Improvement of glycemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis: NMCD*. 2021; 31:2539-2546.

Grado di evidenza (GRADE)

Valutazione delle evidenze									Sintesi dei risultati		
Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Tasso di eventi		Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
							Controllo	Intensivo		Controllo	Intensivo

MACE

Per HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%)

26.379 (2 RCT)	grave ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATO	961/10692 (9.0%)	909/10699 (8.5%)	OR 0.94 (0.85;1.03)	90 per 1.000	5 meno per 1.000 (da 12 meno a 2 più)
-------------------	--------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------	------------------	---------------------	---------------------	------------------------	-----------------	--

Per HbA1c 49-58 mmol/mol (6.6-7.5%)

4.988 (3 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕○○ BASSO	541/1873 (28.9%)	818/3115 (26.3%)	OR 0.91 (0.73;1.13)	289 per 1.000	19 meno per 1.000 (da 60 meno a 26 più)
------------------	--------------------	--------------------	-------------------	-------------------	---------	---------------	---------------------	---------------------	------------------------	------------------	---

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

Mortalità da tutte le cause

Per HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%)

21391 (2 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕○○ BASSO	756/10692 (7.1%)	755/10699 (7.1%)	OR 1.06 (0.74;1.51)	71 per 1.000	<i>4 più per 1.000</i> (da 17 meno a 32 più)
------------------	--------------------	--------------------	-------------------	-------------------	---------	---------------	---------------------	---------------------	------------------------	-----------------	--

Per HbA1c 49-58 mmol/mol (6.6-7.5%)

5.090 (4 RCT)	grave ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATO	291/1923 (15.1%)	550/3167 (17.4%)	OR 1.00 (0.85;1.17)	151 per 1.000	<i>0 meno per 1.000</i> (da 20 meno a 21 più)
------------------	--------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------	------------------	---------------------	---------------------	------------------------	------------------	---

Eventi oculari avversi

Per HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%)

18132 (2 RCT)	grave ^a	non importante	non importante	non importante	associazione molto forte	⊕⊕⊕○ MODERATO	216/9005 (2.4%)	166/9127 (1.8%)	OR 0.76 (0.62;0.93)	24 per 1000	6 meno per 1000 (da 9 a 2 meno)
------------------	--------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-----------------------------	------------------	--------------------	--------------------	-------------------------------	----------------	---

Per HbA1c 49-58 mmol/mol (6.6-7.5%)

5025 (4 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕○○ BASSO	269/1719 (15.6%)	394/3306 (11.9%)	OR 0.76 (0.53;1.09)	156 per 1000	33 meno per 1000 (da 67 meno a 12 più)
-----------------	--------------------	--------------------	-------------------	-------------------	---------	---------------	---------------------	---------------------	------------------------	-----------------	---

Eventi renali avversi

Per HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%)

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

21374 (2 RCT)	grave ^a	non importante	non importante	non importante	associazione molto forte	⊕⊕⊕○ MODERATO	776/1068 4 (7.3%)	613/10690 (5.7%)	OR 0.78 (0.69;0.87)	73 per 1000	15 meno per 1000 (da 21a 9 meno)
------------------	--------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-----------------------------	------------------	----------------------	---------------------	-------------------------------	----------------	--

Per HbA1c 49-58 mmol/mol (6.6-7.5%)

10842 (3 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕○○ BASSO	49/4824 (1.0%)	38/6018 (0.6%)	OR 0.58 (0.32;1.04)	10 per 1000	4 meno per 1000 (da 7 meno a 0 più)
------------------	--------------------	--------------------	-------------------	-------------------	---------	---------------	-------------------	-------------------	------------------------	----------------	--

Ipoglicemie severe

Per HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%)

21391 (2 RCT)	grave ^a	non importante	non importante	non importante	associazione molto forte	⊕⊕⊕○ MODERATO	342/1069 2 (3.2%)	980/10699 (9.2%)	OR 2.62 (1.39;4.97)	32 per 1000	48 più per 1.000 (da 12 più a 109 più)
------------------	--------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-----------------------------	------------------	----------------------	---------------------	-------------------------------	----------------	---

Per HbA1c 49-58 mmol/mol (6.6-7.5%)

5658 (2 RCT)	grave ^a	non importante	non importante	non importante	associazione molto forte	⊕⊕⊕○ MODERATO	91/2037 (4.5%)	218/3621 (6.0%)	OR 4.20 (0.84;21.1)	45 per 1000	119 più per 1000 (da 7 meno a 452 più)
-----------------	--------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-----------------------------	------------------	-------------------	--------------------	------------------------	----------------	---

a. la randomizzazione e l'allocazione non sono adeguatamente descritte o riportate in alcuni studi; la maggior parte degli studi hanno un disegno open-label; b. Le casistiche arruolate nei trial sono solitamente esigue; c. Il Funnel plot mostra asimmetria; d. Presenza di eterogeneità.

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, sulfoniluree, repaglinide)

Critici: Complicanze microvascolari (8)

Mortalità (8)

Complicanze macrovascolari (7)

Non critici: Controllo dei sintomi (2)

Ipoglicemie severe (2)

Popolazione Persone con diabete di tipo 2

Intervento Controllo standard della glicemia

Confronto Controllo non intensivo della glicemia

Outcome critici Complicanze microvascolari; Mortalità; Complicanze macrovascolari (MACE).

Setting Ambulatoriale

1.2.1. VALUTAZIONE PER OBIETTIVI DI HbA1c <53 mmol/mol (7%)

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
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 ^{1,2} . 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 ¹⁻⁵ .	
Effetti favorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Grandi	Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c 59-64 mmol/mol (7.6-8.0%): Nessun effetto su: MACE. 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: morte da tutte le cause. Incremento delle complicanze oculari (+75%) derivanti da un unico trial. Riduzione di: MACE (-28%) e complicanze renali (-31%). Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c 49-53 mmol/mol (6.6-7.0%): Nessun effetto su mortalità da tutte le cause, complicanze oculari e renali. Riduzione di MACE (-22%). Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%):	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%) 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. Riduzione di: MACE (-15%), morte da tutte le cause (-11%) e complicanze renali (-30%). Presenza di eterogeneità per MACE. I benefici ottenuti sono evidenti solo dopo almeno due anni di trattamento.

Nessun effetto su MACE e morte da tutte le cause: derivanti da un unico trial. Nessuna informazione sugli altri outcome.

Effetti sfavorevoli

Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessun aumento del rischio ipoglicemico	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 (eccetto che per HbA1c<48 mmol/mol: bassa) 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 ⁶⁻⁸	

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 per il diabete ⁹ .	I risultati variano a seconda dei farmaci utilizzati e del contesto considerato; alcuni farmaci sono generici o lo diventeranno nei prossimi mesi riducendo probabilmente le risorse aggiuntive necessarie (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").

Grado di evidenza sulle risorse necessarie

Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?

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

Costo-efficacia

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

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

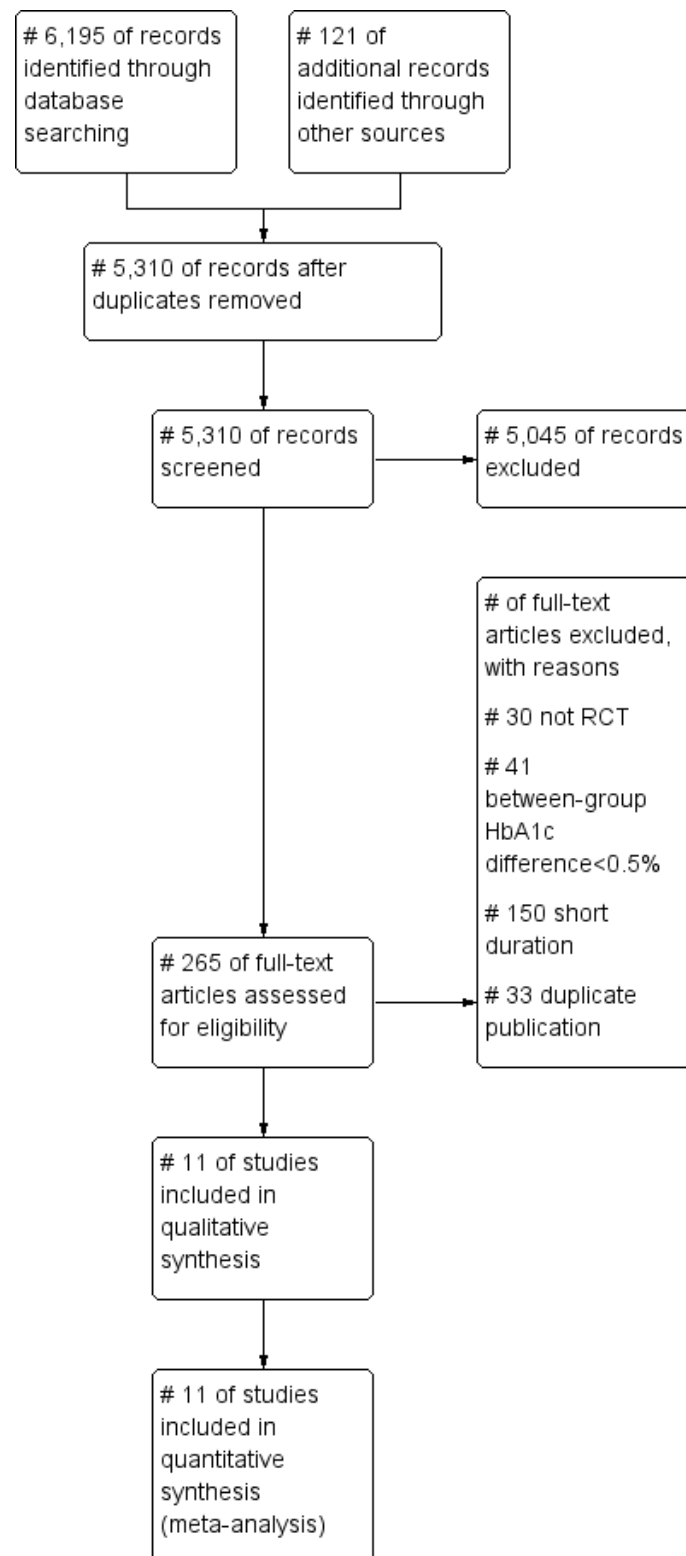
Equità

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probab. aumentata	Le evidenze epidemiologiche a disposizione suggeriscono che i clinici tendono ad adottare strategie di intensificazione terapeutica più o meno aggressive ^{10,11} , in relazione al proprio background (es. specialisti, medici di famiglia, ecc.) e all'rea geografica di appartenenza. La scelta di target terapeutici basati sulle evidenze disponibili dovrebbe essere in grado di ridurre queste difformità.	
Accettabilità		
<i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili	
Fattibilità		
<i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	La maggior parte dei pazienti in Italia ha già livelli di HbA1c considerabili a target secondo la presente raccomandazioni ^{10,11} .	

PICO 1.2.1

Which is the target HbA1c in patients with type 2 diabetes who are not treated with drugs capable of inducing hypoglycemia (insulin, sulfonylureas, glinides)?



Ref.: Monami, M. · Candido, R. · Pintaudi, B. et al. Improvement of glycemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis: NMCD*. 2021; 31:2539-2546.

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☐	Piccoli ☐	Moderati ☐	Grandi ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☐	Trascurabili ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☐	Bassa ☒	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☐	Non rilevante ☒			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☐	A favore ☒	Variabile ☐	Non so ☐
Risorse necessarie	Elevate ☐	Moderate ☐	Trascurabili ☐	Moderato risparmio ☐	Ampio risparmio ☐	Variabile ☒	Non so ☐
Evidenza su risorse	Molto bassa ☐	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☒			Nessuno studio ☐
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☐	A favore ☐	Variabile ☒	Non so ☐

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

Equità	Ridotta ☐	Probab. ridotta ☐	Probab. nessun impatto ☐	Probab. aumentata ☒	Aumentata ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Accettabilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐
Fattibilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte a favore dell'intervento, con qualità delle prove bassa

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

Motivazione della raccomandazione

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

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Ci sono pochi dati di efficacia e sicurezza nei soggetti ultrasessantacinquenni; inoltre, i benefici osservati con l'intensificazione del controllo glicemico si iniziano ad evidenziare dopo 2 anni di trattamento. Tali considerazioni porterebbero a raccomandare valori di HbA1c più elevati in soggetti di età avanzata e/o con aspettativa di vita limitata.

Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi di un adeguato controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci non associati ad ipoglicemie. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa linea guida possono essere fatti valutando la proporzione di soggetti a target per HbA1c. Tale monitoraggio può essere fatto mediante la consultazione di database già esistenti^{10,11}.

Priorità di ricerca

Nessuna

1.2.2. VALUTAZIONE PER OBIETTIVI DI HbA1c ≤ 48 mmol/mol (6.5%)

Rilevanza del problema

Il problema è una priorità?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	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 ^{1,2} . 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 ¹⁻⁵ .	

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non so	Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c < 48 mmol/mol (6.5%): Nessun trial disponibile. Evidenze indirette sul ruolo protettivo del trattamento intensivo della glicemia derivano da trial con farmaci associati ad ipoglicemia e target di HbA1c < 48 mmol/mol (6.5%) su: complicanze renali ed oculari.	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. Riduzione di: MACE (-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. Riduzione di: MACE (-15%), morte da tutte le cause (-11%) e complicanze renali (-30%). Presenza di eterogeneità per MACE. I benefici ottenuti sono evidenti solo dopo almeno due anni di trattamento.

Effetti sfavorevoli

Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
----------	----------	---------------------------

Trascurabili	Nessun aumento del rischio ipoglicemico	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
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 ⁶⁻⁸	

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 per il diabete 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	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probab. aumentata	Le evidenze epidemiologiche a disposizione suggeriscono che i clinici tendono ad adottare strategie di intensificazione terapeutica più o meno aggressive ^{7,8} , in relazione al proprio background (es. specialisti, medici di famiglia, ecc.) e all'area geografica di appartenenza. La scelta di target	

terapeutici basati sull'evidenze disponibili
dovrebbe essere in grado di ridurre
queste difformità.

Accettabilità

L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili	

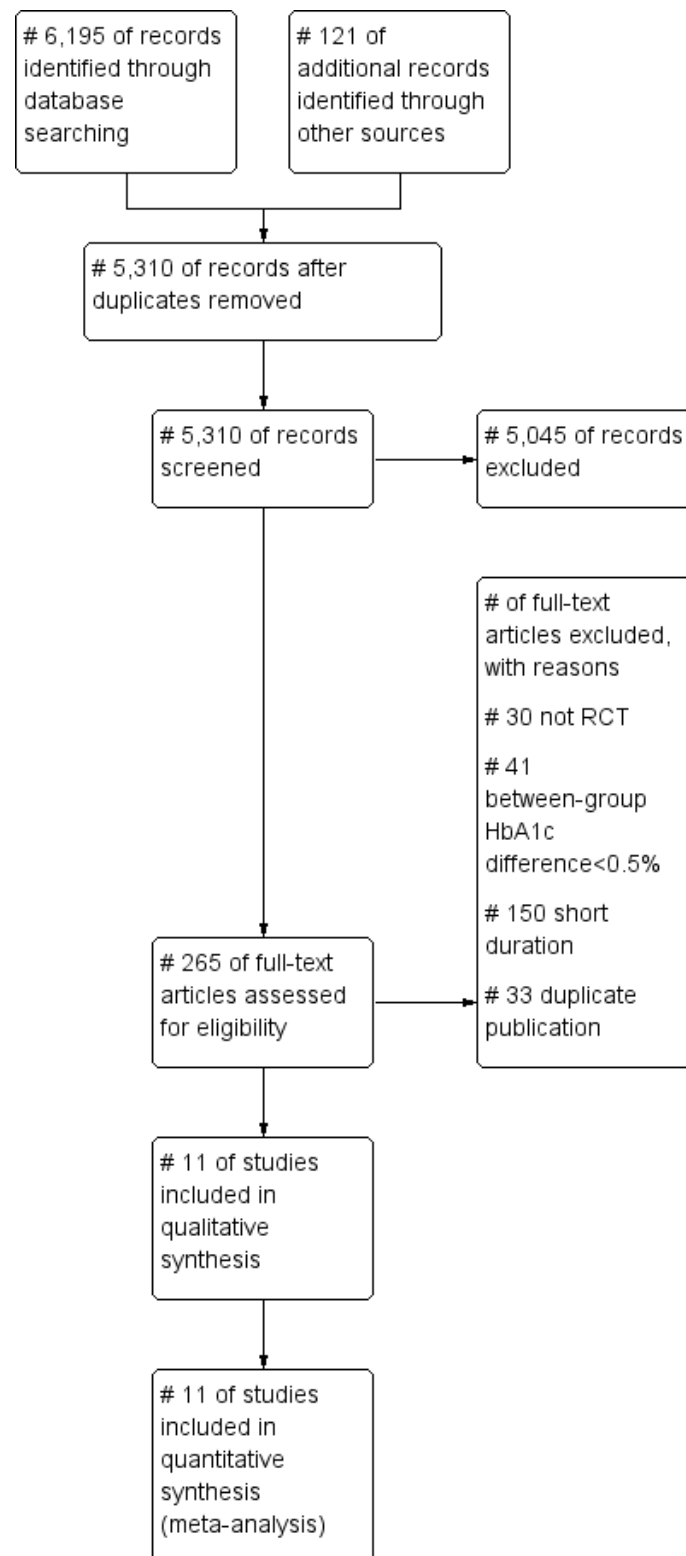
Fattibilità

L'intervento è fattibile?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Molti pazienti in Italia hanno già livelli di HbA1c considerabili a target secondo la presente raccomandazione ^{10,11} .	

PICO 1.2.2

Which is the target HbA1c in patients with type 2 diabetes who are not treated with drugs capable of inducing hypoglycemia (insulin, sulfonylureas, glinides)?



Ref.: Monami, M. · Candido, R. · Pintaudi, B. et al. Improvement of glycemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis: NMCD*. 2021; 31:2539-2546.

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☐	Piccoli ☐	Moderati ☐	Grandi ☐		Variabili ☐	Non so ☒
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☐	Trascurabili ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☒	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Possibilm. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☐	Non rilevante ☒			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☒	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Risorse necessarie	Elevate ☐	Moderate ☐	Trascurabili ☐	Moderato risparmio ☐	Ampio risparmio ☐	Variabile ☒	Non so ☐
Evidenza su risorse	Molto bassa ☐	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☒			Nessuno studio ☐
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☐	A favore ☐	Variabile ☒	Non so ☐
Equità	Ridotta ☐	Probab. ridotta ☐	Probab. nessun impatto ☐	Probab. aumentata ☐	Aumentata ☐	Variabile ☐	Non so ☐

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

	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐
Accettabilità	No	Probab. no	Probab. si	Si		Variabile	Non so
	☐	☐	☒	☐		☐	☐
Fattibilità	No	Probab. no	Probab. si	Si		Variabile	Non so
	☐	☐	☐	☒		☐	☐

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione debole a favore dell'intervento, con qualità delle prove molto bassa.

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

Motivazione della raccomandazione

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

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza nei soggetti ultrasessantacinquenni con diabete; inoltre, i benefici osservati con l'intensificazione del controllo glicemico si iniziano ad evidenziare dopo 2 anni di trattamento. Tali considerazioni porterebbero a raccomandare valori di HbA1c più elevati in soggetti di età avanzata e/o con aspettativa di vita limitata.

Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi di un adeguato controllo glicemico e dei rischi derivanti dal raggiungimento di livelli di HbA1c troppo bassi nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci associati ad ipoglicemie. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa linea guida possono essere fatti valutando la proporzione di soggetti a target per HbA1c. Tale monitoraggio può essere fatto mediante la consultazione di database già esistenti^{10,11}.

Priorità di ricerca

Sono necessari trial con farmaci non associati ad ipoglicemia per dimostrare che livelli di HbA1c inferiori o uguali a 48 mmol/mol possano determinare vantaggi in termini di riduzione delle complicanze a lungo termine del diabete.

EVIDENZE A SUPPORTO

Per i metodi con la quale è stata effettuata la ricerca delle evidenze per redigere la presente raccomandazione si rimanda alle pubblicazioni già presenti in letteratura, mentre di seguito si riportano solo i risultati non pubblicati

Stringa di ricerca

Pubmed: # 4,093: ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]) AND ("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields] OR "cardiovasculars"[All Fields] OR "microvascular"[All Fields] OR "microvasculature"[All Fields] OR "microvascularization"[All Fields] OR "microvascularized"[All Fields]) OR "macrovascular"[All Fields] OR ("retinal diseases"[MeSH Terms] OR "retinal"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "retinal diseases"[All Fields] OR "retinopathies"[All Fields] OR "retinopathy"[All Fields]) OR ("kidney diseases"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "kidney diseases"[All Fields] OR "nephropathies"[All Fields] OR "nephropathy"[All Fields]) OR ("death"[MeSH Terms] OR "death"[All Fields] OR "deaths"[All Fields]) AND ("mortality"[MeSH Terms] OR "mortality"[All Fields] OR "mortalities"[All Fields] OR "mortality"[MeSH Subheading]))

Translations

type 2 diabetes: "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]

cardiovascular: "cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields] OR "cardiovasculars"[All Fields]

microvascular: "microvascular"[All Fields] OR "microvasculature"[All Fields] OR "microvascularization"[All Fields] OR "microvascularized"[All Fields]

retinopathy: "retinal diseases"[MeSH Terms] OR ("retinal"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "retinal diseases"[All Fields] OR "retinopathies"[All Fields] OR "retinopathy"[All Fields]

nephropathy: "kidney diseases"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "kidney diseases"[All Fields] OR "nephropathies"[All Fields] OR "nephropathy"[All Fields]

death: "death"[MeSH Terms] OR "death"[All Fields] OR "deaths"[All Fields]

mortality: "mortality"[MeSH Terms] OR "mortality"[All Fields] OR "mortalities"[All Fields] OR "mortality"[Subheading]

Embase: #2,102 ('type 2 diabetes'/exp OR 'type 2 diabetes' OR (type AND 2 AND ('diabetes'/exp OR diabetes))) AND ('cardiovascular'/exp OR cardiovascular OR microvascular OR macrovascular OR 'retinopathy'/exp OR retinopathy OR 'nephropathy'/exp OR nephropathy OR 'death of mortality' OR (('death'/exp OR death) AND of AND ('mortality'/exp OR mortality))) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 'randomized controlled trial'/de

Figura 1 – Effetti del trattamento intensivo della glicemia con farmaci non associati ad ipoglicemia rispetto al trattamento standard esercizio fisico sul rischio di MACE.

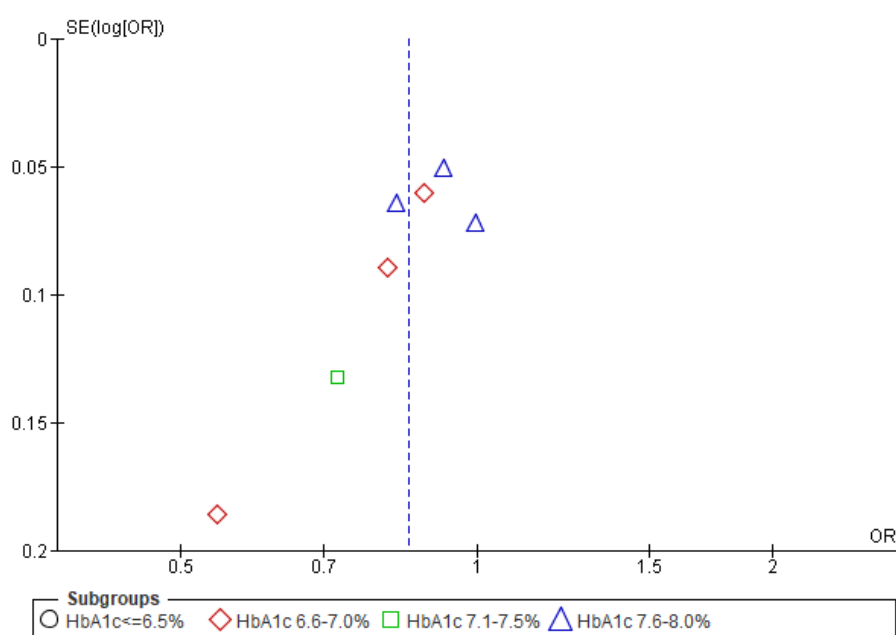
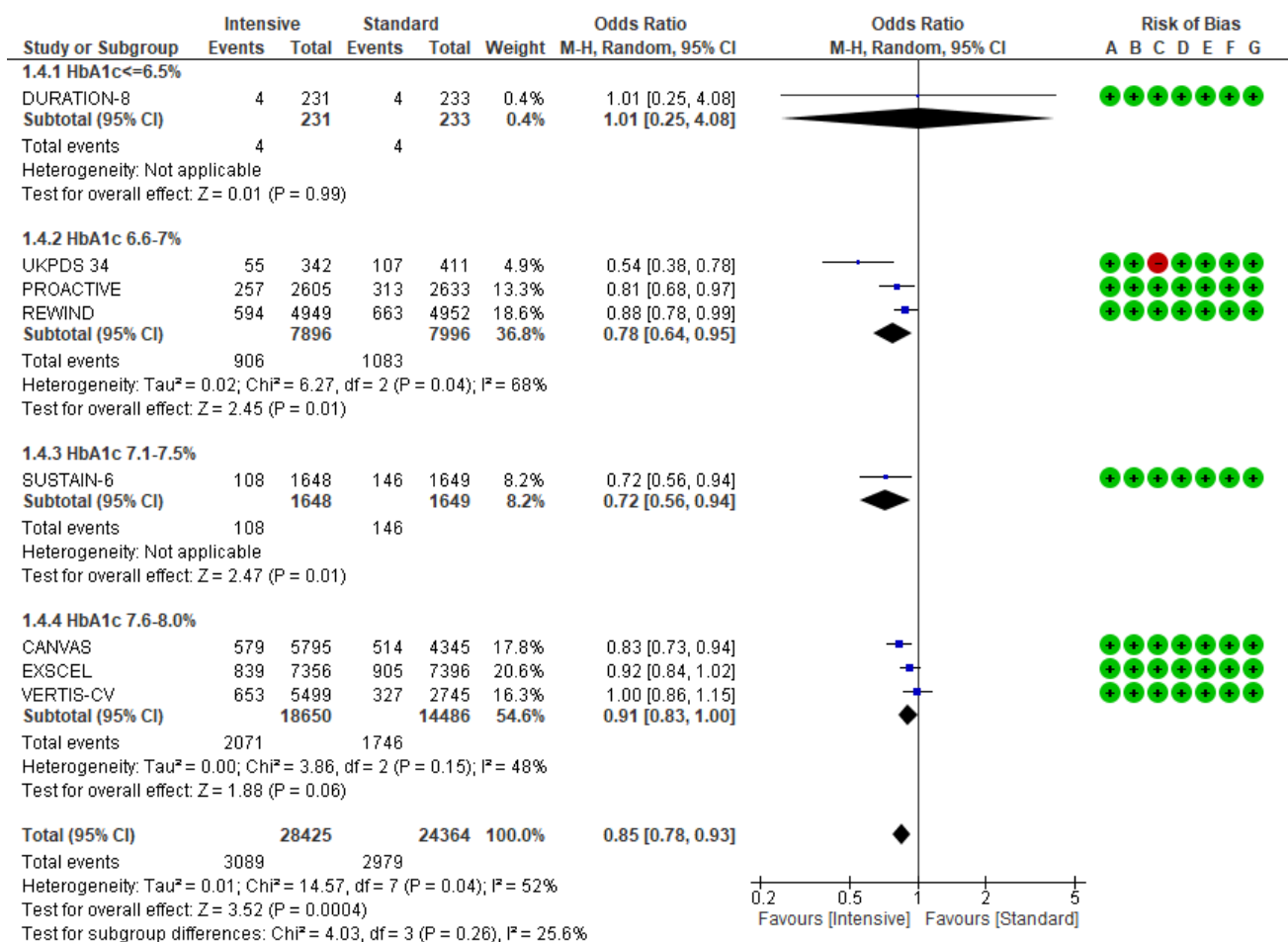


Figura 2 – Effetti del trattamento intensivo della glicemia con farmaci non associati ad ipoglicemia rispetto al trattamento standard sul rischio di morte da tutte le cause.

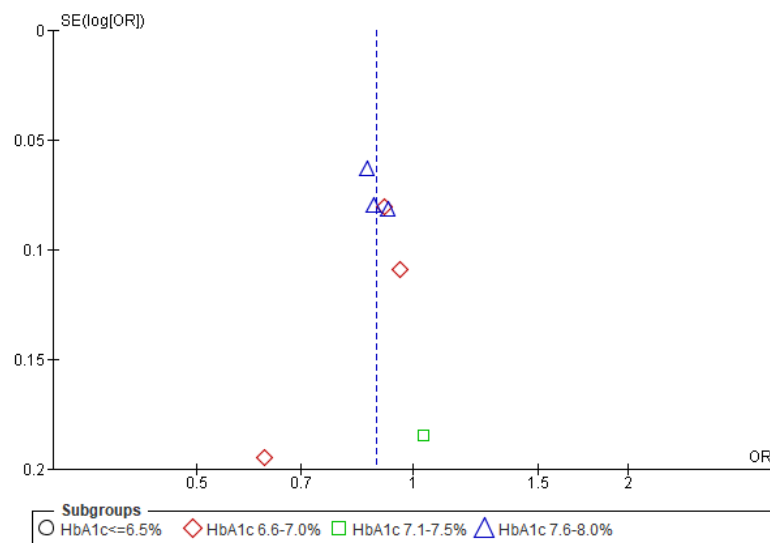
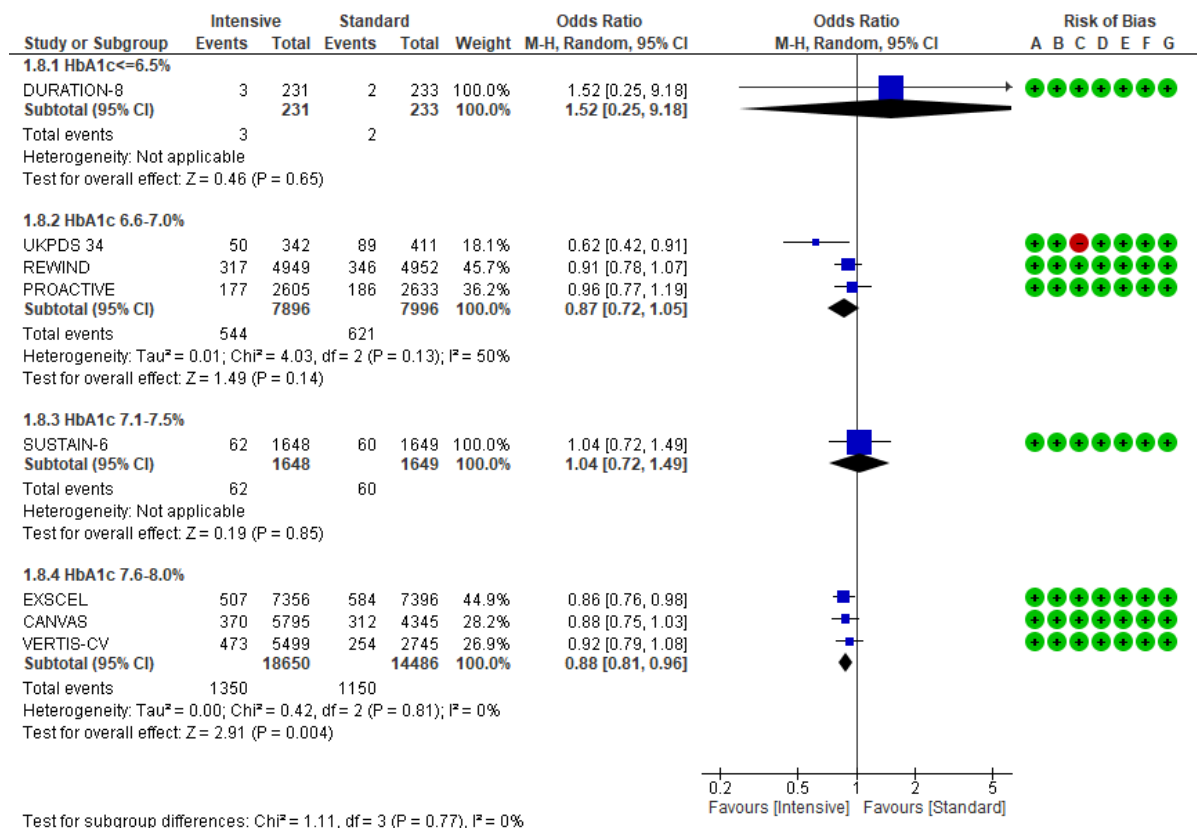


Figura 3 – Effetti del trattamento intensivo della glicemia con farmaci non associati ad ipoglicemia rispetto al trattamento standard sul rischio di eventi avversi oculari.

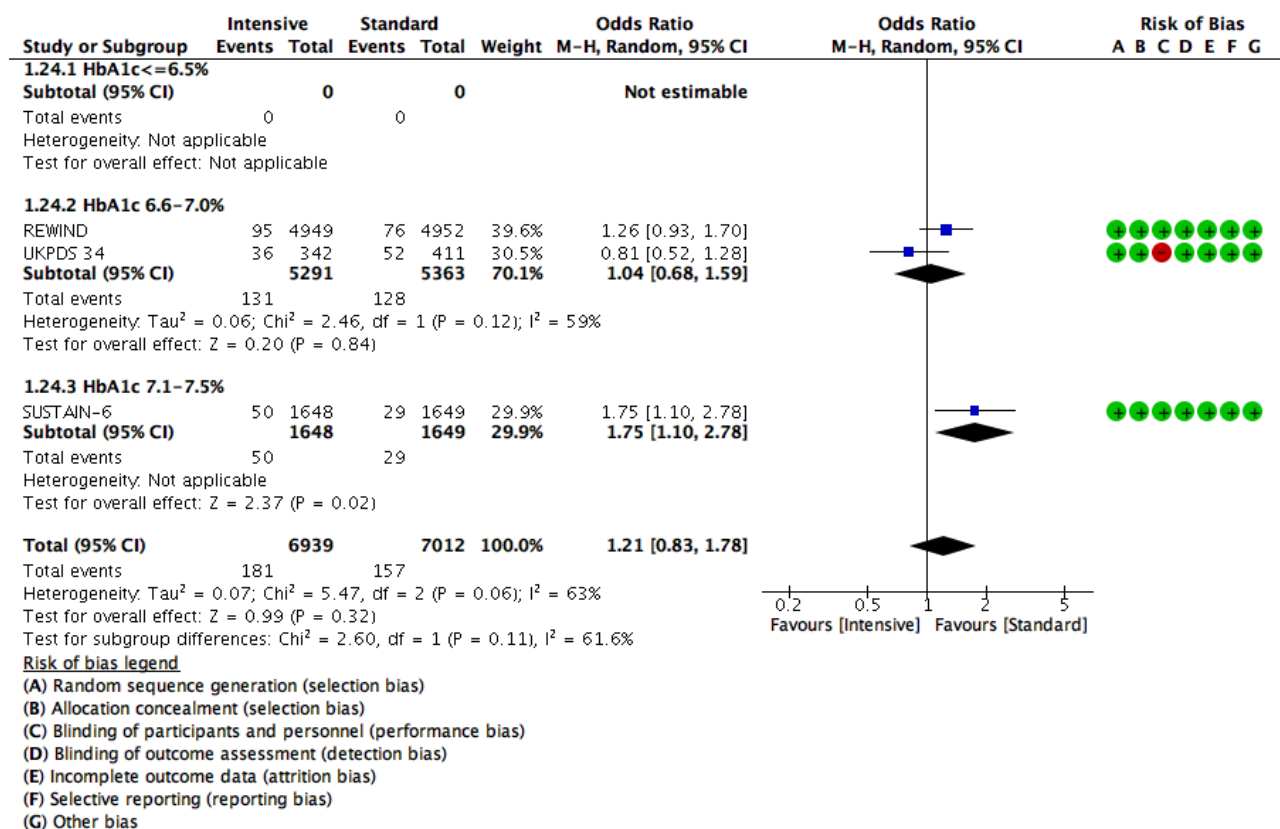
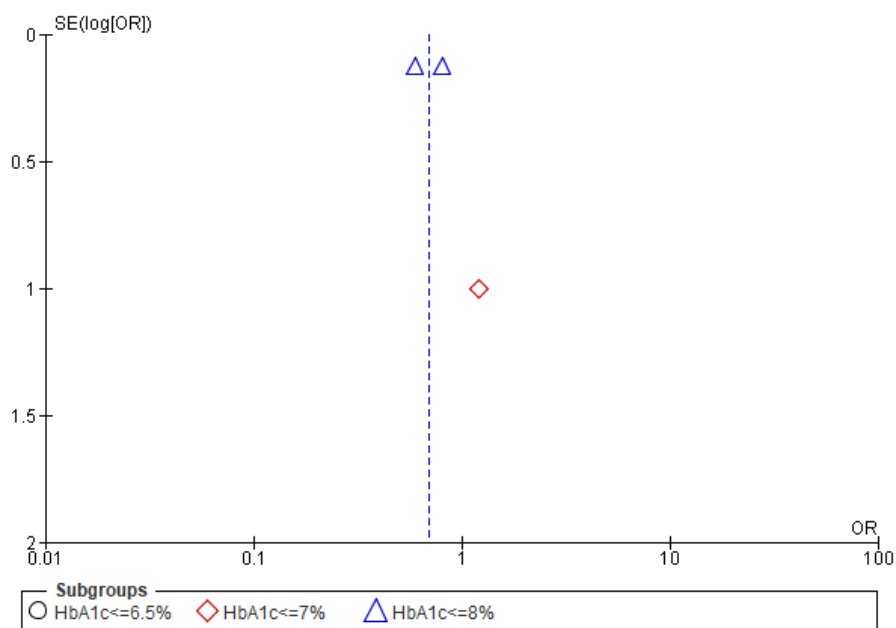
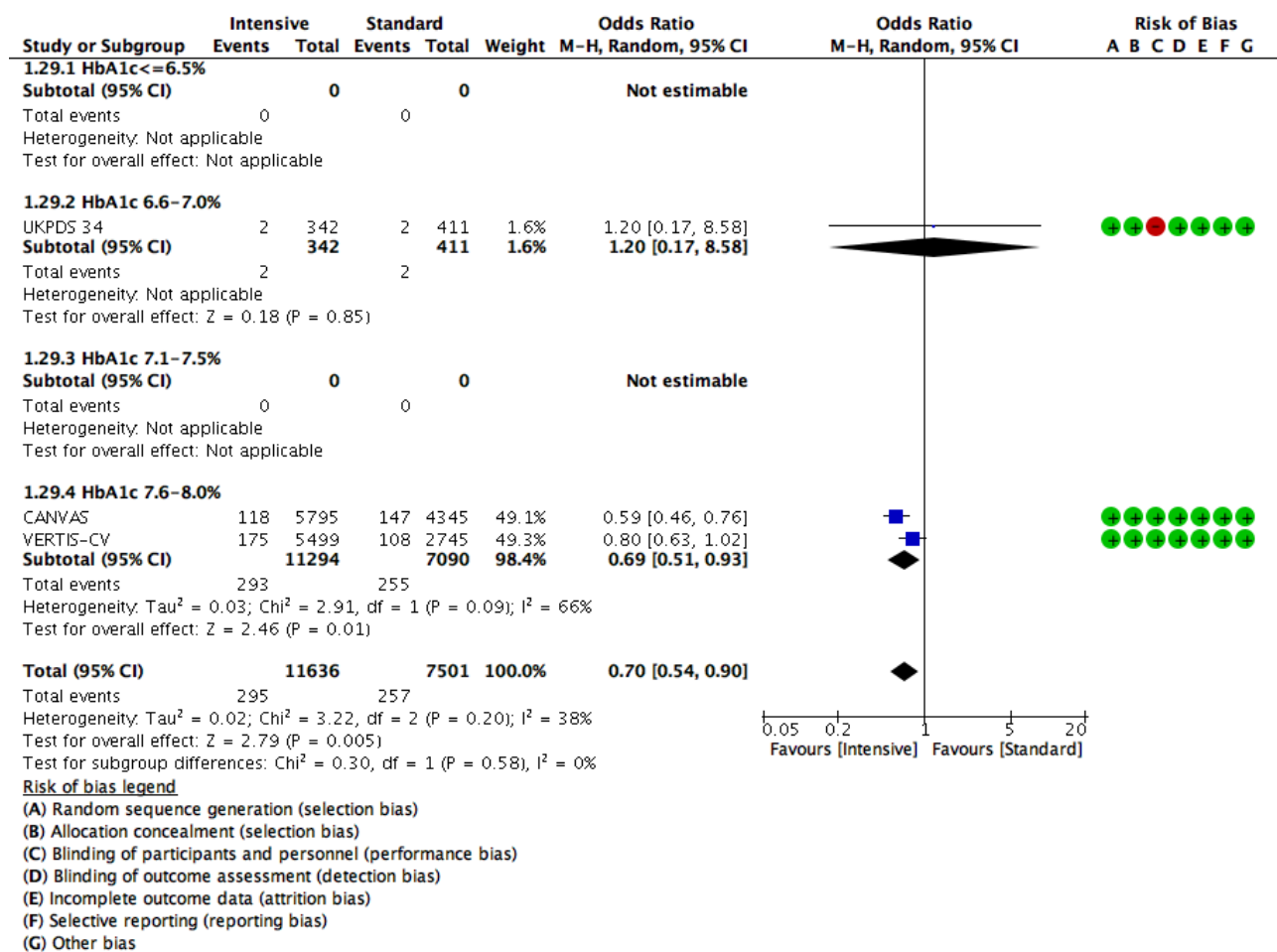


Figura 4 – Effetti del trattamento intensivo della glicemia con farmaci non associati ad ipoglicemia rispetto al trattamento standard sul rischio di eventi avversi renali.



Grado di evidenza (GRADE)

Valutazione delle evidenze									Sintesi dei risultati		
Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Tasso di eventi		Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
							Controllo	Intensivo		Controllo	Intensivo

MACE

Per HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%)

464 (1 RCT)	non importante	non importante	grave ^e	grave	nessuno	⊕⊕○○ BASSA	4/231 (1.7%)	4/233 (1.7%)	OR 1.01 (0.25;4.08)	17 per 1.000	<i>0 meno per 1.000 (da 13 meno a 49 più)</i>
----------------	-------------------	-------------------	--------------------	-------	---------	---------------	-----------------	-----------------	------------------------	-----------------	--

Per HbA1c 49-53 mmol/mol (6.6-7.0%)

15892 (3 RCT)	non importante	grave ^d	non importante	non importante	Associazione molto forte	⊕⊕⊕⊕ ALTA	1083/7996 (13.5%)	906/7896 (11.5%)	OR 0.78 (0.64;0.95)	135 per 1000	27 meno per 1000 (da 44 meno a 6 meno)
------------------	-------------------	--------------------	-------------------	-------------------	-----------------------------	--------------	----------------------	---------------------	-------------------------------	-----------------	--

Per HbA1c 54-58 mmol/mol (7.1-7.5%)

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

Valutazione delle evidenze									Sintesi dei risultati		
3297 (1 RCT)	non importante	non importante	non importante	Molto grave ^b	Associazione molto forte	⊕⊕○○ BASSA	146/1649 (8.9%)	108/1648 (6.6%)	OR 0.72 (0.56 to 0.94)	89 per 1000	23 meno per 1000 (da 37 meno a 5 meno)

Per HbA1c 59-64 mmol/mol (7.6-8.0%)

15892 (3 RCT)	non importante	grave ^d	non importante	non importante	Nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATA	1746/14486 (12.1%)	2071/18650 (11.1%)	OR 0.91 (0.83 to 1.00)	121 per 1000	10 meno per 1000 (da 18 meno a 0 meno)
------------------	----------------	--------------------	----------------	----------------	---------	------------------	-----------------------	-----------------------	----------------------------------	-----------------	--

Mortalità da tutte le cause

Per HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%)

464 (1 RCT)	non importante	non importante	grave ^e	grave	nessuno	⊕⊕○○ BASSA	3/231 (7.1%)	2/233 (7.1%)	OR 1.52 (0.25;9.18)	9 per 1.000	<i>4 più per 1.000</i> (da 6 meno a 65 più)
----------------	----------------	----------------	--------------------	-------	---------	---------------	-----------------	-----------------	------------------------	----------------	--

Per HbA1c 49-53 mmol/mol (6.6-7.5%)

15892 (3 RCT)	non importante	grave ^b	non importante	non importante	Associazione forte	⊕⊕⊕○ MODERATA	621/7996 (7.8%)	544/7896 (6.9%)	OR 0.87 (0.72 to 1.05)	78 per1000	<i>9 meno per 1000</i> (da 21 meno a 4 più)
------------------	----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	------------------	--------------------	--------------------	---------------------------	------------	--

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

Per HbA1c 54-58 mmol/mol (7.1-7.5%)

3297 (1 RCT)	non importante	non importante	non importante	Molto grave ^b	Associazione molto forte	⊕⊕○○ BASSA	60/1649 (3.6%)	62/1648 (3.8%)	OR 1.04 (0.72 to 1.49)	36 per 1000	<i>1 più per 1000</i> (da 10 meno a 17 più)
-----------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	--------------------------	---------------	-------------------	-------------------	---------------------------	-------------	--

Per HbA1c 59-64 mmol/mol (7.6-8.0%)

33136 (3 RCT)	non importante	non importante	non importante	non importante	Associazione forte	⊕⊕⊕⊕ ALTA	1150/1448 6 (7.9%)	1350/186 50 (7.2%)	OR 0.88 (0.81 to 0.96)	79 per 1000	9 meno per 1000 (da 14 meno a 3 meno)
------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--------------	-----------------------	-----------------------	----------------------------------	-------------	---

Eventi oculari avversi

Per HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%)

21391 (2 RCT)*	non importante	grave ^b	molto grave ^e	non importante	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSA	216/9005 (2.4%)	166/9127 (1.8%)	OR 0.76 (0.62;0.93)	24 per 1000	6 meno per 1000 (da 9 meno a 2 meno)
-------------------	----------------	--------------------	--------------------------	----------------	---------	---------------------	--------------------	--------------------	-------------------------------	-------------	--

Per HbA1c 49-53 mmol/mol (6.6-7.0%)

10654 (2 RCT)	non importante	grave ^d	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATA	128/5363 (2.4%)	131/5291 (2.5%)	OR 1.04 (0.68 to 1.59)	24 per 1000	<i>1 più per 1000</i> (da 8 meno a 14 più)
------------------	----------------	--------------------	----------------	----------------	---------	------------------	--------------------	--------------------	---------------------------	-------------	---

Per HbA1c 54-58 mmol/mol (7.1-7.5%)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

3297 (1 RCT)	non importante	non importante	non importante	Molto grave ^b	Associazione molto forte	⊕⊕○○ BASSA	29/1649 (1.8%)	50/1648 (3.0%)	OR 1.75 (1.10 to 2.78)	18 per 1000	13 più per 1000 (da 2 più a 30 più)
-----------------	-------------------	-------------------	-------------------	-----------------------------	-----------------------------	---------------	-------------------	-------------------	-------------------------------------	----------------	--

Per HbA1c 59-64 mmol/mol (7.6-8.0%)

Eventi renali avversi

Per HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%)

21391 (2 RCT)*	non importante	grave ^b	molto grave ^e	non importante	Associazione e molto forte	⊕○○○ MOLTO BASSA	776/10684 (7.3%)	613/10690 (5.7%)	OR 0.78 (0.69 to 0.87)	73 per 1000	15 meno per 1000 (da 21 meno a 9 meno)
-------------------	-------------------	--------------------	--------------------------	-------------------	----------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------------------------------------	----------------	---

Per HbA1c 48-53 mmol/mol (6.6-7.0%)

753 (1 RCT)	grave ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕○○ BASSO	49/4824 (1.0%)	38/6018 (0.6%)	OR 0.58 (0.32;1.04)	10 per 1000	4 meno per 1000 (da 7 meno a 0 meno)
----------------	--------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------	---------------	-------------------	-------------------	------------------------	----------------	---

Per HbA1c 54-58 mmol/mol (7.1-7.5%)

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Per HbA1c 59-64 mmol/mol (7.6-8.0%)

18384 (2 RCT)	non importante	non importante	non importante	non importante	Associazione molto forte	⊕⊕⊕⊕ ALTA	255/7090 (3.6%)	293/11294 (2.6%)	OR 0.69 (0.51 to 0.93)	36 per 1000	11 meno per 1000 (da 17 meno a 2 meno)
------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-----------------------------	--------------	--------------------	---------------------	-------------------------------------	----------------	---

* **Dati derivanti da trial condotti con farmaci associati ad ipoglicemia.** a. la randomizzazione e l'allocazione non sono adeguatamente descritte o riportate in alcuni studi; la maggior parte degli studi hanno un disegno open-label; b. Le casistiche arruolate nei trial sono esigue o derivanti da un unico trial; c. Il Funnel plot mostra asimmetria; d. Presenza di eterogeneità; e. dati derivanti da evidenze indirette (mancano trial).

Evidenze farmaco economiche

La ricerca degli studi di farmacoeconomia è stata effettuata includendo come keyword il controllo glicemico; la selezione degli studi è stata effettuata considerando l'orizzonte temporale dell'analisi, la popolazione target ed escludendo report di valutazione del profilo (anche economico) di specifiche alternative realizzati dalle aziende produttrici degli stessi. La ricerca è stata aggiornata al 19/05/2022, senza trovare alcun ulteriore studio.

Stringa di ricerca:

Search string: **(economic or cost or cost-effectiveness) and drugs and (glycemic control type 2 diabetes)** Filters: **in the last 10 years** (fino al 1 Dicembre 2020).

("economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[MeSH Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields] OR ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) OR ("cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields])) AND ("drug s"[All Fields] OR "pharmaceutical preparations"[MeSH Terms] OR ("pharmaceutical"[All Fields] AND "preparations"[All Fields]) OR "pharmaceutical preparations"[All Fields] OR "drugs"[All Fields]) AND (("glycaemic"[All Fields] OR "glycemic"[All Fields]) AND ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields]) AND ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]))

Translations

economic: "economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields]

cost: "economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]

cost-effectiveness: "cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]

drugs: "drug's"[All Fields] OR "pharmaceutical preparations"[MeSH Terms] OR ("pharmaceutical"[All Fields] AND "preparations"[All Fields]) OR "pharmaceutical preparations"[All Fields] OR "drugs"[All Fields]

glycemic: "glycaemic"[All Fields] OR "glycemic"[All Fields]

control: "controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller's"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields]

type 2 diabetes: "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]

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

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
Costo dell'ipoglicemia							
Chevalier 2016 ¹⁷	Belgio <i>Euro</i>	Insulina sulfoniluree Studio osservazionale	Costi diretti per ospedalizzazioni per ipoglicemia (comprendente costi per farmaci, stanza/letto e procedure).	Il costo medio di una ospedalizzazione per ipoglicemia è elevato (€10.258). Per confronto, il costo medio di una ospedalizzazione per infarto miocardico, calcolata sullo stesso database nel medesimo periodo e con gli stessi metodi, è di €7.094.	-	-	La gestione del diabete viene migliorata da interventi che, senza compromettere il controllo glicemico, riducono il rischio di ipoglicemia e di conseguenza riducono la morbilità e i suoi effetti sugli ospedali.
Dalal 2017 ¹⁸	USA <i>Dollari USA</i>	Insulina Studio osservazionale	Costi diretti di ospedalizzazione per ipoglicemia	L'ipoglicemia è associata con un aumento significativo dei costi sanitari complessivi (\$30.719 vs. \$19.079 per anno).	-	-	Questa analisi mostra che i pazienti che sperimentano l'ipoglicemia poco dopo aver iniziato insulina basale hanno maggiori probabilità di sospendere la terapia e generano costi più alti di quelli senza ipoglicemia nei primi sei mesi di trattamento insulinico.

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

Costo dell'intensificazione del trattamento							
Tao 2015 ¹⁹	Regno Unito <i>Sterline</i>	Controllo intensificato della glicemia vs trattamento standard. Trial randomizzato	Il costo comprende il costo diretto dell'intervento e i costi di routine per il sistema sanitario nazionale per il trattamento del diabete e degli eventi correlati osservati nel corso del trial.	Costo per persona nei 5 anni: terapia intensificata £3,773; controllo £2,804.	Il trattamento intensivo si associa ad un aumento significativo di QALYs.	I risultati non aggiustati suggeriscono un incremento di QALY inferiore nel gruppo a terapia intensificata, che viene ribaltato dopo aggiustamento per caratteristiche basali.	La promozione di un trattamento multifattoriale intensificato in pazienti con diabete di tipo 2 non sembra essere costo-efficace in confronto al trattamento di routine, ma potrebbe essere costo-efficace al costo di £630 per paziente invece di £981.
Diaz-Cerezo 2020 ²⁰	Spagna <i>Euro</i>	Pazienti con HbA1c<7% e BMI<30 Kg/m ² o HbA1c>8% e BMI<30 Kg/m ² . Studio osservazionale	Costi diretti (visite, giorni di ospedalizzazione, emergenze, diagnostica, terapie e farmaci) e indiretti (perdita di produttività) dovuti al diabete e alle sue complicanze.	Il costo medio per paziente è di €1,922 (84% diretti, 16% indiretti) per il gruppo con HbA1c>8% e €1,249 (83.6% diretti e 16.4% indiretti) nel gruppo con HbA1c<7%.	Non disponibile Costo corretto per covariate (età, genere, durata del diabete, BMI, HbA1c, CCS, numero farmaci): 1,804€ per HbA1c>8% e 1,309€ per HbA1c <7%	Non disponibile	Nei pazienti adulti con diabete di tipo 2, l'obesità e l'insufficiente controllo glicemico generano un aumento dei costi, in particolare diretti.
Elgart 2019 ²¹	Argentina <i>Pesos</i>	<i>On target</i> (OT; HbA1c ≤ 7%) e non <i>on target</i> (NOT; HbA1c > 7%). Studio osservazionale	Spesa mensile farmaci valutata con micro-costing. È stato calcolato un costo medio di vendita per milligrammo di ciascun farmaco o	Ogni mese, i pazienti NOT hanno speso AR\$336.9, ovvero AR\$19.1 più dei pazienti OT	Non disponibile All'analisi multivariata, il costo per i farmaci per il diabete si associa a LDL-C, pressione sistolica, controllo glicemico e trattamento del diabete.	Non disponibile	Il raggiungimento dei target di HbA1c riduce il costo del trattamento farmacologico nel diabete di tipo 2.

unità di insulina in
Argentina.

Degli Esposti 2013²²

Italia <i>Euro</i>	I pazienti arruolati sono divisi in 4 coorti per HbA1c (<7%, 7.1%–8%, 8.1%–9% e >9%). Studio osservazionale	Costo farmaci per il diabete, ospedalizzazioni, test strumentali e di laboratorio, visite specialistiche.	Il costo medio per paziente aumenta progressivamente all'aumento dell'emoglobina glicata.	L'aumento progressive del costo medio è dovuto ad incrementi dei costi per farmaci, ospedalizzazioni e uso di servizi ambulatoriali.	Non disponibile.	Il controllo glicemico è un utile endpoint surrogato non solo per le complicanze, ma anche per i costi sanitari associati.
-----------------------	--	---	---	--	------------------	--

Bruhn 2016¹⁹

USA Dollari USA 2014	Albiglutide vs insulina lispro (entrambi combinati con insulina Glargine); Albiglutide vs insulina glargine; Albiglutide vs Sitagliptin	Costo-utilità (50 anni)	Albiglutide determina un incremento di costi rispetto a insulina lispro di circa \$4.332; Albiglutide incrementa i costi rispetto a insulina glargine di \$2.597; Albiglutide incrementa i costi rispetto a sitagliptin di +\$2.223	Albiglutide migliora sia l'aspettativa di vita vs insulina lispro e i QALY di circa +0.099; Albiglutide migliora l'aspettativa di vita e QALY vs insulina glargine (+0.017 e +0.033 rispettivamente) e riduce l'incidenza di complicanze legate al diabete; Albiglutide incrementa sia l'aspettativa di vita di +0.11 rispetto a sitagliptin e QALY di +0.101 riducendo le complicazioni legate al diabete	L'ICER per Albiglutide vs insulina lispro è \$43,541 per QALY; l'ICER per Albiglutide vs insulina glargine è \$79,166 per QALY; l'ICER vs sitagliptin è \$22,094 per QALY	Per una WTP di \$100,000 per QALY albiglutide è costo-efficace rispetto alle altre alternative; per una WTP di \$50,000 per QALY albiglutide è costo-efficace rispetto a sitagliptin e insulina lispro
--------------------------------	---	-------------------------	---	--	---	--

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

Tzanetakos 201720	Grecia Euro 2016	Exanatide vs Insulina Glargine; Exanatide vs Liraglutide	Costo-utilità (40 anni)	Exenatide incrementa i costi sanitari diretti rispetto all'insulina glargine di €2.061; Exenatide determina un incremento di costi rispetto a Liraglutide (+€110)	Exenatide aumenta sia l'aspettativa di vita che il QALY rispetto all'insulina glargine di +0,003 e +0,458 rispettivamente riducendo il rischio di eventi; rispetto a Liraglutide, Exenatide aumenta sia l'aspettativa di vita che il QALY di +0,004 e +0,039 riducendo il rischio di eventi cardiovascolari.	L'ICER for exenatide vs insulina glargine era €4,499 per QALY; l'ICER vs Liraglutide è €2,827 per QALY	Exenatide è un'opzione conveniente per i pazienti con diabete di tipo 2 scarsamente controllato rispetto all'insulina glargine a varie WTP, allo stesso modo quando si confronta exenatide con Liraglutide e considerando un WTP >=€20.000 per QALY
Hunt 201721	Italia Euro 2015	Liraglutide vs lixisenatide	Costo-utilità (aspettativa di vita)	Liraglutide si associa a un marginale incremento di costi (€243)	Liraglutide aumenta sia l'aspettativa di vita che il QALY (+0,11 e +0,12 rispettivamente) riducendo e/o ritardando le complicanze del diabete	L' ICER per Liraglutide vs lixisenatide è €2,001 per QALY	Liraglutide ha una probabilità del 77,2% di essere costo-efficace alla soglia WTP di €30.000 per QALY
Kvapil 201722	Repubblica Ceca Corona Ceca 2016	IdegLira vs BBT	Costo-efficacia e costo utilità (50 anni)	IDegLira determina un incremento dei costi di, +107,829CZK	IDegLira riduce e/o ritarda l'insorgenza delle complicanze legate al diabete, aumentando così sia l'aspettativa di vita di +0,10 che il QALY di +0,31	L'ICER è CZK 1,043,842 per anno di vita guadagnato e l'ICUR è CZK 345,052 per QALY	IDegLira è costo-efficace rispetto al BBI alla soglia WTP comunemente accettata nella Rep. Ceca di CZK1.100.000 CZK per QALY
Gu 201723	Cina Yen 2014	Exenatide vs Insulina glargine	Costo-utilità (40 anni)	Exenatide è stata associata a costi più bassi a causa di costi di farmaci minori e costi ridotti di eventi, - 177.706 Yen.	Exenatide determina sia un QALY più alto (+1,94) che un aumentato di anni di vita (+0,03)	Exenatide è dominante	Exenatide domina (con maggiori benefici QALY totali ottenuti ma costi totali inferiori); l'insulina glargine, offre 'efficace terapia di terza linea per la gestione del diabete di tipo 2.

Bibliografia essenziale

1. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 2009;19:604-12.
2. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet (London, England)* 2009;373:1765-72.
3. 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.
4. Sardar P, Udell JA, Chatterjee S, Bansilal S, Mukherjee D, Farkouh ME. Effect of Intensive Versus Standard Blood Glucose Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in Different Regions of the World: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association* 2015;4.
5. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2015;3:356-66.
6. NICE. Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. 2015 [cited 2018 Apr 4]. p. 1–57. . 2018. at Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-1837338615493>.)
7. https://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018_protetto2.pdf. Last accessed on April, 11st 2021.
8. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care* 2009;32:193-203.
9. Barrera FJ, Toloza FJ, Ponce OJ, et al. The validity of cost-effectiveness analyses of tight glycemic control. A systematic survey of economic evaluations of pharmacological interventions in patients with type 2 diabetes. *Endocrine* 2020.
10. <https://www.siditalia.it/ricerca/centro-studi-e-ricerche/22-ricerca/centro-studi-e-ricerche/68-arno-diabete>. Last accessed on April, 11st 2021.
11. <https://aemmedi.it/annali-amd/>. Last accessed on April, 11st 2021.
12. Monami M, Candido R, Pintauro B, Targher G, Mannucci E. Improvement of glycemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2021.
13. 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* 2016;19:44-52.
14. Dalal MR, Kazemi M, Ye F, Xie L. Hypoglycemia After Initiation of Basal Insulin in Patients with Type 2 Diabetes in the United States: Implications for Treatment Discontinuation and Healthcare Costs and Utilization. *Advances in therapy* 2017;34:2083-92.
15. Tao L, Wilson EC, Wareham NJ, et al. Cost-effectiveness of intensive multifactorial treatment compared with routine care for individuals with screen-detected Type 2 diabetes: analysis of the ADDITION-UK cluster-randomized controlled trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2015;32:907-19.

16. Díaz-Cerezo S, Romera I, Sicras-Mainar A, et al. Resource use and costs in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus and obesity in routine clinical practice in Spain. *Current medical research and opinion* 2020;36:1449-56.
17. Elgart JF, Silvestrini C, Prestes M, Gonzalez L, Rucci E, Gagliardino JJ. Drug treatment of type 2 diabetes: Its cost is significantly associated with HbA1c levels. *International journal of clinical practice* 2019;73:e13336.
18. Degli Esposti L, Saragoni S, Buda S, Sturani A, Degli Esposti E. Glycemic control and diabetes-related health care costs in type 2 diabetes; retrospective analysis based on clinical and administrative databases. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR* 2013;5:193-201.
1. 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*. Nov 2009;19(9):604-12. doi:10.1016/j.numecd.2009.03.021
2. 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)*. May 23 2009;373(9677):1765-72. doi:10.1016/s0140-6736(09)60697-8
3. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. Nov 11 2013;(11):Cd008143. doi:10.1002/14651858.CD008143.pub3
4. Sardar P, Udell JA, Chatterjee S, Bansilal S, Mukherjee D, Farkouh ME. Effect of Intensive Versus Standard Blood Glucose Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in Different Regions of the World: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. May 5 2015;4(5)doi:10.1161/jaha.114.001577
5. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol*. May 2015;3(5):356-66. doi:10.1016/s2213-8587(15)00044-3
6. NICE. Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. 2015 [cited 2018 Apr 4]. p. 1–57. . Updated Last accessed 04 December 2020. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-1837338615493>.
7. https://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018_protetto2.pdf. Last accessed on April, 11st 2021;
8. 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*. Jan 2009;32(1):193-203. doi:10.2337/dc08-9025
9. Barrera FJ, Toloza FJ, Ponce OJ, et al. The validity of cost-effectiveness analyses of tight glycemic control. A systematic survey of economic evaluations of pharmacological interventions in patients with type 2 diabetes. *Endocrine*. Sep 21 2020;doi:10.1007/s12020-020-02489-w
10. <https://www.siditalia.it/ricerca/centro-studi-e-ricerche/22-ricerca/centro-studi-e-ricerche/68-arno-diabete>.
11. <https://aemmedi.it/annali-amd/>. Last accessed on April, 11st 2021;
12. Monami M, Candido R, Pintauro B, Targher G, Mannucci E. Improvement of glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. Aug 26 2021;31(9):2539-2546. doi:10.1016/j.numecd.2021.05.010
13. https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf.
14. Mannucci E, Candido R, Monache LD, et al. Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. May 2022;59(5):579-622. doi:10.1007/s00592-022-01857-4

15. Mannucci E, Candido R, Delle Monache L, et al. Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. Feb 4 2022;doi:10.1016/j.numecd.2022.01.027
16. Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Mannucci E. Improvement of glycemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021;In press.
17. 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*. 2016;19(1):44-52. doi:10.3111/13696998.2015.1086775
18. 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*. Sep 2017;34(9):2083-2092. doi:10.1007/s12325-017-0592-x
19. Tao L, Wilson EC, Wareham NJ, et al. Cost-effectiveness of intensive multifactorial treatment compared with routine care for individuals with screen-detected Type 2 diabetes: analysis of the ADDITION-UK cluster-randomized controlled trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. Jul 2015;32(7):907-19. doi:10.1111/dme.12711
20. Díaz-Cerezo S, Romera I, Sicras-Mainar A, et al. Resource use and costs in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus and obesity in routine clinical practice in Spain. *Curr Med Res Opin*. Sep 2020;36(9):1449-1456. doi:10.1080/03007995.2020.1793749
21. Elgart JF, Silvestrini C, Prestes M, Gonzalez L, Rucci E, Gagliardino JJ. Drug treatment of type 2 diabetes: Its cost is significantly associated with HbA1c levels. *Int J Clin Pract*. Apr 2019;73(4):e13336. doi:10.1111/ijcp.13336
22. Degli Esposti L, Saragoni S, Buda S, Sturani A, Degli Esposti E. Glycemic control and diabetes-related health care costs in type 2 diabetes; retrospective analysis based on clinical and administrative databases. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013;5:193-201. doi:10.2147/ceor.S41846
23. Gu S, Mu Y, Zhai S, Zeng S, Zhen X, Dong H. Cost effectiveness of dapagliflozin versus acarbose as a monotherapy in type 2 diabetes in China. *PloS ONE* 2016; 11(11), e0165629.

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^{1,2}.	
----	--	--

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
----------	----------	---------------------------

Moderati	Miglioramento di: HbA1c (-0.45%) IMC (-2 Kg/m²).	
----------	--	--

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 guida³⁻⁵

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	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	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.	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	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 nutrizionale 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 nutrizionali strutturati ³⁻⁵ .	Le strutture diabetologiche solitamente hanno accesso a tutte le risorse necessarie ad attuare una terapia nutrizionale strutturata (ovvero: dietisti, medici, ecc.).

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☐	Piccoli ☐	Moderati ☒	Grandi ☐		Variabili ☐	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☐	Trascurabili ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☐	Bassa ☒	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☐	Non rilevante ☒			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☒	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Risorse necessarie	Elevate ☐	Moderate ☐	Trascurabili ☐	Moderato risparmio ☐	Ampio risparmio ☐	Variabile ☒	Non so ☐
Evidenza su risorse	Molto bassa ☒	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☒	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐

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

Equità	Ridotta ☐	Probab. ridotta ☐	Probab. nessun impatto ☐	Probab. aumentata ☐	Aumentata ☐	Variabile ☒	Non so ☐
Accettabilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐
Fattibilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione debole a favore dell'intervento, con qualità delle prove bassa.

Si suggerisce una terapia nutrizionale strutturata nel trattamento del diabete mellito di tipo 2.

Motivazione della raccomandazione

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

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

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

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza nei soggetti ultrasessantacinquenni con diabete; inoltre, i pazienti con disturbi psichici o decadimento cognitivo potrebbero giovare maggiormente delle prescrizioni tradizionali di diete, che sono spesso attuate dai *caregiver*.

Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi di un intervento nutrizionale strutturato. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici (eventi di Educazione Continua in Medicina). L'inclusione di questa terapia come indicatore di qualità delle cure erogate potrebbe facilitare l'implementazione di questa raccomandazione.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa linea guida, in quanto intervento non farmacologico, sono problematici.

Priorità di ricerca

Nessuna.

EVIDENZE A SUPPORTO

Le evidenze a supporto della presente raccomandazione derivano da una recente meta-analisi di trial clinici che è stata aggiornata al 30.06.2022, senza trovare, utilizzando la stessa stringa di ricerca, nuovi studi che modificassero i risultati⁶.

Grado di evidenza (GRADE)

Valutazione delle evidenze							Sintesi dei risultati		
Partecipanti (studi)	Rischio di distorsioni	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
								Controllo	Trattamento
HbA1c (%)									
912 (5 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕○○ BASSO	-0.45 [-0.53;-0.36]	-	DM 0.45% meno (da 0.53 a 0.36 meno)
Indice di Massa Corporea (Kg/m ²)									
4.988 (3 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕○○ BASSO	-2.1 [-2.9;-1.2]	-	DM 2.1 Kg/m² meno (da 2.9 a 1.2 meno)

DM: Differenza Media; a. la randomizzazione e l'allocazione non sono adeguatamente descritte o riportate in alcuni studi; la maggior parte degli studi hanno un disegno open-label; b. Le casistiche arruolate nei trial sono solitamente esigue; c. Il Funnel plot mostra asimmetria; d. Presenza di eterogeneità.

Evidenze farmaco economiche

La ricerca degli studi di farmacoeconomia è stata effettuata considerando la stringa di ricerca presentata di seguito; la selezione degli studi è stata effettuata considerando l'orizzonte temporale dell'analisi e la popolazione target. La ricerca è stata aggiornata al 30.06.2022, senza trovare, utilizzando la stessa stringa di ricerca, nuovi studi che modificassero i risultati

Stringa di ricerca:

Search string: **(economic or cost or cost-effectiveness) and nutritional therapy and (glycemic control type 2 diabetes)** Filters: **in the last 10 years** (fino al 1 Gennaio 2021).

("economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[MeSH Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields] OR ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) OR ("cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields])) AND ("drug s"[All Fields] OR "pharmaceutical preparations"[MeSH Terms] OR ("pharmaceutical"[All Fields] AND "preparations"[All Fields]) OR "pharmaceutical preparations"[All Fields] OR "drugs"[All Fields]) AND (("glycaemic"[All Fields] OR "glycemic"[All Fields]) AND ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields]) AND ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields])) AND "nutritional therapy" [All Fields]

Translations

economic: "economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields]

cost: "economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]

cost-effectiveness: "cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]

nutritional therapy: "nutritional therapy"[All Fields]

type 2 diabetes: "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]

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

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
Scrafford CG, 2018 ⁷	USA <i>Dollari USA</i>	Abitudini nutrizionali conformi ad una dieta sana di tipo americano, oppure alla dieta mediterranea	Analisi dei costi	L'aderenza ad una dieta sana di tipo Americano ridurrebbe i costi diretti per il diabete di 6.2-10.9 miliardi US\$ e quelli indiretti di 2.3-4 miliardi US\$ all'anno. L'aderenza alla dieta Mediterranea ridurrebbe i costi diretti di 3.4-17.8 miliardi e quelli indiretti di 1.2-6.5 miliardi US\$.	-	-	L'adesione alle raccomandazioni nutrizionali (per una dieta sana di stile Americano o per una dieta Mediterranea) avrebbe un importante impatto economico.
Xin Y, 2019 ⁸	Regno Unito <i>Sterline 2017</i>	Intervento di riduzione del sovrappeso nella medicina generale (Trial randomizzato: Direct-Counterweight Plus)	Costo-efficacia	Il costo del programma era £1223; l'intervento riduceva i costi per: - farmaci diabete (-£120) - farmaci antiipertensivi (-£14) - visite per diabete (-£17) - altre visite (-£6) I costi totali annuali erano £1913 nel gruppo di intervento e £846 nei controlli	Differenza tra i gruppi nella remissione del diabete per 1 anno del 46%	Costo incrementale per un anno di remissione del diabete £2359	La remissione a un anno del diabete può essere ottenuta ad un costo inferiore rispetto al costo annuale di cura del diabete. Il risparmio osservato nei primi 12 mesi del trial è modesto, ma la ridotta domanda di prestazioni sanitarie potrebbe persistere negli anni successivi, senza ulteriori costi per l'intervento.
Lanthers C, 2017 ⁹	Francia <i>Euro</i>	Programma di modifica dello stile di vita (alimentazione, esercizio fisico, educazione terapeutica)	Analisi dei costi	Il costo annuale dei farmaci per il diabete si riduce rispetto al basale (€135 vs €212).	Il 54% dei pazienti riduce la terapia farmacologica per il diabete a 1 anno	-	Un programma integrato di intervento sullo stile di vita (educazione terapeutica, esercizio fisico, dieta) riduce i costi per farmaci nelle persone con diabete di tipo 2

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 ^{10,11} . Tuttavia, altri studi hanno mostrato effetti migliori a lungo termine in soggetti con diabete di tipo 2 trattati con diete di tipo mediterraneo ¹² .	

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). Contrariamente alla dieta mediterranea, per la quale due trial randomizzati hanno mostrato una riduzione del rischio cardiovascolare (Fig. 1), per le diete

ipoglicidiche non esistono trial che abbiano esplorato questo endpoint.

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 ^{3-5,13}	

Bilancio degli effetti

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a sfavore dell'intervento	Piccolo, ma significativo, incremento di HbA1c a sfavore delle diete a basso contenuto di carboidrati.	

Risorse necessarie

Quale è l'ammontare dei costi previsti?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessun costo diretto (le integrazioni alimentari non sono rimborsabili nel Servizio sanitario nazionale italiano).	I costi per acquistare cibi o integratori alimentari ricchi di proteine potrebbe essere diverso da quelli per i cibi a più alto contenuto glucidico.

Grado di evidenza sulle risorse necessarie

Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Nessuno studio	Non ci sono studi sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	

Costo-efficacia

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	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Il consumo medio di carboidrati in Italia è considerevolmente più elevato rispetto a quello raccomandato dalle diete a basso contenuto glucidico ¹⁴ .	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	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Nessuna risorsa aggiuntiva richiesta.	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☒	Piccoli ☐	Moderati ☐	Grandi ☐		Variabili ☐	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☒	Trascurabili ☐		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☐	Bassa ☒	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☐	Non rilevante ☒			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☒	Neutrale ☐	Probab. a favore ☐	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Risorse necessarie	Elevate ☐	Moderate ☐	Trascurabili ☒	Moderato risparmio ☐	Ampio risparmio ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Evidenza su risorse	Molto bassa ☐	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☒
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☐	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☒

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

Equità	Ridotta ☐	Probab. ridotta ☐	Probab. nessun impatto ☒	Probab. aumentata ☐	Aumentata ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Accettabilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☐	Si ☐		Variabile ☒	Non so ☐
Fattibilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione debole a sfavore dell'intervento, con qualità delle prove bassa.

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

Motivazione della raccomandazione

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

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

Le risorse economiche necessarie per l'implementazione di questa raccomandazione sono trascurabili. Non sono stati identificati studi di natura economica rispondenti ai criteri di ricerca.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Non sono disponibili dati di sicurezza renale; inoltre, la presenza di insufficienza renale era un criterio di esclusione nei trial.

Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi di una terapia nutrizionale bilanciata, piuttosto che a basso contenuto di carboidrati, nei pazienti con diabete di tipo 2. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

Valutazione e monitoraggio

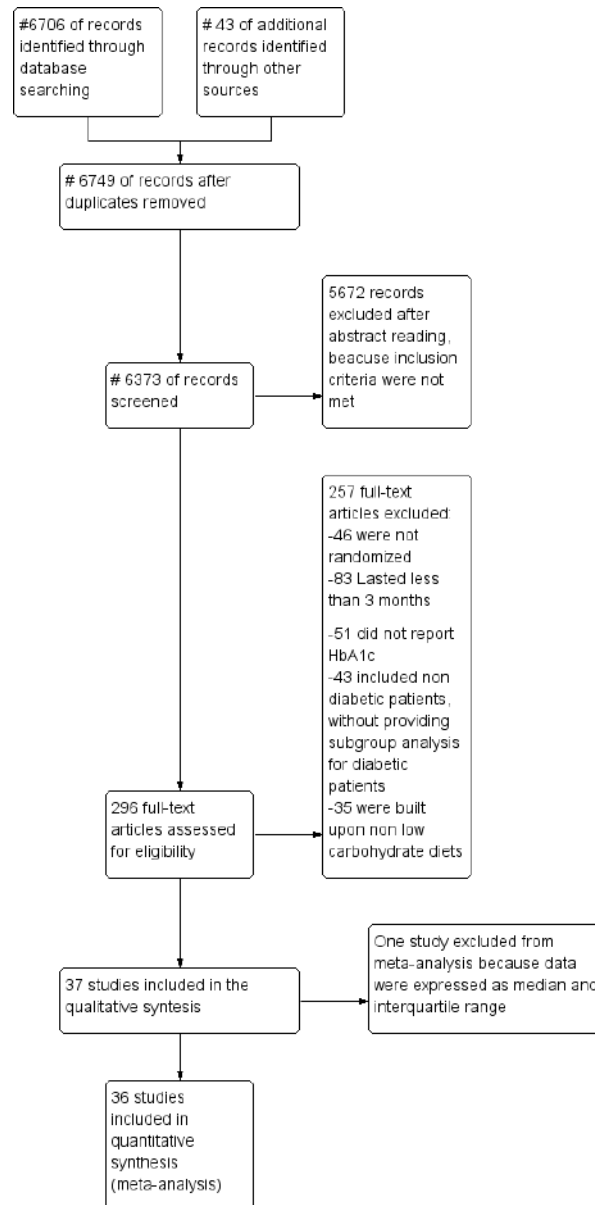
Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa linea guida sono problematici, come per tutte le terapie non farmacologiche.

Priorità di ricerca

Sono necessari trial di buona qualità di confronto tra terapia nutrizionale bilanciata e a basso contenuto di carboidrati che considerino anche la funzione renale tra gli *outcome* di sicurezza per incrementare la forza di questa raccomandazione.

PICO 2.2

Are low-carbohydrate diets more effective than balanced (Mediterranean) diets for glucose control in people with type 2 diabetes?



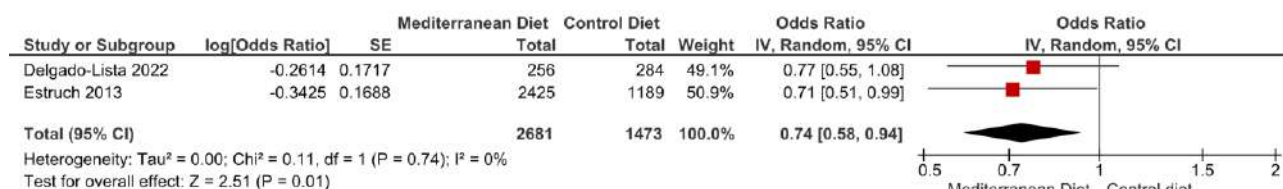
Ref. Silverii GA, Botarelli L, Dicembrini I et al (2020) Low-carbohydrate diets and type 2 diabetes treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials (in Eng). *Acta Diabetol* 57(11):1375–1382.

EVIDENZE A SUPPORTO

Le evidenze a supporto della presente raccomandazione derivano da una recente meta-analisi di trial clinici che è stata aggiornata, senza trovare, utilizzando la stessa stringa di ricerca, nuovi studi che modificassero i risultati; per i risultati si rimanda alla pubblicazione¹⁵.

Inoltre, è stata effettuata una ricerca sistematica dei trial clinici che esplorassero gli effetti di una dieta ipoglucidica o di una dieta mediterranea, rispetto ad una dieta di controllo, nel diabete di tipo 2 (o descrivendo separatamente i risultati per il gruppo con diabete) avendo come endpoint principale gli eventi cardiovascolari maggiori e/o la mortalità. Non sono stati trovati trial rispondenti a questi criteri per la dieta ipoglucidica. I due trial disponibili per la dieta mediterranea che riportassero dati sulla sicurezza cardiovascolare, sono stati metanalizzati ottenendo una riduzione significativa dell'endpoint nei pazienti allocati ad effettuare una dieta mediterranea. In Figura 1 sono i risultati dei due trial e della loro metanalisi.

Figura 1



Grado di evidenza (GRADE)

Valutazione delle evidenze							Sintesi dei risultati		
Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Effetto relativo (95% IC) vs. nutrizione bilanciata	Effetto assoluto anticipato	
								Nutrizione a basso contenuto di carboidrati	Nutrizione bilanciata

HbA1c a 12 mesi

1561 (16 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕○○ BASSO	- 0.05 [-0.23;0.14]	-	DM 0.05% meno (0.14 più a 0.23 meno)
------------------	--------------------	--------------------	-------------------	-------------------	---------	---------------	------------------------	---	--

HbA1c a 24 mesi

742 (6 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^c	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSO	0.23 [0.02; 0.44]	-	DM 0.2 % più (0.02 più a 0.44 più)
----------------	--------------------	--------------------	-------------------	--------------------	---------	------------------------	-----------------------------	---	---

IMC a 12 mesi

379 (4 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^c	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSO	- 0.52 [-1.30; 0.26]	-	DM 0.52 Kg/m ² meno (1.30 meno a 0.26 più)
----------------	--------------------	--------------------	-------------------	--------------------	---------	------------------------	-------------------------	---	---

IMC a 24 mesi

122 (2 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^c	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSO	- 1.18 [-2.90; 0.54]	-	MD 1.18 Kg/m ² meno (2.90 meno a 0.54 più)
----------------	--------------------	--------------------	-------------------	--------------------	---------	------------------------	-------------------------	---	---

DM: Differenza Media; a. la randomizzazione e l'allocazione non sono adeguatamente descritte o riportate in alcuni studi; la maggior parte degli studi hanno un disegno open-label; b. Le casistiche arruolate nei trial sono solitamente esigue; c. Il Funnel plot mostra asimmetria; d. Presenza di eterogeneità.

Evidenze farmaco economiche

La ricerca degli studi di farmacoeconomia è stata effettuata considerando la stringa di ricerca presentata di seguito; la selezione degli studi è stata effettuata considerando l'orizzonte temporale dell'analisi e la popolazione target. La ricerca è stata aggiornata al 30.06.2022, senza trovare, utilizzando la stessa stringa di ricerca, nuovi studi che modificassero i risultati

Stringa di ricerca:

Search string: **(economic or cost or cost-effectiveness) and diet and (glycemic control type 2 diabetes)** Filters: **in the last 10 years** (fino al 1 Gennaio 2021).

("economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[MeSH Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields] OR ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) OR ("cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields])) AND ("drug s"[All Fields] OR "pharmaceutical preparations"[MeSH Terms] OR ("pharmaceutical"[All Fields] AND "preparations"[All Fields]) OR "pharmaceutical preparations"[All Fields] OR "drugs"[All Fields]) AND (("glycaemic"[All Fields] OR "glycemic"[All Fields]) AND ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields]) AND ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields])) AND "nutritional therapy" [All Fields]

Translations

economic: "economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields]

cost: "economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]

cost-effectiveness: "cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]

diet: "diet"[All Fields]

type 2 diabetes: "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]

Risultati: nessuno studio sull'argomento.

Bibliografia essenziale

1. da Vico L, Monami M, Biffi B, et al. Targeting educational therapy for type 2 diabetes: identification of predictors of therapeutic success. *Acta Diabetol.* Jun 2013;50(3):309-17. doi:10.1007/s00592-012-0377-2
2. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes care.* Jan 2014;37 Suppl 1:S120-43. doi:10.2337/dc14-S120
3. NICE. Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. 2015 [cited 2018 Apr 4]. p. 1–57. . Updated Last accessed 04 December 2020. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-1837338615493>.
4. https://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018_protetto2.pdf. Last accessed on April, 11st 2021;
5. 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.* Jan 2009;32(1):193-203. doi:10.2337/dc08-9025
6. Møller G, Andersen HK, Snorgaard O. A systematic review and meta-analysis of nutrition therapy compared with dietary advice in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* Dec 2017;106(6):1394-1400. doi:10.3945/ajcn.116.139626
7. Scrafford CG, Bi X, Multani JK, Murphy MM, Schmier JK, Barraj LM. Health Economic Evaluation Modeling Shows Potential Health Care Cost Savings with Increased Conformance with Healthy Dietary Patterns among Adults in the United States. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics.* Apr 2019;119(4):599-616. doi:10.1016/j.jand.2018.10.002
8. Xin Y, Davies A, McCombie L, et al. Type 2 diabetes remission: economic evaluation of the DiRECT/Counterweight-Plus weight management programme within a primary care randomized controlled trial. *Diabet Med.* Aug 2019;36(8):1003-1012. doi:10.1111/dme.13981
9. 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.* Apr 16 2017;7(4):e013763. doi:10.1136/bmjopen-2016-013763
10. 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.* Jul-Aug 2014;28(4):506-10. doi:10.1016/j.jdiacomp.2014.03.014
11. 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.* Jul 2019;21(7):1695-1705. doi:10.1111/dom.13727
12. Martín-Peláez S, Fito M, Castaner O. Mediterranean Diet Effects on Type 2 Diabetes Prevention, Disease Progression, and Related Mechanisms. A Review. *Nutrients.* Jul 27 2020;12(8)doi:10.3390/nu12082236
13. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* Jan 2021;44(Suppl 1):S111-s124. doi:10.2337/dc21-S009
14. Mulè S, Falla M, Conti A, et al. Macronutrient and Major Food Group Intake in a Cohort of Southern Italian Adults. *Antioxidants (Basel).* Apr 15 2018;7(4)doi:10.3390/antiox7040058
15. Silverii GA, Botarelli L, Dicembrini I, et al. Low-carbohydrate diets and type 2 diabetes treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta diabetologica.* Nov 2020;57(11):1375-1382. doi:10.1007/s00592-020-01568-8

2.3. TERAPIA NUTRIZIONALE CON ALIMENTI A DIVERSO INDICE GLICEMICO PER IL DIABETE

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra terapia nutrizionale con alimenti prevalentemente a basso o elevato indice glicemico.

Quesito:

Una dieta contenente prevalentemente alimenti a basso indice glicemico è più efficace di una dieta con alimenti a più elevato indice glicemico 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 con alimenti contenenti carboidrati prevalentemente a basso indice glicemico

Confronto Dieta contenente anche alimenti ad alto indice glicemico

Outcome critici HbA1c, IMC

Setting Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema

Il problema è una priorità?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	I carboidrati sono i macronutrienti in grado di elevare maggiormente la glicemia postprandiale. La quantità dei carboidrati contenuti in un alimento predice quindi l'incremento glicemico successivo alla sua assunzione, ma a parità di quantità di carboidrati, anche il tipo di alimenti può condizionare l'incremento glicemico postprandiale. L'indice glicemico indica l'entità dell'incremento della glicemia postprandiale causato dalla assunzione di un alimento contenente una quantità standard di carboidrati [1]. Le diete che utilizzano alimenti a basso indice glicemico potrebbero favorire un miglior controllo della glicemia e del peso corporeo in soggetti con diabete mellito di tipo 2 [2][3][4].	

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccoli	HbA1c -0.32 [-0.45;-0.19]% a favore di alimenti a basso indice glicemico. Peso corporeo: BMI -0.38 [-0.64; -0.16] kg/m ² a favore di alimenti a basso indice glicemico.	

Effetti sfavorevoli

Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili		

Grado di evidenza

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Bassa	Basso per HbA1c, Moderato per BMI	

Valore		
<i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
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 ^{3-5,13}	
Bilancio degli effetti		
<i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Piccola, ma significativa, riduzione di HbA1c e BMI a favore delle diete a basso indice glicemico	
Risorse necessarie		
<i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessun costo diretto prevedibile. Il costo degli alimenti contenenti carboidrati non risulta correlato con l'indice glicemico.	
Grado di evidenza sulle risorse necessarie		
<i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Nessuno studio	Non ci sono studi sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	
Costo-efficacia		
<i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non so	Non ci sono studi sull'argomento	
Equità		
<i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive

Probabilmente
nessun impatto

Nessuna differenza rilevante in costi ed
accessibilità per i pazienti.

Accettabilità

L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Il consumo medio di carboidrati ad alto indice glicemico in Italia è più elevato rispetto a quello raccomandato dalle diete a basso indice glicemico ¹⁴ .	Il discostamento richiesto dalle diete a basso indice glicemico rispetto alle abitudini spontanee dei soggetti con diabete di tipo 2 potrebbe limitare l'accettabilità dell'intervento.

Fattibilità

L'intervento è fattibile?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Nessuna risorsa aggiuntiva richiesta.	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☒	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☐	Piccoli ☒	Moderati ☐	Grandi ☐		Variabili ☐	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☒	Trascurabili ☐		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☐	Bassa ☒	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☐	Non rilevante ☒			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☒	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Risorse necessarie	Elevate ☐	Moderate ☐	Trascurabili ☒	Moderato risparmio ☐	Ampio risparmio ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Evidenza su risorse	Molto bassa ☐	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☒
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☐	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☒

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

Equità	Ridotta ☐	Probab. ridotta ☐	Probab. nessun impatto ☒	Probab. aumentata ☐	Aumentata ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Accettabilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. Si ☐	Si ☐		Variabile ☒	Non so ☐
Fattibilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. Si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione debole a favore dell'intervento, con qualità delle prove bassa.

Si suggerisce una terapia nutrizionale che preveda l'uso prevalente di alimenti a basso indice glicemico rispetto a quelli ad alto indice glicemico per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

Motivazione della raccomandazione

Esistono diversi studi con dimensioni campionarie generalmente limitate, che hanno mostrato piccoli, ma significativi, effetti benefici dell'uso di diete con carboidrati a basso indice glicemico, piuttosto che ad indice glicemico più elevato, sul controllo glicemico e sul peso corporeo nel diabete di tipo 2.

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

Le risorse economiche necessarie per l'implementazione di questa raccomandazione sono trascurabili. Non sono stati identificati studi di natura economica rispondenti ai criteri di ricerca.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Nessuna.

Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi di una terapia nutrizionale composta da alimenti con basso indice glicemico, nei pazienti con diabete di tipo 2. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa linea guida sono problematici, come per tutte le terapie non farmacologiche.

Priorità di ricerca

Nessuna.

EVIDENZE A SUPPORTO

Le evidenze a supporto della presente raccomandazione derivano da una recente meta-analisi di trial clinici [5] che è stata aggiornata, senza trovare, utilizzando la stessa stringa di ricerca, nuovi studi che modificassero i risultati.

Grado di evidenza (GRADE)

Valutazione delle evidenze							Sintesi dei risultati		
Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Effetto relativo (95% IC) vs. nutrizione bilanciata	Effetto assoluto anticipato	
								Nutrizione a basso contenuto di carboidrati	Nutrizione bilanciata

HbA1c all'endpoint

1561 (18 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕○○ BASSO	- 0.32 [-0.45;-0.19]	-	0.32% in meno (da -0.45 a -0.19)
------------------	--------------------	--------------------	-------------------	-------------------	---------	---------------	-------------------------	---	-------------------------------------

Indice di Massa Corporea all'endpoint

742 (20 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^c	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATO	-0.23 [-.64; -0.13]	-	0.23 kg/m² in meno (da -0.64 a -0.13)
-----------------	--------------------	--------------------	-------------------	--------------------	---------	------------------	-------------------------------	---	--

Bibliografia

- [1] D. J. Jenkins *et al.*, «Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange», *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 34, fasc. 3, pp. 362–366, mar. 1981, doi: 10.1093/ajcn/34.3.362.
- [2] M. I. Zafar *et al.*, «Low-glycemic index diets as an intervention for diabetes: a systematic review and meta-analysis», *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 110, fasc. 4, pp. 891–902, ott. 2019, doi: 10.1093/ajcn/nqz149.
- [3] A. Jimenez-Cruz, M. Bacardi-Gascon, W. H. Turnbull, P. Rosales-Garay, e I. Severino-Lugo, «A Flexible, Low-Glycemic Index Mexican-Style Diet in Overweight and Obese Subjects With Type 2 Diabetes Improves Metabolic Parameters During a 6-Week Treatment Period», *Diabetes Care*, vol. 26, fasc. 7, pp. 1967–1970, lug. 2003, doi: 10.2337/diacare.26.7.1967.
- [4] N. F. Sheard *et al.*, «Dietary Carbohydrate (Amount and Type) in the Prevention and Management of Diabetes», *Diabetes Care*, vol. 27, fasc. 9, pp. 2266–2271, set. 2004, doi: 10.2337/diacare.27.9.2266.
- [5] L. Chiavaroli *et al.*, «Effect of low glycaemic index or load dietary patterns on glycaemic control and cardiometabolic risk factors in diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials», *BMJ*, p. n1651, ago. 2021, doi: 10.1136/bmj.n1651.

o

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	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
----------	----------	---------------------------

Si	Le principali linee guida nazionali e internazionali raccomandano l'esercizio fisico come parte della terapia del diabete di tipo 2 ¹⁻⁴ . 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 ⁵ .	
----	---	--

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
----------	----------	---------------------------

Piccoli	Riduzione significativa di HbA1c (-0.4%), IMC -0.8 Kg/m ² e massa grassa (-1.8%)	
---------	---	--

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	Molto basso per tutti gli outcome critici	
-------------	---	--

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 ¹⁻⁴	
------------------------------	--	--

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 ⁶ .	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 ^{6,7}	
-------------	--	--

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 ^{6,7} .	
--------------------------	---	--

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 diseguaglianze 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
Si	La raccomandazione è già contenuta nelle principali linee guida nazionali e internazionali ¹⁻⁴ .	Nessun costo aggiuntivo. La raccomandazione ad effettuare esercizio fisico può essere inserita nelle visite mediche di routine

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☐	Piccoli ☒	Moderati ☐	Grandi ☐		Variabili ☐	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☐	Trascurabili ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☒	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☒	Non rilevante ☐			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☒	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Risorse necessarie	Elevate ☐	Moderate ☐	Trascurabili ☒	Moderato risparmio ☐	Ampio risparmio ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Evidenza su risorse	Molto bassa ☒	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☐	A favore ☒	Variabile ☐	No so ☐

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

	☐						☐
Equità	Ridotta	Probab. ridotta	Probab. nessun impatto	Probab. aumentata	Aumentata	Variabile	Non so
	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐
Accettabilità	No	Probab. no	Probab. si	Si		Variabile	Non so
	☐	☐	☒	☐		☐	☐
Fattibilità	No	Probab. no	Probab. si	Si		Variabile	Non so
	☐	☐	☐	☒		☐	☐

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione debole a favore dell'intervento, con qualità delle prove molto bassa.

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

Motivazione della raccomandazione

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

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza dell'esercizio fisico nei soggetti anziani con diabete.

Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi dell'esercizio fisico, attraverso programmi di educazione continua dedicati alla terapia non farmacologica del diabete di tipo 2. Il miglioramento della disponibilità di strutture pubbliche dedicate all'esercizio fisico faciliterebbe l'implementazione di questa raccomandazione. L'inserimento nella cartella clinica di informazioni sulle raccomandazioni all'esercizio fisico fornite al paziente nel corso delle visite potrebbe essere utilizzato come indicatore di qualità dell'assistenza da parte del medico di medicina generale e dello specialista diabetologo, quale mezzo per motivare la comunità medica a raccomandare l'esercizio fisico alle persone con diabete.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza alle linee guida per quanto riguarda raccomandazioni su interventi non farmacologici sono problematici. L'inserimento in cartella clinica di informazioni riguardanti le raccomandazioni sul tipo di attività fisica e la durata da utilizzare come indicatori di qualità di cura erogata da medici di famiglia e specialisti diabetologi potrebbe essere utile al fine di valutare l'applicazione della presente raccomandazione.

Priorità di ricerca

Non sono presenti studi su pazienti anziani o con comorbidità, che potrebbero beneficiare di tipologie differenti di esercizio fisico, con cautele diverse rispetto a quelle impiegate nella popolazione diabetica generale. Trial clinici in queste popolazioni speciali potrebbero essere di aiuto nella personalizzazione dell'esercizio fisico.

EVIDENZE A SUPPORTO

I dati derivano da una metanalisi già pubblicata alla quale si rimanda per informazioni più dettagliate e che è stata aggiornata per questa edizione delle linee guida fino al 20/05/2022⁸.

Stringa di ricerca

Pubmed: # 5,548

("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]) AND ("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR "exercises"[All Fields] OR "exercise therapy"[MeSH Terms] OR ("exercise"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "exercise therapy"[All Fields] OR "exercise s"[All Fields] OR "exercised"[All Fields] OR "exerciser"[All Fields] OR "exercisers"[All Fields] OR "exercising"[All Fields] OR ("aerobic"[All Fields] OR "aerobically"[All Fields] OR "bacteria, aerobic"[MeSH Terms] OR ("bacteria"[All Fields] AND "aerobic"[All Fields]) OR "aerobic bacteria"[All Fields] OR "aerobe"[All Fields] OR "aerobes"[All Fields] OR "exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR "aerobics"[All Fields]) OR ("resist"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistances"[All Fields] OR "resistant"[All Fields] OR "resistants"[All Fields] OR "resisted"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistences"[All Fields] OR "resistent"[All Fields] OR "resistibility"[All Fields] OR "resisting"[All Fields] OR "resistive"[All Fields] OR "resistively"[All Fields] OR "resistivities"[All Fields] OR "resistivity"[All Fields] OR "resists"[All Fields]) OR ("combinable"[All Fields] OR "combinated"[All Fields] OR "combination"[All Fields] OR "combinational"[All Fields] OR "combinations"[All Fields] OR "combinative"[All Fields] OR "combine"[All Fields] OR "combined"[All Fields] OR "combines"[All Fields] OR "combining"[All Fields]))

Translations

type 2 diabetes: "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]

exercise: "exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR "exercises"[All Fields] OR "exercise therapy"[MeSH Terms] OR ("exercise"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "exercise therapy"[All Fields] OR "exercise's"[All Fields] OR "exercised"[All Fields] OR "exerciser"[All Fields] OR "exercisers"[All Fields] OR "exercising"[All Fields]

aerobic: "aerobic"[All Fields] OR "aerobically"[All Fields] OR "bacteria, aerobic"[MeSH Terms] OR ("bacteria"[All Fields] AND "aerobic"[All Fields]) OR "aerobic bacteria"[All Fields] OR "aerobe"[All Fields] OR "aerobes"[All Fields] OR "exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR "aerobics"[All Fields]

resistance: "resist"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistances"[All Fields] OR "resistant"[All Fields] OR "resistants"[All Fields] OR "resisted"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistences"[All Fields] OR "resistent"[All Fields] OR "resistibility"[All Fields] OR "resisting"[All Fields] OR "resistive"[All Fields] OR "resistively"[All Fields] OR "resistivities"[All Fields] OR "resistivity"[All Fields] OR "resists"[All Fields]

combined: "combinable"[All Fields] OR "combinated"[All Fields] OR "combination"[All Fields] OR "combinational"[All Fields] OR "combinations"[All Fields] OR "combinative"[All Fields] OR "combine"[All Fields] OR "combined"[All Fields] OR "combines"[All Fields] OR "combining"[All Fields]

Embase: #1,507

('type 2 diabetes'/exp OR 'type 2 diabetes' OR (type AND 2 AND ('diabetes'/exp OR diabetes))) AND ('exercise'/exp OR exercise OR aerobic OR 'resistance'/exp OR resistance OR combined) AND 'randomized controlled trial'/deAND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Cochrane Library: #2,105

Trials matching type 2 diabetes and (exercise or aerobic or resistance or combined) in Title Abstract Keyword - in Trials (Word variations have been searched); source: ICTRP

Figura 1 – Effetti dell'esercizio fisico, rispetto a nessun intervento, sulla HbA1c misurata alla fine del trial.

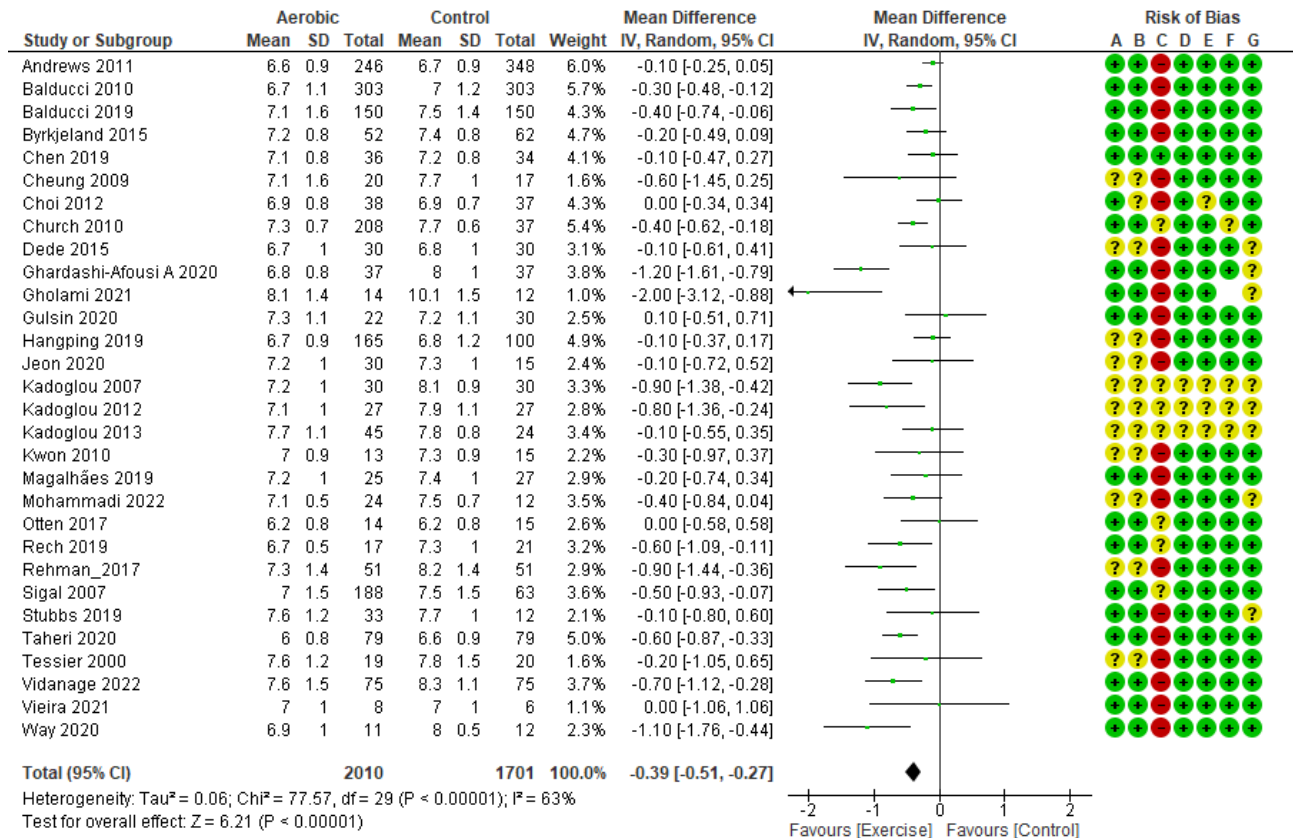
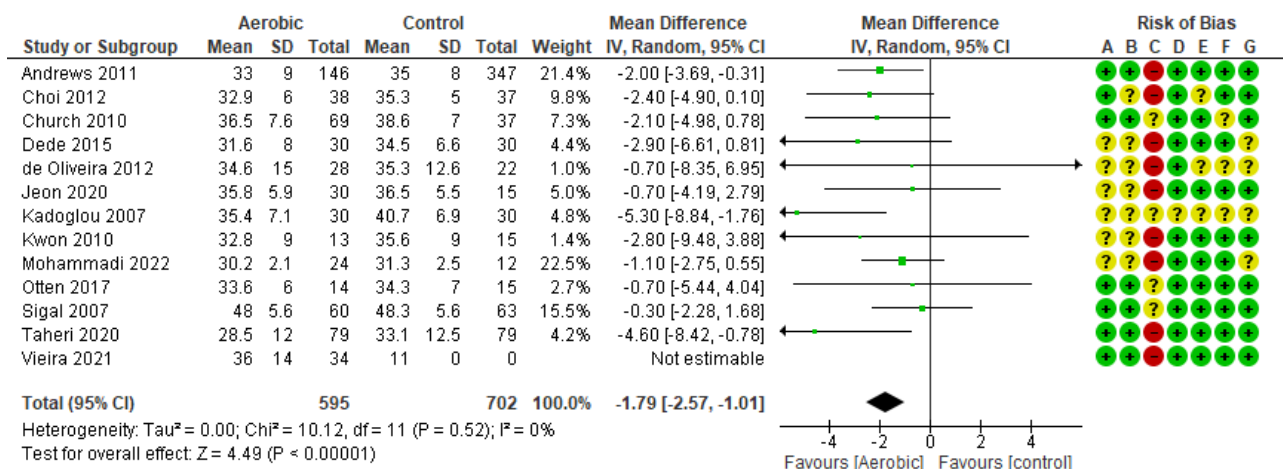


Figura 2 – Effetti dell'esercizio fisico, rispetto a nessun intervento, sulla massa grassa misurata alla fine del trial.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

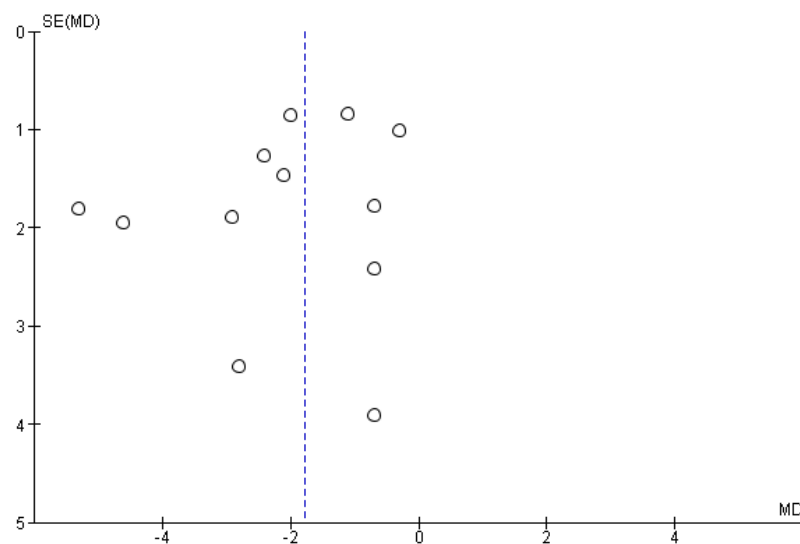
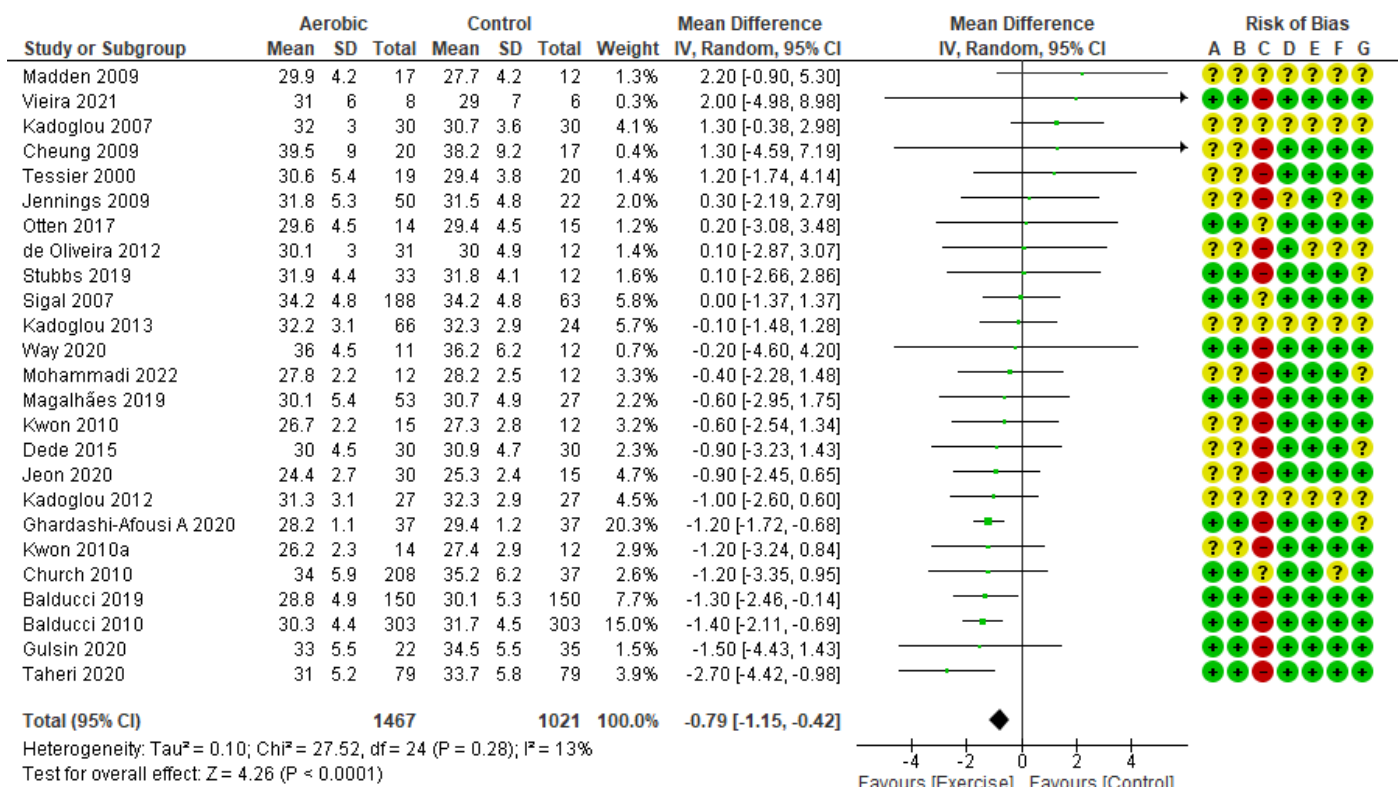
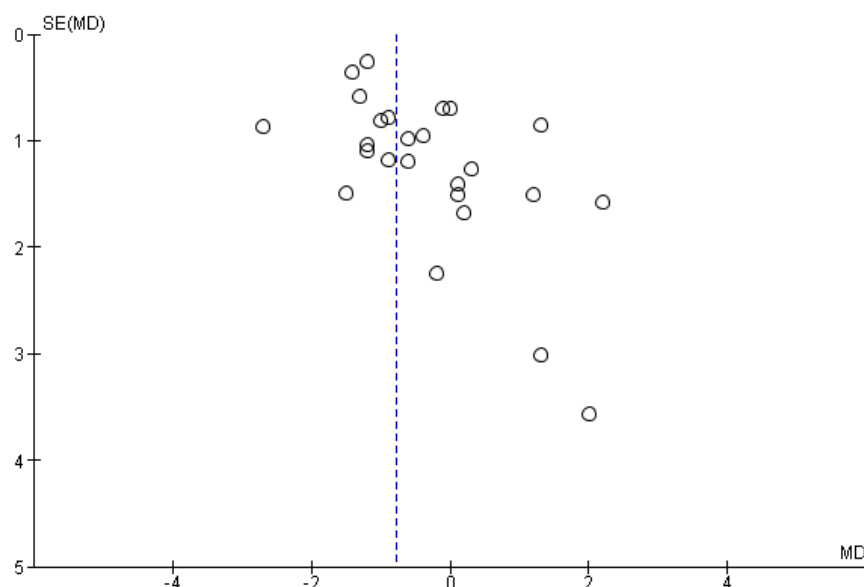


Figura 3 – Effetti dell'esercizio fisico, rispetto a nessun intervento, sull'IMC misurata alla fine del trial.



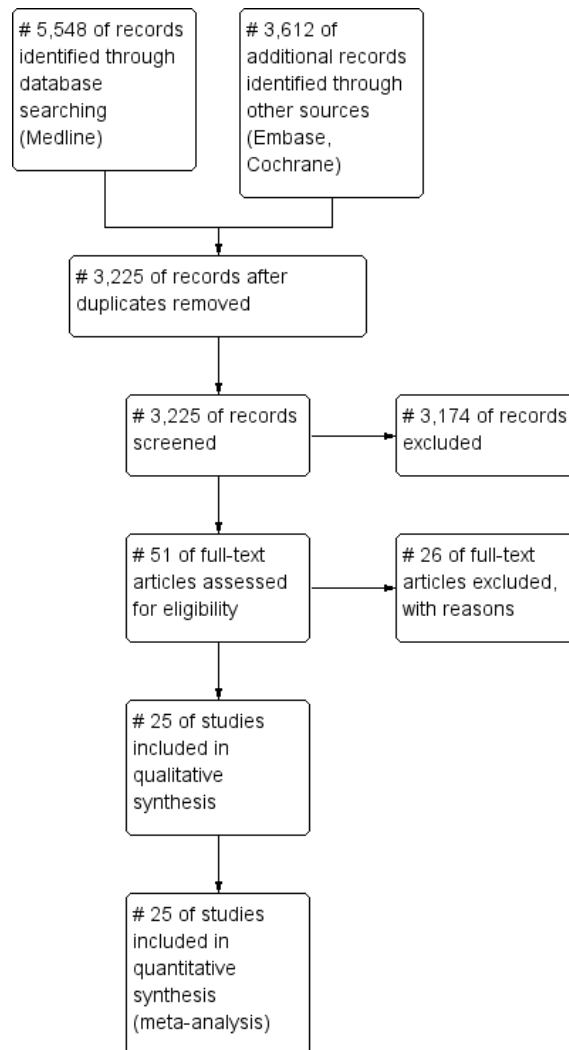
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias



PICO 3.1

Should physical exercise be recommended for diabetes control in patients with type 2 diabetes?



The panel confirmed question and outcomes of interest. Several new RCT⁹⁻¹⁸ have been retrieved modifying the strength of this recommendation, now rated “strong”. For further details, please see the previous version of these guidelines.

Grado di evidenza (GRADE)

Valutazione delle evidenze							Sintesi dei risultati		
Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
								Trattamento	Controllo

HbA1c (%)

3711 (30 RCT)	molto serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	⊕○○○ Molto bassa	-0.39 [-0.51, -.27]	L'HbA1c media a fine studio era: 7.4 %	DM 0.39 inferiore (0.51 inferiore a 0.27 inferiore)
------------------	--------------------------	-------------------	----------------	--------------------	---------	---------------------	--------------------------------------	---	--

Massa grassa (%)

1297 (13 RCT)	molto serio a	non importante	non importante	serio b	nessuno	⊕○○○ Molto bassa	-1.79 [-2.57, -1.01]	La massa grassa media a fine studio era: 34.7%	DM 1.79 inferiore (2.57 inferiore a 1.01 inferiore)
------------------	---------------	-------------------	----------------	---------	---------	---------------------	---------------------------------------	---	--

Indice di massa corporea (Kg/m²)

Valutazione delle evidenze							Sintesi dei risultati		
2488 (25 RCT)	molto grave ^a	non importante	non importante	grave ^b	nessuno	⊕○○○ Molto bassa	-0.79 [-1.15,-0.42]	L'IMC medio a fine studio era 31.0 Kg/m ²	DM 0.79 inferiore (1.15 inferiore a 0.42 inferiore)

IC: Intervallo di confidenza; **DM:** Differenza media (pesata); a. la randomizzazione e l'allocazione non sono adeguatamente descritte o riportate in alcuni studi; la maggior parte degli studi hanno un disegno open-label; b. Le casistiche arruolate nei trial sono solitamente esigue; c. Il Funnel plot mostra asimmetria.

Evidenze farmaco economiche

La ricerca degli studi di farmacoeconomia è stata effettuata considerando la stringa di ricerca presentata di seguito; la selezione degli studi è stata effettuata considerando l'orizzonte temporale dell'analisi e la popolazione target. La data finale dell'aggiornamento è: 01/06/2022.

Stringa di ricerca:

(economic or cost or cost-effectiveness) and physical exercise and type 2 diabetes Filters: **in the last 10 years.**

MEDLINE

("economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[MeSH Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields] OR ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) OR ("cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields])) AND (("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR ("physical"[All Fields] AND "exercise"[All Fields]) OR "physical exercise"[All Fields]) AND ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]))

Translations

economic: "economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields]

cost: "economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]

cost-effectiveness: "cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]

physical exercise: "exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR ("physical"[All Fields] AND "exercise"[All Fields]) OR "physical exercise"[All Fields]

type 2 diabetes: "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]

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

Primo autore	Pause/ moneta	Interventi (tipo esercizio)	Tipo di analisi	Costi incremental	Costi incremental (QALY)	Costi incremental (QALY guadagnato)	Conclusioni degli autori
Coyle 2012 ²	Canada, <i>Dollari canadesi</i>	1) aerobio 2) resistenza 3) combinato 4) nessuno I pazienti utilizzati per l'analisi sono quelli dello studio DARE ⁹ .	La costo-efficacia è stata valutata considerando il rapporto tra costi incrementali e efficienza.	I costi totali sono stati: a) esercizio combinato \$40,050 b) esercizio aerobio: \$39,250 c) esercizio di resistenza: \$38,300 d) nessun esercizio \$31,075	I costi incremental per QALY sono stati: \$206,985, \$116,793 e \$37,872 per l'esercizio di resistenza, aerobio, combinato, rispettivamente in confronto a nessun esercizio.	I cost incremental per QALY guadagnato per l'esercizio fisico combinato è stato \$4,792 in confronto all'esercizio aerobico e \$8,570 in confronto all'esercizio di resistenza.	Programmi di esercizi fisici combinati sono maggiormente costo-efficaci rispetto alle altre tipologie.
Lanhers 2017 ³	Francia, Euro	Esercizio aerobio e resistenza combinato Studio "single- arm"	I costi sono calcolati sulla base della seguente guida: <i>Guide thérapeutique, Elsevier-Masson, 2014.</i>	Risparmio a 1 anno dall'inizio dell'intervento di ca. €60 per i farmaci ipoglicemizzanti e di €50 per gli antipertensivi.	Non valutato	Non valutato	Un Intervento di 3 settimane di attività fisica combinata ha determinato una riduzione dei costi farmaceutici.

3.2. DURATA DELL'ESERCIZIO FISICO AEROBIO

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

Quesito

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

Outcome:

Critici: Emoglobina glicata (8)

Indice di massa corporea (7)

Massa grassa (7)

Non critici: Aderenza al trattamento a medio/lungo termine (6)

Preferenza del paziente (6)

Ipoglicemia (6)

Assetto lipidico (6)

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 2
<i>Intervento</i>	Esercizio fisico aerobico $\geq$ 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 ^{3,10,11} . 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 e IMC; mentre vi è un vantaggio per la percentuale di massa grassa a favore dell'esercizio fisico di almeno 150 min: - 2,6% vs -1% (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 ¹⁻⁴ .	
Bilancio degli effetti		
<i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Piccole differenze tra i due gruppi per la sola percentuale di massa grassa persa.	
Risorse necessarie		
<i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabile	Non ci sono evidenze su questo aspetto.	
Grado di evidenza sulle risorse necessarie		
<i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto basso	Non ci sono evidenze su questo aspetto.	
Costo-efficacia		
<i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente né a favore, né a sfavore dell'intervento	Non ci sono evidenze su questo aspetto.	
Equità		
<i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente nessun impatto	Non sono attese differenze in costi o possibilità di accesso.	
Accettabilità		
<i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili	
Fattibilità		
<i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Nessuna risorsa aggiuntiva richiesta.	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☒	Piccoli ☐	Moderati ☐	Grandi ☐		Variabili ☐	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☐	Trascurabili ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☒	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☒	Non rilevante ☐			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☒	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Risorse necessarie	Elevate ☐	Moderate ☐	Trascurabili ☒	Moderato risparmio ☐	Ampio risparmio ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Evidenza su risorse	Molto bassa ☒	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☒	Probab. a favore ☐	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐

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

Equità	Ridotta ☐	Probab. ridotta ☐	Probab. nessun impatto ☒	Probab. aumentata ☐	Aumentata ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Accettabilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐
Fattibilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione debole, con qualità delle prove molto bassa.

Si suggerisce la prescrizione di esercizio fisico aerobio di almeno 150 minuti settimanali, nella terapia del diabete di tipo 2.

Motivazione della raccomandazione

Non ci sono trial che confrontino programmi di esercizio fisico con differenti obiettivi minimi settimanali di durata. Le evidenze disponibili, derivanti da dati indiretti di trial clinici, che confrontavano diverse soglie settimanali di esercizio fisico aerobico con gruppi ai quali non prescritto alcun tipo di attività, mostrano un minimo vantaggio dei programmi di attività fisica di almeno 150 minuti settimanali sulla percentuale di massa grassa raggiunta a fine trial. La qualità delle evidenze disponibili è inoltre scadente a causa di numerosi limiti metodologici degli studi e di possibili *bias* di pubblicazione.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Nessuna

Considerazioni sull'implementazione

Nessuna.

Valutazione e monitoraggio

Non necessari.

Priorità di ricerca

Trial clinici di confronto diretto tra programmi di esercizio fisico aerobico con diverse soglie settimanali potrebbero essere di aiuto per raccomandazioni più precise sulla durata minima necessaria per ottenere migliori effetti sul compenso glico-metabolico nel paziente con diabete di tipo 2.

EVIDENZE A SUPPORTO

Trial clinici randomizzati, della durata di almeno 12 settimane, di confronto tra esercizio fisico aerobico e nessuna indicazione strutturata a fare esercizio fisico in pazienti con diabete di tipo 2. I dati derivano da una meta-analisi pubblicata ed aggiornata al 01/06/2022⁸.

Stringa di ricerca

Pubmed: # 5,548

("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]) AND ("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR "exercises"[All Fields] OR "exercise therapy"[MeSH Terms] OR ("exercise"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "exercise therapy"[All Fields] OR "exercise s"[All Fields] OR "exercised"[All Fields] OR "exerciser"[All Fields] OR "exercisers"[All Fields] OR "exercising"[All Fields] OR ("aerobic"[All Fields] OR "aerobically"[All Fields] OR "bacteria, aerobic"[MeSH Terms] OR ("bacteria"[All Fields] AND "aerobic"[All Fields]) OR "aerobic bacteria"[All Fields] OR "aerobe"[All Fields] OR "aerobes"[All Fields] OR "exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR "aerobics"[All Fields]) OR ("resist"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistances"[All Fields] OR "resistant"[All Fields] OR "resistants"[All Fields] OR "resisted"[All Fields] OR "resistence"[All Fields] OR "resistences"[All Fields] OR "resistent"[All Fields] OR "resistibility"[All Fields] OR "resisting"[All Fields] OR "resistive"[All Fields] OR "resistively"[All Fields] OR "resistivities"[All Fields] OR "resistivity"[All Fields] OR "resists"[All Fields]) OR ("combinable"[All Fields] OR "combinated"[All Fields] OR "combination"[All Fields] OR "combinational"[All Fields] OR "combinations"[All Fields] OR "combinative"[All Fields] OR "combine"[All Fields] OR "combined"[All Fields] OR "combines"[All Fields] OR "combining"[All Fields]))

Translations

type 2 diabetes: "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]

exercise: "exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR "exercises"[All Fields] OR "exercise therapy"[MeSH Terms] OR ("exercise"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "exercise therapy"[All Fields] OR "exercise's"[All Fields] OR "exercised"[All Fields] OR "exerciser"[All Fields] OR "exercisers"[All Fields] OR "exercising"[All Fields]

aerobic: "aerobic"[All Fields] OR "aerobically"[All Fields] OR "bacteria, aerobic"[MeSH Terms] OR ("bacteria"[All Fields] AND "aerobic"[All Fields]) OR "aerobic bacteria"[All Fields] OR "aerobe"[All Fields] OR "aerobes"[All Fields] OR "exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR "aerobics"[All Fields]

resistance: "resist"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistances"[All Fields] OR "resistant"[All Fields] OR "resistants"[All Fields] OR "resisted"[All Fields] OR "resistence"[All Fields] OR "resistences"[All Fields] OR "resistent"[All Fields] OR "resistibility"[All Fields] OR "resisting"[All Fields] OR "resistive"[All Fields] OR "resistively"[All Fields] OR "resistivities"[All Fields] OR "resistivity"[All Fields] OR "resists"[All Fields]

combined: "combinable"[All Fields] OR "combinated"[All Fields] OR "combination"[All Fields] OR "combinational"[All Fields] OR "combinations"[All Fields] OR "combinative"[All Fields] OR "combine"[All Fields] OR "combined"[All Fields] OR "combines"[All Fields] OR "combining"[All Fields]

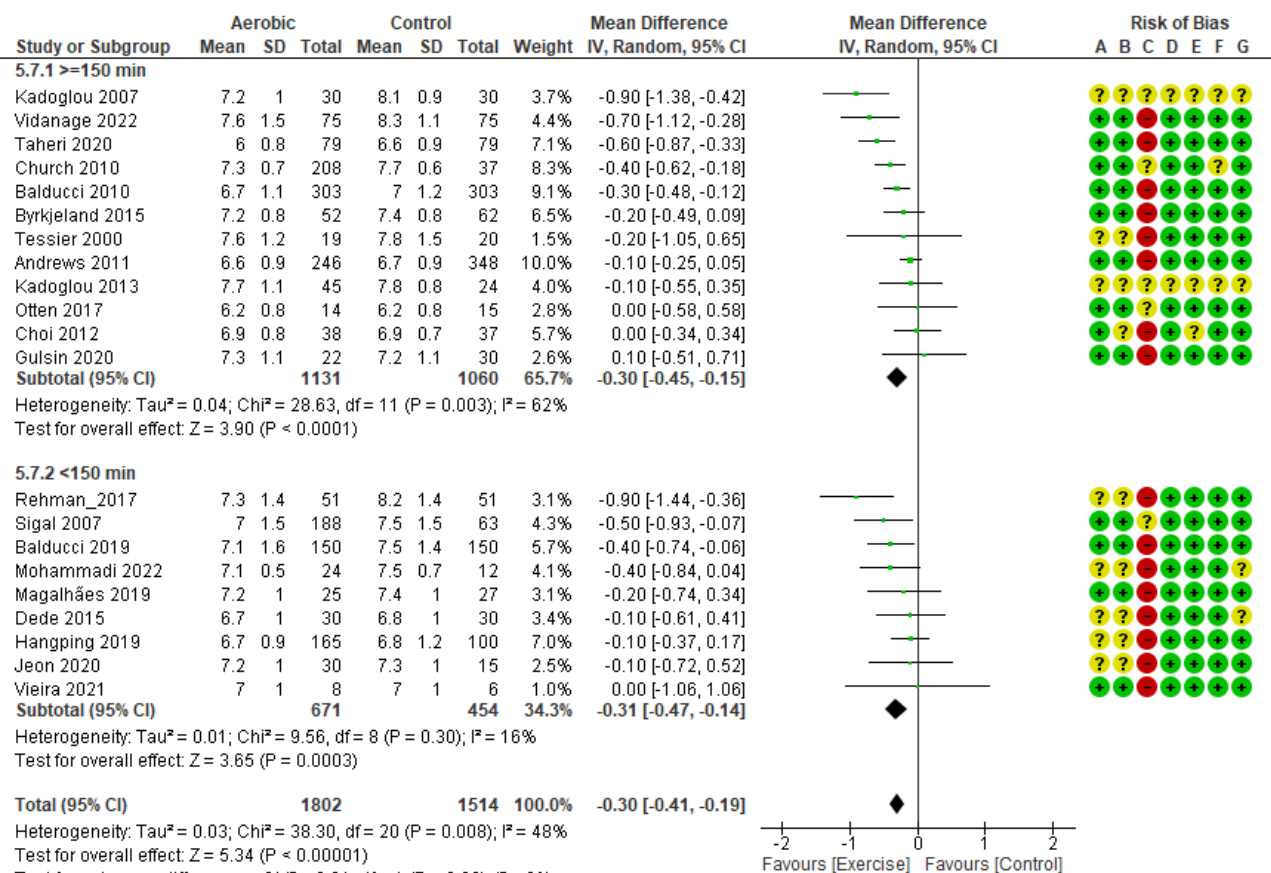
Embase: #1,507

('type 2 diabetes'/exp OR 'type 2 diabetes' OR (type AND 2 AND ('diabetes'/exp OR diabetes))) AND ('exercise'/exp OR exercise OR aerobic OR 'resistance'/exp OR resistance OR combined) AND 'randomized controlled trial'/deAND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Cochrane Library: #2,105

Trials matching type 2 diabetes and (exercise or aerobic or resistance or combined) in Title Abstract Keyword - in Trials (Word variations have been searched); source: ICTRP

Figura 1 – Effetti dell'esercizio fisico aerobico di durata maggiore o minore di 150 minuti a settimana, rispetto a nessun intervento, sulla HbA1c misurata alla fine del trial



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

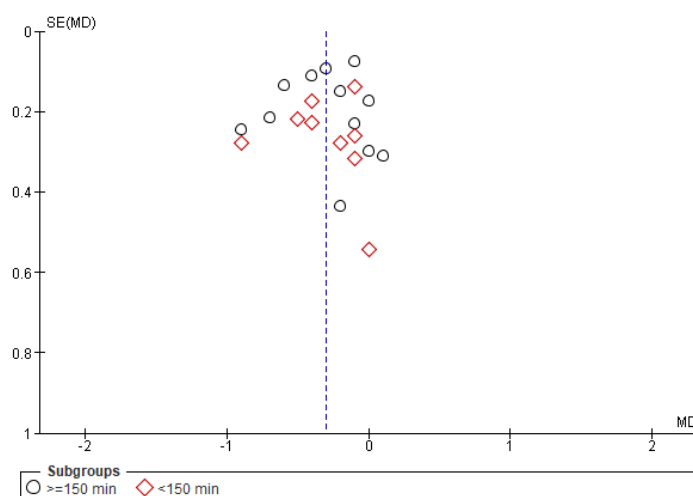


Figura 2 – Effetti dell'esercizio fisico aerobico di durata maggiore o minore di 150 minuti a settimana, rispetto a nessun intervento, sulla massa grassa (%) misurata alla fine del trial

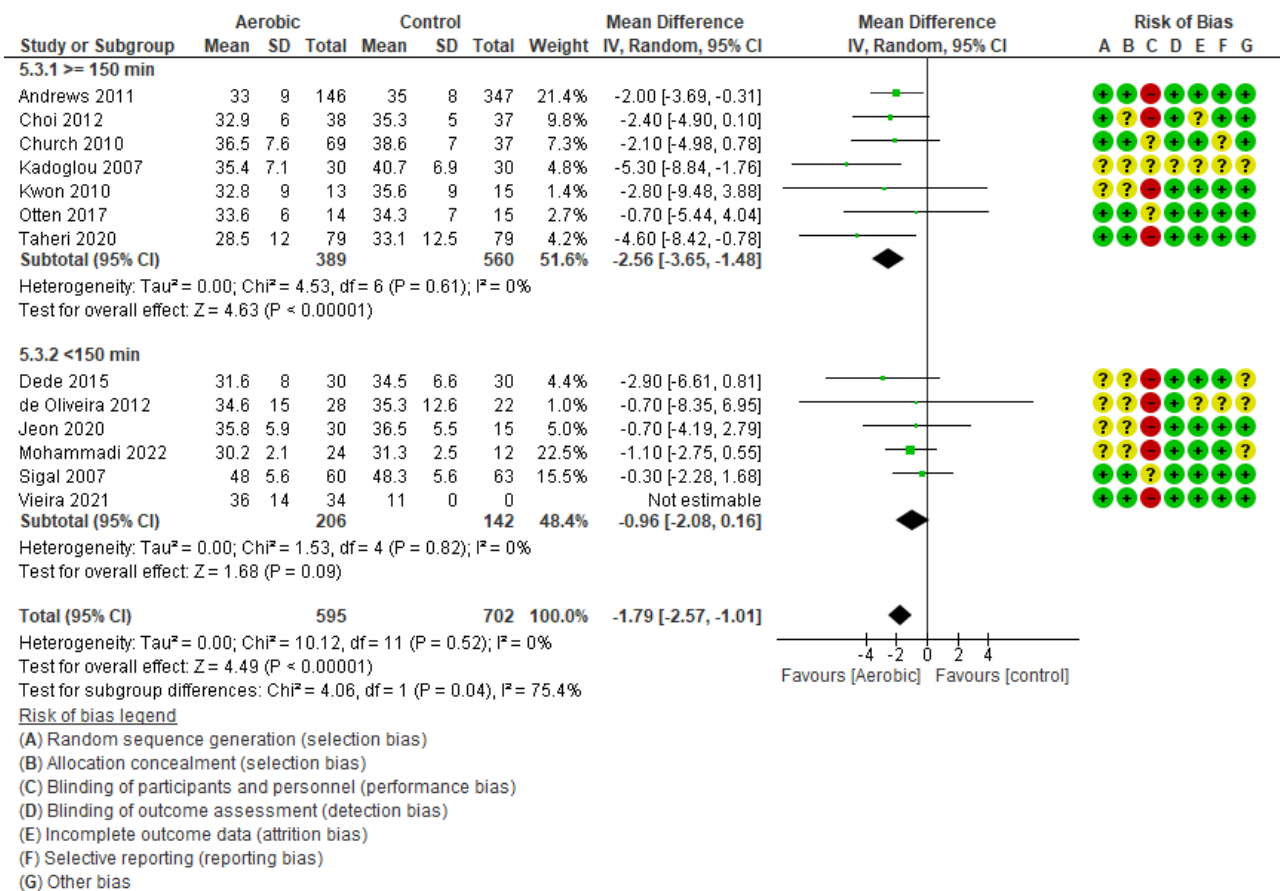
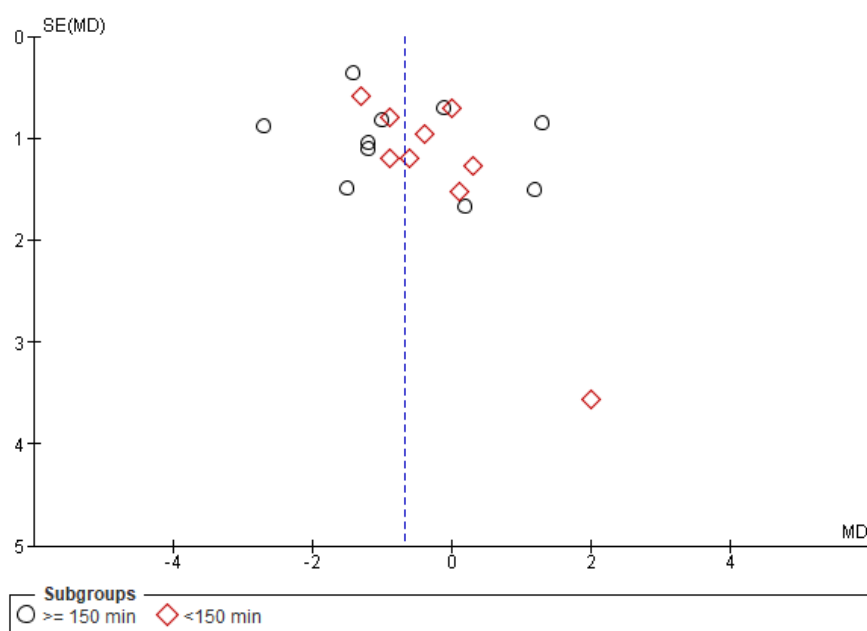
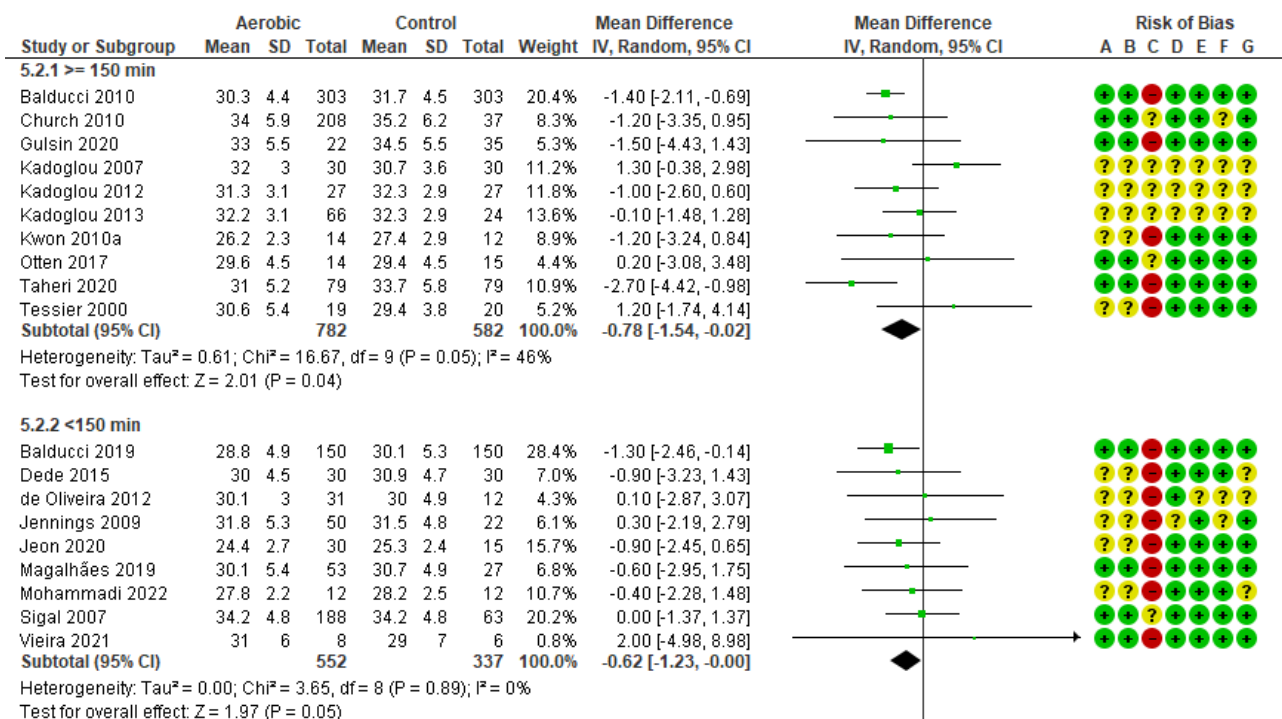


Figura 3 – Effetti dell'esercizio fisico aerobico di durata maggiore o minore di 150 minuti a settimana, rispetto a nessun intervento, sull'indice di massa corporea (Kg/m^2) misurata alla fine del trial



Grado di evidenza (GRADE)

Valutazione delle evidenze							Sintesi dei risultati		
Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
								Trattamento	Controllo

HbA1c (%) per gli studi di durata < 150 min/ settimana

1125 (9 RCT)	molto serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSO	-0.30 [-0.47;-0.14]	L'HbA1c media a fine studio era: 7.5%	MD 0.31 inferiore (0.47 inferiore a 0.14 inferiore)
-----------------	-----------------------------	-------------------	----------------	--------------------	---------	---------------------	-------------------------------	--	--

HbA1c (%) per gli studi di durata ≥ 150 min/ settimana

2191 (12 RCT)	molto serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSO	-0.30 [-0.45;-0.15]	L'HbA1c media a fine studio era: 7.6%	MD 0.3 inferiore (0.45 inferiore a 0.15 inferiore)
------------------	-----------------------------	-------------------	----------------	--------------------	---------	---------------------	-------------------------------	--	---

Massa grassa (%) per gli studi di durata < 150 min/ settimana

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

Valutazione delle evidenze							Sintesi dei risultati		
348 (6 RCT)	molto serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSO	-1.20 [-2.70;0.29]	La massa grassa media a fine studio era: 39.1%	MD 0.96 inferiore (2.08 inferiore a 0.16 maggiore

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

Massa grassa (%) per gli studi di durata ≥ 150 min/ settimana

921 (6 RCT)	molto serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSO	-2.56 [-3.65; -1.48]	La massa grassa media a fine studio era: 35.5%	MD 2.56 inferiore (3.66 inferiore a 1.46 inferiore)
----------------	--------------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------------	--------------------------------	--	--

Indice di massa corporea (Kg/m²) per gli studi di durata < 150 min/ settimana

1364 (10 RCT)	molto serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSO	-0.78 [-1.54; 0.02]	L'IMC medio a fine studio era: 34.2 Kg/m ²	MD 0.78 inferiore (1.54 inferiore a 0.02 inferiore)
------------------	--------------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------------	-------------------------------	---	--

Indice di massa corporea (Kg/m²) per gli studi di durata ≥ 150 min/settimana

889 (9 RCT)	molto serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSO	-0.62 [-1.23; 0.0]	La massa grassa media a fine studio era: 30.4 Kg/m ²	MD 0.62 inferiore (1.23 inferiore a 0)
----------------	--------------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------------	------------------------------	---	---

a. la randomizzazione e l'allocatione non sono adeguatamente descritte o riportate in alcuni studi; la maggior parte degli studi hanno un disegno open-label; b. Le casistiche arruolate nei trial sono solitamente esigue.

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 ^{12,13}. L'identificazione della migliore tipologia di attività fisica da raccomandare al paziente con diabete di tipo per ottenere il migliore effetto terapeutico è un quesito rilevante dal punto di vista clinico. Infatti, diverse modalità di esercizio fisico potrebbero avere effetti glico-metabolici differenti tra loro¹.	

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccolo	Riduzione di HbA1c: -0.1% a favore dell'esercizio fisico combinato (aerobio/resistenza), ma non significativa	

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 ¹⁴ 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	Vedi il paragrafo del grado di evidenza.	

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 ¹⁻³ .	

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	Piccolo e non 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 ⁶ .	

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	Vedi sopra.	

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.

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☒	Piccoli ☐	Moderati ☐	Grandi ☐		Variabili ☐	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☐	Trascurabili ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☒	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Possibilm. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☒	Non rilevante ☐			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☒	Probab. a favore ☐	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Risorse necessarie	Elevate ☐	Moderate ☐	Trascurabili ☒	Moderato risparmio ☐	Ampio risparmio ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Evidenza su risorse	Molto bassa ☒	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☒	Probab. a favore ☐	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐

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

Equità	Ridotta ☐	Probab. ridotta ☐	Probab. nessun impatto ☒	Probab. aumentata ☐	Aumentata ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Accettabilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐
Fattibilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione debole a favore dell'intervento, con qualità delle prove bassa.

Non vi sono sufficienti evidenze per suggerire la prescrizione di esercizio fisico combinato (aerobio e di resistenza), rispetto al solo esercizio fisico aerobio, nella terapia del diabete di tipo 2.

Motivazione della raccomandazione

La preferenza per programmi di esercizio fisico combinato (aerobio/resistenza) basato sull'evidenza di una maggiore riduzione dei livelli di HbA1c osservata nei trial disponibili in letteratura, non è supportata dai dati disponibili. Le risorse economiche necessarie sono trascurabili.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Alcune sottopopolazioni di pazienti, quali anziani e soggetti con scompenso cardiaco, potrebbero giovare di raccomandazioni differenti da quella espressa.

Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi dell'esercizio fisico, attraverso programmi di educazione continua dedicati alla terapia non farmacologica del diabete di tipo 2, senza dare indicazioni sulla tipologia di esercizio fisico. Il miglioramento della disponibilità di strutture pubbliche dedicate all'esercizio fisico faciliterebbe l'implementazione di questa raccomandazione. L'inserimento nella cartella clinica di informazioni sulle raccomandazioni all'esercizio fisico ed alla tipologia scelta dal clinico per il paziente nel corso delle visite potrebbe essere utilizzato come indicatore di qualità dell'assistenza da parte del medico di medicina generale e dello specialista diabetologo, quale mezzo per motivare la comunità medica a raccomandare l'esercizio fisico alle persone con diabete.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza alle linee guida per quanto riguarda raccomandazioni su interventi non farmacologici sono problematici. L'inserimento in cartella clinica di informazioni riguardanti le raccomandazioni sul tipo di attività fisica e la durata da utilizzare come indicatori di qualità di cura erogata da medici di famiglia e specialisti diabetologi potrebbe essere utile al fine di valutare l'applicazione della presente raccomandazione.

Priorità di ricerca

L'esecuzione di trial clinici di buona qualità che confrontino programmi di esercizio fisico combinato con altri solo aerobici potrebbe permettere di stilare raccomandazioni con forza e qualità maggiori.

EVIDENZE A SUPPORTO

Trial clinici randomizzati, della durata di almeno 12 settimane, di confronto tra esercizio fisico aerobico e nessuna indicazione strutturata a fare esercizio fisico in pazienti con diabete di tipo 2. I dati derivano da una meta-analisi pubblicata ed aggiornata al 01/06/2022.

Stringa di ricerca

Pubmed: # 5,548

("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]) AND ("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR "exercises"[All Fields] OR "exercise therapy"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "exercise therapy"[All Fields] OR "exercise s"[All Fields] OR "exercised"[All Fields] OR "exerciser"[All Fields] OR "exercisers"[All Fields] OR "exercising"[All Fields] OR ("aerobic"[All Fields] OR "aerobically"[All Fields] OR "bacteria, aerobic"[MeSH Terms] OR ("bacteria"[All Fields] AND "aerobic"[All Fields]) OR "aerobic bacteria"[All Fields] OR "aerobe"[All Fields] OR "aerobes"[All Fields] OR "exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR "aerobics"[All Fields]) OR ("resist"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistances"[All Fields] OR "resistant"[All Fields] OR "resistants"[All Fields] OR "resisted"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistances"[All Fields] OR "resistent"[All Fields] OR "resistibility"[All Fields] OR "resisting"[All Fields] OR "resistive"[All Fields] OR "resistively"[All Fields] OR "resistivities"[All Fields] OR "resistivity"[All Fields] OR "resists"[All Fields]) OR ("combinable"[All Fields] OR "combinated"[All Fields] OR "combination"[All Fields] OR "combinational"[All Fields] OR "combinations"[All Fields] OR "combinative"[All Fields] OR "combine"[All Fields] OR "combined"[All Fields] OR "combines"[All Fields] OR "combining"[All Fields]))

Translations

type 2 diabetes: "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]

exercise: "exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR "exercises"[All Fields] OR "exercise therapy"[MeSH Terms] OR ("exercise"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "exercise therapy"[All Fields] OR "exercise's"[All Fields] OR "exercised"[All Fields] OR "exerciser"[All Fields] OR "exercisers"[All Fields] OR "exercising"[All Fields]

aerobic: "aerobic"[All Fields] OR "aerobically"[All Fields] OR "bacteria, aerobic"[MeSH Terms] OR ("bacteria"[All Fields] AND "aerobic"[All Fields]) OR "aerobic bacteria"[All Fields] OR "aerobe"[All Fields] OR "aerobes"[All Fields] OR "exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR "aerobics"[All Fields]

resistance: "resist"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistances"[All Fields] OR "resistant"[All Fields] OR "resistants"[All Fields] OR "resisted"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistances"[All Fields] OR "resistent"[All Fields] OR "resistibility"[All Fields] OR "resisting"[All Fields] OR "resistive"[All Fields] OR "resistively"[All Fields] OR "resistivities"[All Fields] OR "resistivity"[All Fields] OR "resists"[All Fields]

combined: "combinable"[All Fields] OR "combinated"[All Fields] OR "combination"[All Fields] OR "combinational"[All Fields] OR "combinations"[All Fields] OR "combinative"[All Fields] OR "combine"[All Fields] OR "combined"[All Fields] OR "combines"[All Fields] OR "combining"[All Fields]

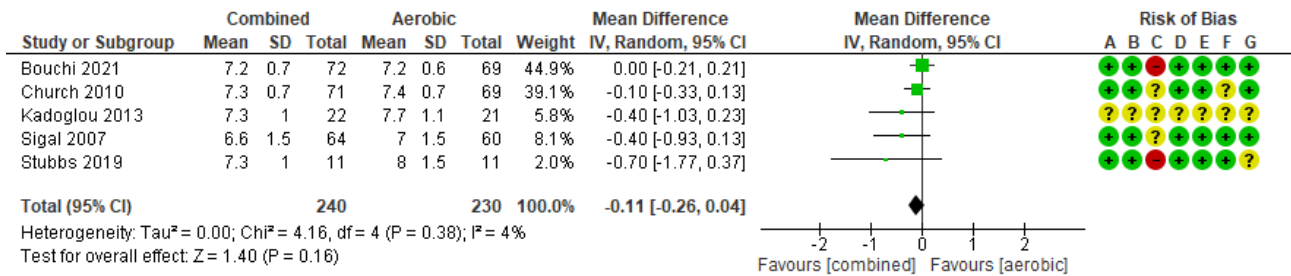
Embase: #1,507

('type 2 diabetes'/exp OR 'type 2 diabetes' OR (type AND 2 AND ('diabetes'/exp OR diabetes))) AND ('exercise'/exp OR exercise OR aerobic OR 'resistance'/exp OR resistance OR combined) AND 'randomized controlled trial'/deAND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Cochrane Library: #2,105

Trials matching type 2 diabetes and (exercise or aerobic or resistance or combined) in Title Abstract Keyword - in Trials (Word variations have been searched); source: ICTRP

Figura 1 – Effetti dell’esercizio fisico combinato aerobio/resistenza nei confronti dell’esercizio fisico aerobio sulla HbA1c misurata alla fine del trial



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Grado di evidenza (GRADE)

Valutazione delle evidenze							Sintesi dei risultati		
Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
								Trattamento	Controllo

HbA1c (%)

470 (5 RCT)	Molto grave ^a	non grave	non grave	grave ^b	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSO	-0.11 [-0.26, 0.04]	L'HbA1c media a fine studio era 7.2 %	DM 0.11 % meno (da 0.26 meno a 0.4 più)
----------------	-----------------------------	-----------	-----------	--------------------	---------	---------------------	-------------------------------	---	---

a. la randomizzazione e l'allocazione non sono adeguatamente descritte o riportate in alcuni studi; la maggior parte degli studi hanno un disegno open-label; b. Le casistiche arruolate nei trial sono solitamente esigue.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. NICE. Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. 2015 [cited 2018 Apr 4]. p. 1–57. . Updated Last accessed 04 December 2020. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-1837338615493>.
2. 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*. Jan 2009;32(1):193-203. doi:10.2337/dc08-9025
3. 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*. Oct 30 2020;30(11):1882-1898. doi:10.1016/j.numecd.2020.08.021
4. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. Jan 2021;44(Suppl 1):S111-s124. doi:10.2337/dc21-S009
5. 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*. Sep 18 2007;147(6):357-69. doi:10.7326/0003-4819-147-6-200709180-00005
6. Coyle D, Coyle K, Kenny GP, et al. Cost-effectiveness of exercise programs in type 2 diabetes. *Int J Technol Assess Health Care*. Jul 2012;28(3):228-34. doi:10.1017/S0266462312000256
7. 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*. Apr 16 2017;7(4):e013763. doi:10.1136/bmjopen-2016-013763
8. Mannucci E, Bonifazi A, Monami M. Comparison between different types of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and network metanalysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. Jun 30 2021;31(7):1985-1992. doi:10.1016/j.numecd.2021.02.030
9. Gavin C, Sigal RJ, Cousins M, et al. Resistance exercise but not aerobic exercise lowers remnant-like lipoprotein particle cholesterol in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Atherosclerosis*. Dec 2010;213(2):552-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.08.071
10. 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*. Dec 2010;33(12):e147-67. doi:10.2337/dc10-9990
11. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. Nov 2016;39(11):2065-2079. doi:10.2337/dc16-1728
12. 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*. Jan 15 2014;11:2. doi:10.1186/1479-5868-11-2
13. Hou L, Ge L, Li Y, et al. Physical activity recommendations for patients with type 2 diabetes: a cross-sectional survey. *Acta diabetologica*. Jul 2020;57(7):765-777. doi:10.1007/s00592-020-01480-1
14. Mannucci E, Bonifazi A, Monami M. Comparison between different types of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and network metanalysis of randomized CONTROLLED trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2021/03/20/2021;doi:<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.02.030>

4. TERAPIA EDUCAZIONALE

4.1. TERAPIA EDUCAZIONALE STRUTTURATA

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

Quesito:

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

Critici: HbA1c (8)

Ipoglicemia (7)

Aderenza a breve e medio termine (7)

Qualità della vita (7)

Non critici: Indice di massa corporea (6)

Popolazione Persone con diabete di tipo 2

Intervento Terapia educativa strutturata

Confronto Consigli educazionali non strutturati

Outcome critici HbA1c, Ipoglicemia, Aderenza a breve/medio termine, Qualità della vita

Setting Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema

Il problema è una priorità?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Le raccomandazioni educazionali sono una parte molto importante della pratica clinica e della gestione del paziente con diabete di tipo 2. L'impiego di programmi strutturati di intervento 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 corporeo¹⁻³.	

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderati	Miglioramento di: HbA1c (-0.41%) 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.	

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		
<i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
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 ⁴⁻⁷ . 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		
<i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Piccolo, ma significativo, miglioramento di HbA1c e qualità della vita. Nessun effetto collaterale riportato.	
Risorse necessarie		
<i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
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 educativi strutturati ⁴⁻⁶ .	Le strutture diabetologiche solitamente hanno accesso alle risorse necessarie ad attuare una terapia educativa

strutturata (ovvero: dietisti, medici,
infermieri, ecc.).

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☐	Piccoli ☐	Moderati ☒	Grandi ☐		Variabili ☐	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☐	Trascurabili ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☒	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☒	Probab. non rilevante ☐	Non rilevante ☐			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☒	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Risorse necessarie	Elevate ☐	Moderate ☐	Trascurabili ☒	Moderato risparmio ☐	Ampio risparmio ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Evidenza su risorse	Molto bassa ☐	Bassa ☐	Moderata ☒	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☒	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐

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

Equità	Ridotta ☐	Probab. ridotta ☐	Probab. nessun impatto ☐	Probab. aumentata ☐	Aumentata ☐	Variabile ☒	Non so ☐
Accettabilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐
Fattibilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione debole a favore dell'intervento, con qualità delle prove molto bassa.

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

Motivazione della raccomandazione

Ci sono pochi trial, di scarsa qualità e con numero esiguo di pazienti che mostrano piccoli, ma significativi, miglioramenti del controllo glicemico, peso corporeo e qualità della vita con la terapia educativa strutturata, rispetto ai soli consigli educazionali.

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

Le risorse economiche necessarie per l'implementazione di questa raccomandazione sono trascurabili.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

I dati disponibili nei soggetti molto anziani sono molto limitati; inoltre, in questa categoria di pazienti non è noto se l'intervento proposto sia o meno efficace. Pazienti con disturbi psichici o decadimento cognitivo potrebbero giovare maggiormente delle prescrizioni educazionali tradizionali, che sono spesso gestite dai *caregiver*.

Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi di un intervento educativo strutturato. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici (eventi di Educazione Continua in Medicina). L'inclusione dell'educazione sanitaria come indicatore di qualità delle cure erogate potrebbe facilitare l'implementazione di questa raccomandazione.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa linea guida, in quanto intervento non farmacologico, sono problematici.

Priorità di ricerca

Sono necessari trial di buona qualità sulla terapia educativa strutturata in modo da aumentare la forza di questa raccomandazione. Inoltre, sono necessari studi su sottopopolazioni speciali (es. insulino-trattati, pazienti di nuova diagnosi, ecc.) che impieghino programmi educazionali dedicati e specifici.

EVIDENZE A SUPPORTO

Le evidenze a supporto della presente raccomandazione derivano, per quanto riguarda gli effetti metabolici e sul rischio ipoglicemico, da una recente meta-analisi di trial clinici che è stata aggiornata, senza trovare, utilizzando la stessa stringa di ricerca, nuovi studi che modificassero i risultati⁸. Per i risultati su qualità della vita e aderenza al trattamento sono stati utilizzati i risultati di un'altra metanalisi che è stata aggiornata senza trovare ulteriori dati⁹.

Grado di evidenza (GRADE)

Valutazione delle evidenze							Sintesi dei risultati		
Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
								Trattamento	Controllo

HbA1c (%)

1,898 (12 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕○○ BASSO	-0.41 [-0.69;-0.13]	-	DM 0.41% meno (da 0.69 meno a 0.13 meno)
-------------------	--------------------	--------------------	-------------------	-------------------	---------	---------------	-------------------------------	---	---

Qualità della vita (scala PAID)

753 (5 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^c	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSO	- 1.82 [-3.43;-0.21]	-	MD 1.82 meno (da 3.43 meno a 0.21 meno)
----------------	--------------------	--------------------	-------------------	--------------------	---------	------------------------	--------------------------------	---	--

Aderenza all'intervento (RR)

14,154 (81 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕○○ BASSO	1.11 [0.82;1.49]	-	RR 11 più (da 18 meno a 49 più)
--------------------	--------------------	--------------------	-------------------	-------------------	---------	---------------	---------------------	---	------------------------------------

Ipoglicemia (RR)

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

Valutazione delle evidenze							Sintesi dei risultati		
1,898 (12 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕○○ BASSO	-	-	-

a. la randomizzazione e l'allocazione non sono adeguatamente descritte o riportate in alcuni studi; la maggior parte degli studi hanno un disegno open-label; b. Le casistiche arruolate nei trial sono solitamente esigue; c. Il Funnel plot mostra asimmetria; d. Presenza di eterogeneità.

Evidenze farmaco economiche

La ricerca degli studi di farmacoeconomia è stata effettuata considerando la stringa di ricerca presentata di seguito; la selezione degli studi è stata effettuata considerando l'orizzonte temporale dell'analisi e la popolazione target. La ricerca è stata aggiornata senza trovare ulteriori dati al 30/06/2022.

Stringa di ricerca:

Search: (economic or cost or cost-effectiveness) and type 2 diabetes and "education" Filters: in the last 10 years.
((("economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[MeSH Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields] OR ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) OR ("cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields])) AND ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]) AND "education"[All Fields]) AND ((meta-analysis[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2010:2021[pdat]))

Translations

economic: "economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields]

cost: "economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]

cost-effectiveness: "cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]

type 2 diabetes: "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]

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

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
Schechte 2012 ¹⁰	Stati Uniti, <i>Dollari USA</i>	Intervento educativo telefonico <i>vs standard of care,</i> trial randomizzato	Costo-efficacia, 1 anno	Costo aggiuntivo US\$180.61	Intervento: HbA1C -0.36%	US\$490.6 per riduzione 1% HbA1c; US\$2617.4 per persona che raggiunge HbA1c<7%.	L'intervento è costo-efficace, con modesti aumenti dei costi
Hendrie 2014 ¹¹	Australia, <i>Dollari AU</i> <i>2011</i>	Intervento educativo vs SoC	Costo-efficacia	Costo aggiuntivo AU\$356	Giorni con iperglicemia sintomatica -1.26, Giorni con ipoglicemia sintomatica -0.60	AU\$39 per giorno di ipo/iperglicemia sintomatica evitato	L'intervento potrebbe migliorare il controllo del diabete in maniera costo-efficace
Brown 2012 ¹²	Stati Uniti, <i>Dollari USA</i>	Programma di auto- gestione della malattia vs SoC	Costo-utilità (lifetime)	Costo annuo intervento US\$866 Costi diretti totali: SOC \$49,474 intervento \$61,234	14.36 QALYs con SoC 14.65 QALYs con intervento	ICUR \$39,563/QALY	L'intervento è costo-efficace per la riduzione delle complicanze croniche
Gillespie 2012 ¹³	Irlanda, <i>Euro</i>	Programma di auto- gestione della malattia vs SoC	Costo-utilità (lifetime)	Costo dell'intervento €246 per paziente; risparmi lifetime con l'intervento €623.4 per paziente	+ 0.09 QALY (6.76 vs 6.67)	L'intervento è superiore	L'intervento è più efficace e meno costoso della cura di routine.
Gordon 2014 ¹⁴	Australia, <i>Dollari AU</i> <i>2011</i>	Programma educativo telefonico	Costo-utilità (5 anni)	L'intervento reduce i costi diretti di AU\$683 (AU\$ 17,152 vs £17,835)	QALY +0.004 (3.381 vs 3.377)	L'intervento è superiore	L'intervento è più efficace e meno costoso della cura di routine.

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

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
Tao 2015 ¹⁵	Regno Unito, <i>sterline</i> 2009/10	Programma educativo vs SoC (Trial ADDITION-UK)	Costo-utilità (30 anni)	Costo a 30 anni: +£1,745	QALY +0.0465	ICUR £37 500/QALY	Il programma non è costo-efficace nei pazienti con diabete diagnosticato tramite screening.

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?

Critici: HbA1c (8)

Aderenza a breve e medio termine (7)

Qualità della vita (7)

Non critici: Indice di massa corporea (6)

Ipoglicemia (6)

Popolazione Persone con diabete di tipo 2

Intervento Terapia 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) minori perdite di giorni lavorativi per i pazienti che ancora lavorano; c) maggior possibilità di coinvolgimento dei <i>caregiver</i> ; d) 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 ^{16,17} .	

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	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
----------	----------	---------------------------

Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA1c e la qualità della vita sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ⁴⁻⁶	
---------------	--	--

Bilancio degli effetti

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
----------	----------	---------------------------

Probabilmente a favore dell'intervento	Possibile, miglioramento della qualità della vita.	Pochi trial riportano dati sulla qualità della vita ^{16,18-20} .
--	--	---

Risorse necessarie

Quale è l'ammontare dei costi previsti?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
----------	----------	---------------------------

Moderato risparmio	Possibili minori costi.	Risultati variabili a seconda del tipo di intervento studiato.
--------------------	-------------------------	--

Grado di evidenza sulle risorse necessarie

Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
----------	----------	---------------------------

Molto bassa	Ci sono pochi studi di scarsa qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	Risultati variabili a seconda del tipo di intervento studiato.
-------------	--	--

Costo-efficacia

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
----------	----------	---------------------------

Probab. a favore dell'intervento	L'intervento potrebbe essere costo-efficace.	
----------------------------------	--	--

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		
<i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente no	Nessuno studio sull'argomento.	
Fattibilità		
<i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Nessuna risorsa aggiuntiva richiesta.	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☒	Piccoli ☐	Moderati ☐	Grandi ☐		Variabili ☐	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☐	Trascurabili ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☒	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☐	Non rilevante ☒			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☒	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Risorse necessarie	Elevate ☐	Moderate ☐	Trascurabili ☐	Moderato risparmio ☒	Ampio risparmio ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Evidenza su risorse	Molto bassa ☒	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☒	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐

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

Equità	Ridotta ☐	Probab. ridotta ☐	Probab. nessun impatto ☒	Probab. aumentata ☐	Aumentata ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Accettabilità	No ☐	Probab. no ☒	Probab. si ☐	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐
Fattibilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione debole a favore dell'intervento, con qualità delle prove molto bassa.

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

Motivazione della raccomandazione

Esistono pochi studi di bassa qualità e con pochi pazienti inclusi, che hanno mostrato piccoli, ma significativi, effetti benefici sulla qualità della vita. Inoltre, la terapia di gruppo potrebbe generare minori costi di quella individuale.

La mancanza di effetti significativi sulla HbA1c, la bassa qualità delle prove e la presenza di problemi metodologici degli studi inclusi limitano la forza della presente raccomandazione.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

È possibile che i programmi di gruppo siano più vantaggiosi per i pazienti più anziani, con maggior durata di malattia, con HbA1c più bassa e non insulino-trattati

Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi di una terapia educativa di gruppo nei pazienti con diabete di tipo 2. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa linea guida potrebbero essere fatti consultando dati amministrativi sulla tipologia di prestazione erogata dai centri diabetologici.

Priorità di ricerca

Sono necessari trial di buona qualità di confronto tra terapia educativa di gruppo e individuale per incrementare la forza di questa raccomandazione.

EVIDENZE A SUPPORTO

Per i metodi ed i risultati con la quale è stata effettuata la ricerca delle evidenze si rimanda alla relativa pubblicazione²¹ che è stata aggiornata al 30/06/2022 senza trovare ulteriori studi.

Stringa di ricerca:

("patient education handout"[Publication Type] OR "patient education as topic"[MeSH Terms] OR "patient education"[All Fields] OR ("self care"[MeSH Terms] OR ("self"[All Fields] AND "care"[All Fields]) OR "self care"[All Fields]) OR ("behaviour therapy"[All Fields] OR "behavior therapy"[MeSH Terms] OR ("behavior"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "behavior therapy"[All Fields]) OR ("group processes"[MeSH Terms] OR ("group"[All Fields] AND "processes"[All Fields]) OR "group processes"[All Fields]) OR "psychotherapie"[All Fields] OR "psychotherapy"[MeSH Terms] OR "psychotherapy"[All Fields] OR "psychotherapies"[All Fields] OR "psychotherapy s"[All Fields]) OR ("self help groups"[MeSH Terms] OR ("self help"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "self help groups"[All Fields] OR ("self"[All Fields] AND "help"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "self help groups"[All Fields]) OR ("patient education handout"[Publication Type] OR "patient education as topic"[MeSH Terms] OR "patient education"[All Fields]) OR ("self care"[MeSH Terms] OR ("self"[All Fields] AND "care"[All Fields]) OR "self care"[All Fields]) OR ("self management"[MeSH Terms] OR "self management"[All Fields] OR ("self"[All Fields] AND "management"[All Fields]) OR "self management"[All Fields]) OR ("behaviour therapy"[All Fields] OR "behavior therapy"[MeSH Terms] OR ("behavior"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "behavior therapy"[All Fields]) AND "Diabetes Mellitus Type 2"[All Fields]) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2020:2022[pdat]))

Translations

Patient Education: "patient education handout"[Publication Type] OR "patient education as topic"[MeSH Terms] OR "patient education"[All Fields]

Self Care: "self care"[MeSH Terms] OR ("self"[All Fields] AND "care"[All Fields]) OR "self care"[All Fields]

Behavior Therapy: "behaviour therapy"[All Fields] OR "behavior therapy"[MeSH Terms] OR ("behavior"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "behavior therapy"[All Fields]

Group Processes: "group processes"[MeSH Terms] OR ("group"[All Fields] AND "processes"[All Fields]) OR "group processes"[All Fields]

Psychotherapy: "psychotherapie"[All Fields] OR "psychotherapy"[MeSH Terms] OR "psychotherapy"[All Fields] OR "psychotherapies"[All Fields] OR "psychotherapy's"[All Fields]

Self-Help Groups: "self-help groups"[MeSH Terms] OR ("self-help"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "self-help groups"[All Fields] OR ("self"[All Fields] AND "help"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "self help groups"[All Fields]

Patient education: "patient education handout"[Publication Type] OR "patient education as topic"[MeSH Terms] OR "patient education"[All Fields]

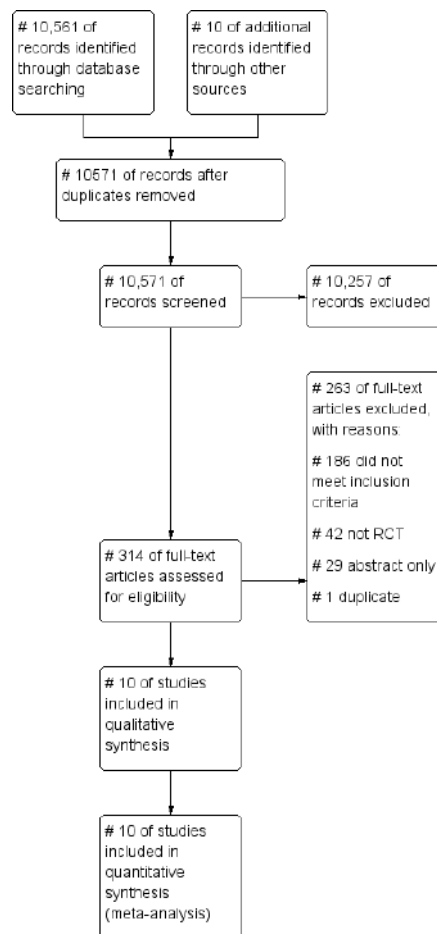
Self care: "self care"[MeSH Terms] OR ("self"[All Fields] AND "care"[All Fields]) OR "self care"[All Fields]

Self management: "self-management"[MeSH Terms] OR "self-management"[All Fields] OR ("self"[All Fields] AND "management"[All Fields]) OR "self management"[All Fields]

Behavior therapy: "behaviour therapy"[All Fields] OR "behavior therapy"[MeSH Terms] OR ("behavior"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "behavior therapy"[All Fields]

PICO 4.2

Should group-based educational therapy be preferable in comparison with individual therapy for diabetes control in patients with type 2 diabetes?



Ref. Mannucci E, Giaccari A, Gallo M, Bonifazi A, Belén ÁDP, Masini ML, Trento M, Monami M. Self-management in patients with type 2 diabetes: Group-based versus individual education. A systematic review with meta-analysis of randomized trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022 Feb;32(2):330-336. doi: 10.1016/j.numecd.2021.10.005. Epub 2021 Oct 14. PMID: 34893413.

Grado di evidenza (GRADE)									
Valutazione delle evidenze							Sintesi dei risultati		
Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
								Trattamento	Controllo
HbA1c (%)									
1,522 (9 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕○○ BASSO	-0.10 [-0.39;0.20]	-	DM 0.10% meno (da 0.20 più a 0.39 meno)
Aderenza al trattamento (persi al follow-up)									
742 (6 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^c	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSO	1.25 [0.72; 2.19]	107 per 1.000	RR 23 più per 1000 (da 28 meno a 101 più)
Qualità della vita									
1,041 (6 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^c	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSO	-	-	-

a. la randomizzazione e l'allocazione non sono adeguatamente descritte o riportate in alcuni studi; la maggior parte degli studi hanno un disegno open-label; b. Le casistiche arruolate nei trial sono solitamente esigue; c. Il Funnel plot mostra asimmetria; d. Presenza di eterogeneità.

Evidenze farmaco economiche

La ricerca degli studi di farmacoeconomia è stata effettuata considerando la stringa di ricerca presentata di seguito; la selezione degli studi è stata effettuata considerando l'orizzonte temporale dell'analisi e la popolazione target. La ricerca è stata aggiornata senza trovare ulteriori dati al 30/06/2022.

Stringa di ricerca:

*Search: (economic or cost or cost-effectiveness) and type 2 diabetes and "education" Filters: in the last 10 years.
(("economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[MeSH Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields] OR "economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) OR ("cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields])) AND ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]) AND "education"[All Fields]) AND ((meta-analysis[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2010:2021[pdat]))*

Translations

economic: "economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields]

cost: "economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]

cost-effectiveness: "cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]

type 2 diabetes: "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]

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

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
Gillet 2010 ²²	Regno Unito, <i>Sterline 2008</i>	Intervento educativo strutturato vs SoC, trial randomizzato	Costo-utilità, (lifetime)	Costo programma £203 nel trial, £76 nella vita reale. Costi diretti: controllo £15 826, intervento £15 836 (+£10)	QALY +0.0392	ICUR £5,387/QALY nel trial, £2,092/QALY nella vita reale	L'intervento è costo-efficace
Prezio 2014 ²³	Messico, <i>Dollari USA</i>	Programma educativo vs SoC (Community Diabetes Education trial)	Costo-utilità, (20 anni)	Costo del programma US\$ 0.68 al giorno	L'intervento reduce HbA1c, incidenza di ulcere al piede e amputazioni	ICUR US\$ 355/QALY	L'intervento è costo-efficace
Mash 2015 ²⁴	Sud Africa, <i>Dollari USA</i>	Programma educativo di gruppo vs SoC	Costo-utilità, (lifetime)	Risparmi/costi tra -398 US\$ e +125 US\$	QALY tra +0.0044 e +0.0673	ICUR: US\$ 1,862/QALY	L'intervento, sebbene efficace soltanto sulla pressione arteriosa, risulta costo-efficace in Sud Africa
Molsted 2012 ²⁵	Danimarca, <i>Corone danesi</i>	Programma per l'autogestione della malattia cronica vs SoC	Analisi costo-conseguenza (12 mesi)	Costo del programma DKK3,640 Risparmi determinati dal programma a 12 mesi DKK423	HbA1c migliora da 7.3% a 6.9% e il peso si riduce da 90.9kg a 87.1kg	-	L'intervento, implementabile in assistenza primaria, migliora il controllo glicemico ed altri parametri metabolici

Bibliografia essenziale

1. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, et al. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. *Ann Intern Med.* Sep 20 2005;143(6):427-38. doi:10.7326/0003-4819-143-6-200509200-00007
2. Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, Brown A, Pichert JW, Elasy TA. Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression. *Patient Educ Couns.* Jan 2004;52(1):97-105. doi:10.1016/s0738-3991(03)00016-8
3. Glazier RH, Bajcar J, Kennie NR, Willson K. A systematic review of interventions to improve diabetes care in socially disadvantaged populations. *Diabetes Care.* Jul 2006;29(7):1675-88. doi:10.2337/dc05-1942
4. NICE. Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. 2015 [cited 2018 Apr 4]. p. 1–57. . Updated Last accessed 04 December 2020. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-1837338615493>.
5. https://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018_protetto2.pdf. Last accessed on April, 11st 2021;
6. 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.* Jan 2009;32(1):193-203. doi:10.2337/dc08-9025
7. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* Jan 2021;44(Suppl 1):S111-s124. doi:10.2337/dc21-S009
8. Azmiardi A, Murti B, Febrinasari RP, Tamtomo DG. The effect of peer support in diabetes self-management education on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health.* 2021;43:e2021090. doi:10.4178/epih.e2021090
9. Pillay J, Armstrong MJ, Butalia S, et al. Behavioral Programs for Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med.* Dec 1 2015;163(11):848-60. doi:10.7326/m15-1400
10. Schechter CB, Cohen HW, Shmukler C, Walker EA. Intervention costs and cost-effectiveness of a successful telephonic intervention to promote diabetes control. *Diabetes Care.* Nov 2012;35(11):2156-60. doi:10.2337/dc12-0048
11. Hendrie D, Miller TR, Woodman RJ, Hoti K, Hughes J. Cost-effectiveness of reducing glycaemic episodes through community pharmacy management of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Prim Prev.* Dec 2014;35(6):439-49. doi:10.1007/s10935-014-0368-x
12. Brown HS, 3rd, Wilson KJ, Pagan JA, et al. Cost-effectiveness analysis of a community health worker intervention for low-income Hispanic adults with diabetes. *Prev Chronic Dis.* 2012;9:E140. doi:10.5888/pcd9.120074
13. Gillespie P, O'Shea E, Paul G, O'Dowd T, Smith SM. Cost effectiveness of peer support for type 2 diabetes. *Int J Technol Assess Health Care.* Jan 2012;28(1):3-11. doi:10.1017/S0266462311000663
14. Gordon LG, Bird D, Oldenburg B, Friedman RH, Russell AW, Scuffham PA. A cost-effectiveness analysis of a telephone-linked care intervention for individuals with Type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice.* Apr 2014;104(1):103-11. doi:10.1016/j.diabres.2013.12.032
15. Tao L, Wilson EC, Wareham NJ, et al. Cost-effectiveness of intensive multifactorial treatment compared with routine care for individuals with screen-detected Type 2 diabetes: analysis of the ADDITION-UK cluster-randomized controlled trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* Jul 2015;32(7):907-19. doi:10.1111/dme.12711

16. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. Apr 18 2005;(2):Cd003417. doi:10.1002/14651858.CD003417.pub2
17. 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*. Jul 23 2012;12:213. doi:10.1186/1472-6963-12-213
18. Singer J, Levy S, Shimon I. Group versus Individual Care in Patients with Long-Standing Type 1 and Type 2 Diabetes: A One-Year Prospective Noninferiority Study in a Tertiary Diabetes Clinic. *J Diabetes Res*. 2018;2018:1807246. doi:10.1155/2018/1807246
19. Sperl-Hillen J, Beaton S, Fernandes O, et al. Comparative effectiveness of patient education methods for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. Dec 12 2011;171(22):2001-10. doi:10.1001/archinternmed.2011.507
20. van Puffelen AL, Rijken M, Heijmans M, Nijpels G, Schellevis FG. Effectiveness of a self-management support program for type 2 diabetes patients in the first years of illness: Results from a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218242. doi:10.1371/journal.pone.0218242
21. Mannucci E, Bonifazi A, Monami M. Comparison between different types of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and network metanalysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. Jun 30 2021;31(7):1985-1992. doi:10.1016/j.numecd.2021.02.030
22. Gillett M, Dallosso HM, Dixon S, et al. Delivering the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cost effectiveness analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. Aug 20 2010;341:c4093. doi:10.1136/bmj.c4093
23. Prezio EA, Pagan JA, Shuval K, Culica D. The Community Diabetes Education (CoDE) program: cost-effectiveness and health outcomes. *Am J Prev Med*. Dec 2014;47(6):771-9. doi:10.1016/j.amepre.2014.08.016
24. Mash R, Kroukamp R, Gaziano T, Levitt N. Cost-effectiveness of a diabetes group education program delivered by health promoters with a guiding style in underserved communities in Cape Town, South Africa. *Patient Educ Couns*. May 2015;98(5):622-6. doi:10.1016/j.pec.2015.01.005
25. Molsted S, Tribler J, Poulsen PB, Snorgaard O. The effects and costs of a group-based education programme for self-management of patients with Type 2 diabetes. A community-based study. *Health Educ Res*. Oct 2012;27(5):804-13. doi:10.1093/her/cyr053

5. TERAPIA FARMACOLOGICA

5.1. TERAPIE PER IL DIABETE IN ASSENZA DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI, SCOMPENSO CARDIACO O INSUFFICIENZA RENALE

Pazienti con diabete mellito di tipo 2 senza malattie cardiovascolari, scompenso cardiaco o insufficienza renale 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 o insufficienza renale (definita da un filtrato glomerulare stimato inferiore a 60 ml/min)?

Critici: Ipoglicemie severe (9)

HbA1c a lungo-medio/termine (8)

Mortalità (8)

Qualità della vita (8)

Complicanze macrovascolari (7)

Indice massa corporea (7)

Non critici: Funzione renale (6)

Albuminuria (6)

Ospedalizzazione per scompenso cardiaco (4)

Effetti gastrointestinali (4)

HbA1c a breve termine (3)

Infezioni genito-urinarie (3)

Effetti sulla chetosi (2)

Popolazione Persone con diabete di tipo 2

Intervento Farmaci per il diabete

Confronto Farmaci per il diabete

Outcome critici Ipoglicemie severe; HbA1c a lungo/medio termine; Mortalità; Complicanze macrovascolari (MACE).

Setting 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 scelta¹⁻⁴, anche se altre preferiscono altri farmaci nella maggior parte dei pazienti⁵. Analogamente, anche le raccomandazioni sui farmaci di seconda scelta sono estremamente eterogenee¹⁻⁴. 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	<i>Per tutti gli outcome sono menzionati solo i risultati statisticamente significativi</i> Effetti sulla HbA1c delle diverse classi di farmaci in confronti diretti⁶: <i>HbA1c a 52 settimane rispetto a metformina:</i> GLP-1 RA: -0.2% Acarbosio: +0.4% <i>HbA1c a 104 settimane rispetto a metformina:</i> Sulfoniluree: +0.5% Insulina: +0.5% SGLT-2i: +0,4%	MACE: nessun trial con endpoint cardiovascolare per gli inibitori delle alfa glucosidasi. 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%)⁷. 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

Effetti delle diverse classi di farmaci su:

cardiaco derivano prevalentemente da trial in prevenzione secondaria.

MACE:

Metformina: -40%⁷;

GLP-1 RA: -11%⁸;

SGLT-2i: -10%.

Pioglitazone: -15%⁹

Insulino secretagoghi: +19%¹⁰

Mortalità da tutte le cause:

GLP-1 RA: -12%⁸;

SGLT-2i: -15%;

Sulfoniluree: +12%¹⁰. Sebbene l'aumento di mortalità non sia significativo in nessun trial preso singolarmente, esso risulta significativo combinando i trial in una metanalisi.

Qualità della vita:

GLP-1 RA determina un miglioramento della vita significativo rispetto ai DPP-4i e insulina

Effetti sfavorevoli

Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabili	<i>Ipoglicemia severa rispetto a metformina:</i> Sulfoniluree: OR: 2.7 ¹⁰ .	Metformina: effetti gastro-intestinali; rari casi di acidosi lattica Acarbosio: effetti gastro-intestinali. Sulfoniluree: aumento di peso; ipoglicemie. Pioglitazone: ritenzione di liquidi; aumento di peso; scompenso cardiaco; fratture ossee. DPP-4i: pancreatite (sospetto); pemfigoide (rari). GLP-1 RA: effetti gastro-intestinali; colelitiasi; pancreatiti. SGLT-2i: infezioni genito-urinarie; cheto-acidosi (rara). Insulina: ipoglicemia; aumento di peso (significativa rispetto a metformina) ¹⁰ .

Grado di evidenza		
Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderata	Alta per gli effetti sui MACE escluso per l'insulina (moderata); 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 ¹⁻⁴ .	
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, pioglitazone, GLP1 RA e inibitori della SGLT2 rispetto alle altre classi di farmaci, mentre è sfavorevole per le sulfoniluree.	
Risorse necessarie		
Quale è l'ammontare dei costi previsti?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Trascurabili per metformina, pioglitazone, sulfoniluree ed acarbosio. Elevati per GLP-1 RA e insulina. Moderati per le altre classi ¹¹	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 ¹⁻⁴ .	

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 sulfoniluree seppur ancora prescritte sono negli ultimi anni significativamente in calo ^{12,13} .	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☐	Piccoli ☐	Moderati ☐	Grandi ☐		Variabili ☒	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☐	Trascurabili ☐		Variabili ☒	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☐	Bassa ☐	Moderata ☒	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☐	Non rilevante ☒			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☐	A favore ☐	Variabile ☒	Non so ☐
Risorse necessarie	Elevate ☐	Moderate ☐	Trascurabili ☐	Moderato risparmio ☐	Ampio risparmio ☐	Variabile ☒	Non so ☐
Evidenza su risorse	Molto bassa ☐	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☒			Nessuno studio ☐
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☐	A favore ☐	Variabile ☒	Non so ☐

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

Equità	Ridotta ☐	Probab. ridotta ☐	Probab. no impatto ☒	Probab. aumentata ☐	Aumentata ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Accettabilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐
Fattibilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte a favore dell'intervento, con qualità delle prove moderata.

Si raccomanda l'uso di metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressi eventi cardiovascolari e con $eGFR \geq 60$ ml/min. SGLT-2i, GLP-1 RA sono raccomandati come farmaci di seconda scelta. DPP-4i, acarbosio, pioglitazone ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di terza scelta. Le sulfoniluree e la repaglinide non sono raccomandate per la terapia del diabete di tipo 2.

Motivazione della raccomandazione

Molti studi clinici randomizzati sostengono l'uso di metformina, SGLT-2i o GLP-1 RA come farmaci preferenziali nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2, per la loro efficacia nella riduzione della HbA1c, il basso rischio di ipoglicemia e la riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori e della mortalità. Inoltre, GLP-1 RA e SGLT-2i hanno effetti favorevoli sul peso corporeo. Anche il pioglitazone si associa ad una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, accompagnata però da un aumentato rischio di scompenso cardiaco. Gli insulino-secretagoghi (sulfoniluree e repaglinide) hanno minore efficacia a lungo termine, con rischio di ipoglicemia severa, eventi cardiovascolari maggiori e mortalità maggiori delle altre classi e pertanto non dovrebbero essere più considerati nel trattamento del paziente con diabete di tipo 2.

La qualità delle evidenze è moderata.

Gli studi di farmacoeconomia, numerosi e di buona qualità, mostrano che la metformina ha costi di acquisizione inferiori rispetto ad altre classi di farmaci che hanno effetti clinicamente simili.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Questa raccomandazione offre più di una opzione possibile nella scelta del farmaco di seconda o terza scelta. La scelta tra queste opzioni dipende dalle caratteristiche del paziente, quali l'età, la presenza di insufficienza renale, altre comorbidità o complicanze diabetiche, peso corporeo, durata del diabete, grado di iperglicemia, ecc.

Considerazioni sull'implementazione

Gli insulino-secretagoghi non devono più essere aggiunti ad una terapia esistente e devono essere progressivamente deprescritti o sostituiti con altri farmaci indipendentemente dal controllo glicemico.

La comunità medica dovrebbe essere messa a conoscenza dei contenuti di questa raccomandazione (mediante programmi di educazione continua in medicina) in modo da uniformare la terapia del diabete di tipo 2 in linea con le attuali evidenze scientifiche.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa linea guida possono essere fatti mediante la consultazione di database già esistenti^{12,13}.

Priorità di ricerca

Nessuna.

5.2. TERAPIE PER IL DIABETE CON INSUFFICIENZA RENALE E SENZA MALATTIE CARDIOVASCOLARI

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

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 e con insufficienza renale (definita da un filtrato glomerulare stimato inferiore a 60 ml/min)?

Critici: Ipoglicemia (9),

Funzione renale (9),

Albuminuria (7),

HbA1c a medio/lungo termine (7),

Qualità della vita (7),

Eventi cardiovascolari maggiori (7)

Non critici: Indice di massa corporea (5),

Ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (4),

HbA1c a breve termine (3),

Infezioni genitourinarie (3),

Chetosi (2)

Popolazione Persone con diabete di tipo 2

Intervento Farmaci per il diabete

Confronto Farmaci per il diabete

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

Setting Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema

Il problema è una priorità?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	Alcune linee guida propongono algoritmi differenti per il trattamento farmacologico del diabete di tipo 2 in presenza di insufficienza renale ¹⁴ . Essendo il rischio assoluto di eventi cardiovascolari, di morte per tutte le cause e di eventi renali maggiori in questi pazienti particolarmente elevato, la riduzione del rischio cardio-renale con alcune classi di farmaci risulta particolarmente importante ^{7,15-17} .	

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabili	Effetti sulla HbA1c delle diverse classi di farmaci in confronti diretti⁶ (sono menzionati solo i risultati statisticamente significativi): <i>Non ci sono evidenze dirette sugli effetti dei vari farmaci in popolazioni diabetiche con filtrato <60 ml/min. Le evidenze sono indirette sulla base dei risultati di una NMA effettuata su popolazioni diabetiche senza suddivisioni per filtrato glomerulare, che potrebbero essere diversi da quelli rilevabili nei pazienti con insufficienza renale, almeno per alcune classi di farmaci (ad esempio, SGLT2 inibitori).</i> <i>HbA1c a 52 settimane rispetto a metformina:</i> GLP-1 RA: -0.2% Acarbosio: +0.4% <i>HbA1c a 104 settimane rispetto a metformina:</i> Sulfoniluree: +0.5% Insulina: +0.5% SGLT-2i: +0,4% Effetti delle diverse classi di farmaci in pazienti con eGFR <60 ml/min: MACE:	MACE e eventi renali avversi: nessun trial con endpoint cardiovascolare per inibitori delle alfa glucosidasi. Per le seguenti classi di farmaci non esistono dati in pazienti con eGFR <60 ml/min per nessuno degli endpoint critici: Metformina; pioglitazone; Insulino secretagoghi; inibitori delle alfa glucosidasi; insulina. Per i DPP-4i non ci sono dati su MACE e morte da tutte le cause ed un unico trial¹⁸ su endpoint renali avversi che non mostra differenze significative tra la popolazione con filtrato < e quella con filtrato > 60 ml/min. Per i GLP-1RA non ci sono dati sulla mortalità da tutte le cause. Per tutte le classi dove mancano i dati suddivisi per filtrato

GLP-1 RA e SGLT-2i: nessuna differenza tra la sottopolazione con filtrato < 60 ml/min e quella > 60 ml/min

Mortalità da tutte le cause:

SGLT-2i: -14%;

Eventi renali avversi compositi:

GLP-1RA e SGLT-2i: nessuna differenza tra la sottopolazione con filtrato < 60 ml/min e quella > 60 ml/min

Qualità della vita:

Nessun dato su popolazioni con filtrato glomerulare < 60 ml/min.

glomerulare ci si riferisce ai dati ottenuti nella popolazione diabetica generale:

Effetti delle diverse classi di farmaci su (sono menzionati solo i risultati statisticamente significativi):

MACE:

Metformina: -40%⁷;

Pioglitazone: -15%

Insulino secretagoghi: +19%

Mortalità da tutte le cause:

GLP-1 RA: -12%⁸;

Sulfoniluree: +12%¹⁰.

Eventi renali avversi compositi

GLP-1 RA: -22%;

SGLT-2i: -32%.

Raddoppio della creatininemia:

SGLT-2i: -42%.

Eventi renali avversi compositi, raddoppio della creatininemia e progressione dell'albuminuria:

Nessun dato per metformina, insulino secretagoghi ed insulina.

Per gli inibitori delle alfa glucosidasi e pioglitazone: nessun dato sulla funzione renale e sugli eventi avversi renali.

Effetti sfavorevoli

Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabili	Nessun dato suddiviso per filtrato glomerulare.	Metformina: effetti gastro-intestinali; rari casi di acidosi lattica Acarbosio: effetti gastro-intestinali. Sulfoniluree: 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; coelitiasi; 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
Molto bassa	Molto bassa per HbA1c, ipoglicemia severa, qualità della vita per tutte le classi. Alta per gli effetti sui MACE, morte e outcome renali di SGLT-2i e GLP-1RA. Molto bassa per tutte le altre molecole in quanto si tratta di evidenze indirette.	

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 microvascolari e macrovascolari e mortalità sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ¹⁻³	

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 gli SGLT2 inibitori rispetto alle altre classi, per gli effetti nefroprotettivi specifici. Metformina e GLP1 RA e hanno effetti più favorevoli rispetto alle altre classi di farmaci, con esclusione degli SGLT2 inibitori. Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli è invece negativo per gli insulino-secretagoghi.	

Risorse necessarie

Quale è l'ammontare dei costi previsti?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Trascurabili per metformina, pioglitazone, sulfoniluree ed acarbosio. Elevati per GLP-1 RA e insulina. Moderati per le altre classi ¹¹	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 insufficienza renale ¹⁻⁴ .	

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 si	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 sulfoniluree seppur ancora prescritte sono negli ultimi anni significativamente in calo ^{12,13} .	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☐	Piccoli ☐	Moderati ☐	Grandi ☐		Variabili ☒	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☐	Trascurabili ☐		Variabili ☒	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☒	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☐	Non rilevante ☒			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☐	A favore ☐	Variabile ☒	Non so ☐
Risorse necessarie	Elevate ☐	Moderate ☐	Trascurabili ☐	Moderato risparmio ☐	Ampio risparmio ☐	Variabile ☒	Non so ☐
Evidenza su risorse	Molto bassa ☐	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☒			Nessuno studio ☐
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☐	A favore ☐	Variabile ☒	Non so ☐

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

Equità	Ridotta ☐	Probab. ridotta ☐	Probab. no impatto ☒	Probab. aumentata ☐	Aumentata ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Accettabilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐
Fattibilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione debole a favore dell'intervento, con qualità delle prove molto bassa.

Si suggerisce l'uso di metformina o SGLT2 inibitori come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 con eGFR<60 ml/min e senza pregressi eventi cardiovascolari o scompenso cardiaco; Gli agonisti GLP-1 RA sono raccomandati come farmaci di seconda scelta. Pioglitazone, DPP-4i, acarbosio ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di terza scelta. Sulfoniluree e repaglinide non sono raccomandate per la terapia del diabete di tipo 2 associato ad insufficienza renale.

Motivazione della raccomandazione

Vi sono pochi studi clinici randomizzati che abbiano esplorato l'efficacia e la sicurezza dei farmaci per il trattamento del diabete di tipo 2 in pazienti con insufficienza renale. Pertanto la raccomandazione su quali farmaci utilizzare come prima o seconda scelta, deriva unicamente dai dati (indiretti) sugli effetti metabolici, cardio e renoprotettivi e sul rapporto costo-efficacia delle singole molecole, dai quali emerge che gli SGLT-2i hanno un profilo migliore rispetto alle altre molecole. L'insieme degli effetti cardiovascolari e metabolici pone la metformina e gli agonisti GLP1 come farmaci di seconda scelta. Il rapporto benefici/rischi è invece sfavorevole per gli insulino-secretagoghi.

La qualità delle evidenze è molto bassa.

Gli studi di farmacoeconomia, numerosi e di buona qualità, mostrano che la metformina ha costi di acquisizione inferiori rispetto ad altre classi di farmaci; inoltre, metformina e SGLT-2i, ed in minor misura gli analoghi recettoriali degli GLP-1, hanno un buon rapporto costo-efficacia.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Questa raccomandazione offre più di una opzione possibile nella scelta del farmaco di prima o seconda scelta. La scelta tra queste opzioni dipende dalle caratteristiche del paziente, quali l'età, altre comorbidità o complicanze diabetiche, peso corporeo, durata del diabete, grado di iperglicemia, ecc.

Considerazioni sull'implementazione

Gli insulino-secretagoghi non devono più essere prescritti vanno progressivamente deprestiti o sostituiti con altri farmaci indipendentemente dal controllo glicemico. La comunità medica dovrebbe essere messa a conoscenza dei contenuti di questa raccomandazione (mediante programmi di educazione continua in medicina) in modo da uniformare la terapia del diabete di tipo 2 in linea con le attuali evidenze scientifiche.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa linea guida possono essere fatti mediante la consultazione di database già esistenti^{12,13}.

Priorità di ricerca

E' necessario raccogliere più informazioni sugli effetti delle varie classi di farmaci su compenso glicemico e incidenza di ipoglicemie nei pazienti con insufficienza renale.

5.3. TERAPIE PER IL DIABETE IN PRESENZA DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI SENZA SCOMPENSO CARDIACO

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

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

Critici: Complicanze macrovascolari (9)

Mortalità (9)

Ospedalizzazione per scompenso cardiaco (8)

Ipoglicemie severe (8)

Qualità della vita (7)

HbA1c a lungo-medio/termine (7)

Non critici: Funzione renale (6)

Indice massa corporea (5)

Albuminuria (4)

Effetti gastrointestinali (3)

HbA1c a breve termine (3)

Infezioni genito-urinarie (3)

Effetti sulla chetosi (3)

Popolazione Persone con diabete di tipo 2

Intervento Farmaci per il diabete

Confronto Farmaci per il diabete

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

Setting 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 in presenza di un pregresso evento cardiovascolare ¹⁻⁴ . 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^{7,15,16}.

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).

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabili	<i>Per tutti gli outcome sono menzionati solo i risultati statisticamente significativi</i>	MACE: nessun trial con endpoint cardiovascolare per acarbiosio

Effetti sulla HbA1c delle diverse classi di farmaci in confronti diretti⁶:

HbA1c a 52 settimane rispetto a metformina:

GLP-1 RA: -0.2%

Acarbiosio: +0.4%

HbA1c a 104 settimane rispetto a metformina:

Sulfoniluree: +0.5%

Insulina: +0.5%

SGLT-2i: +0,4%

Effetti delle diverse classi di farmaci su:

MACE:

Metformina: -40%⁷;

GLP-1 RA: -11%⁸;

SGLT-2i: -32%¹⁹.

Pioglitazone: -15%⁹

Insulino secretagoghi: +19%¹⁰

Ospedalizzazione per scompenso cardiaco:

SGLT-2i: -10%¹⁹.

Pioglitazone: +30%⁹

Mortalità da tutte le cause:

GLP-1 RA: -12%⁸;

SGLT-2i: -15%¹⁹;

Sulfoniluree: +12%¹⁰. Sebbene l'aumento di mortalità non sia significativo in nessun trial preso singolarmente, esso risulta significativo combinando i trial in una metanalisi.

Qualità della vita:

GLP-1 RA determina un miglioramento della vita significativo rispetto ai DPP-4i e insulina

Effetti sfavorevoli

Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabili	<i>Ipoglicemia severa rispetto a metformina:</i> Sulfoniluree: OR: 2.7 ¹⁰ .	Metformina: effetti gastro-intestinali; rari casi di acidosi lattica Acarbosio: effetti gastro-intestinali. Sulfoniluree: 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
Bassa	Alta per gli effetti sui MACE escluso per l'insulina (moderata). Alta per gli effetti sullo scompenso cardiaco (escluso per metformina: bassa, insulino-secretagghi, insulina e GLP-1RA: moderata) Moderata per tutti gli altri <i>outcome</i> critici considerati.	

Valore		
<i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. HbA1c, peso corporeo, ipoglicemia severa, complicanze, macrovascolari e mortalità sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ¹⁻³	
Bilancio degli effetti		
<i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Il bilancio degli effetti è favorevole per la metformina, GLP1 RA e inibitori della SGLT2 rispetto alle altre classi di farmaci, mentre è sfavorevole per le sulfoniluree.	
Risorse necessarie		
<i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Trascurabili per metformina, pioglitazone, sulfoniluree ed acarbosio. Elevati per GLP-1 RA e insulina. Moderati per le altre classi ¹¹	Alcune molecole bioequivalenti potrebbero ridurre i costi per i farmaci più costosi, quali ad esempio insulina e GLP-1 RA.
Grado di evidenza sulle risorse necessarie		
<i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Alta	Ci sono numerosi studi di buona qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	
Costo-efficacia		
<i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Le considerazioni di costo-efficacia variano a seconda dei farmaci impiegati e, nonostante l'ampia disponibilità di studi che hanno valutato coppie o un numero limitato di approcci, mancano tuttavia network meta-analisi sulle implicazioni economiche che permetterebbero di avere informazioni comparative sull'ampia disponibilità di alternative ad oggi presenti sul mercato.	

Equità

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 ¹⁻⁴ .	

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 sulfoniluree seppur ancora prescritte sono negli ultimi anni significativamente in calo ^{12,13} .	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☐	Piccoli ☐	Moderati ☐	Grandi ☐		Variabili ☒	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☐	Trascurabili ☐		Variabili ☒	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☐	Bassa ☒	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☐	Non rilevante ☒			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☐	A favore ☐	Variabile ☒	Non so ☐
Risorse necessarie	Elevate ☐	Moderate ☐	Trascurabili ☐	Moderato risparmio ☐	Ampio risparmio ☐	Variabile ☒	Non so ☐
Evidenza su risorse	Molto bassa ☐	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☒			Nessuno studio ☐
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☐	A favore ☐	Variabile ☒	Non so ☐

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

Equità	Ridotta ☐	Probab. ridotta ☐	Probab. no impatto ☒	Probab. aumentata ☐	Aumentata ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Accettabilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐
Fattibilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte a favore dell'intervento, con qualità delle prove bassa.

Si raccomanda l'uso di metformina, SGLT-2i o GLP-1 RA come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 con pregressi eventi cardiovascolari e senza scompenso cardiaco. Pioglitazone, DPP-4i, acarbosio ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di seconda scelta. Sulfoniluree e repaglinide non sono raccomandati per la terapia del diabete di tipo 2.

Motivazione della raccomandazione

Numerosi studi clinici randomizzati supportano l'uso della metformina, SGLT-2i o GLP-1 RA come farmaci di prima scelta nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2 a causa della loro efficacia in termini di riduzione della HbA1c senza causare ipoglicemia e con effetti benefici sugli eventi cardiovascolari maggiori e mortalità da tutte le cause. In particolare, SGLT-2i hanno anche, rispetto a metformina e GLP-1 RA, effetti favorevoli sui pazienti con scompenso cardiaco. Inoltre, GLP-1 RA e SGLT-2i hanno effetti favorevoli sul peso corporeo. Gli insulino-secretagoghi hanno invece una minore efficacia a lungo termine con rischi ipoglicemici elevati e maggiori tassi di mortalità e pertanto non dovrebbero più essere considerati nel trattamento del paziente di tipo 2.

La qualità delle evidenze è moderata.

Gli studi di farmacoeconomia, numerosi e di buona qualità, mostrano che la metformina ha costi di acquisizione inferiori rispetto ad altre classi di farmaci; inoltre, metformina e SGLT-2i, ed in minor misura gli analoghi recettoriali degli GLP-1, hanno un buon rapporto costo-efficacia.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Questa raccomandazione offre più di una opzione possibile nella scelta del farmaco di prima o seconda scelta. La scelta tra queste opzioni dipende dalle caratteristiche del paziente, quali l'età, la presenza di insufficienza renale, altre comorbidità o complicanze diabetiche, peso corporeo, durata del diabete, grado di iperglicemia, ecc.

Considerazioni sull'implementazione

Le sulfoniluree non dovrebbero essere aggiunte a una terapia esistente e progressivamente deprescritte o sostituite con altri farmaci indipendentemente dal controllo glicemico. La comunità medica dovrebbe essere messa a conoscenza dei contenuti di questa raccomandazione (mediante programmi di educazione continua in medicina) in modo da uniformare la terapia del diabete di tipo 2 in linea con le attuali evidenze scientifiche.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa linea guida possono essere fatti mediante la consultazione di database già esistenti^{12,13}.

Priorità di ricerca

Nessuna.

5.4. TERAPIE PER IL DIABETE IN PRESENZA DI SCOMPENSO CARDIACO

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

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

Critici: Mortalità (9)

Ospedalizzazione per scompenso cardiaco (9)

Qualità della vita (8)

Complicanze macrovascolari (7)

Ipoglicemie severe (7)

HbA1c a lungo-medio/termine (7)

Non critici: Funzione renale (5)

Indice massa corporea (4)

Albuminuria (3)

Effetti gastrointestinali (3)

HbA1c a breve termine (3)

Effetti sulla chetosi (3)

Infezioni genito-urinarie (2)

Popolazione Persone con diabete di tipo 2

Intervento Farmaci per il diabete

Confronto Farmaci per il diabete

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

Setting 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 in presenza di un pregresso evento cardiovascolare¹⁻⁴. 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^{7,15,16}. 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).	

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabili	<i>Per tutti gli outcome sono menzionati solo i risultati statisticamente significativi</i> Effetti sulla HbA1c delle diverse classi di farmaci in confronti diretti⁶: <i>HbA1c a 52 settimane rispetto a metformina:</i> GLP-1 RA: -0.2% Acarbosio: +0.4% <i>HbA1c a 104 settimane rispetto a metformina:</i> Sulfoniluree: +0.5% Insulina: +0.5% SGLT-2i: +0,4% Effetti delle diverse classi di farmaci su: MACE: Metformina: -40%⁷;	MACE: nessun trial con endpoint cardiovascolare per acarbosio Per metformina è stata effettuata un'analisi post-hoc includendo tutti i trial indipendentemente dalla presenza di MACE tra gli endpoint prespecificati che ha confermato la riduzione di eventi cardiovascolari con metformina rispetto a placebo o altri (-43%)⁷.

GLP-1 RA: -11%⁸;

SGLT-2i: -10%.

Pioglitazone: -15%

Insulino secretagoghi: +19%

Ospedalizzazione per scompenso cardiaco

SGLT-2i: -32%

Pioglitazone: +30%

Mortalità da tutte le cause:

GLP-1 RA: -12%⁸;

SGLT-2i: -15%;

Sulfoniluree: +12%¹⁰. Sebbene l'aumento di mortalità non sia significativo in nessun trial preso singolarmente, esso risulta significativo combinando i trial in una metanalisi.

Qualità della vita:

GLP-1 RA determina un miglioramento della vita significativo rispetto ai DPP-4i e insulina

Effetti sfavorevoli

Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabili	<i>Ipoglicemia severa rispetto a metformina:</i> Sulfoniluree: OR: 2.7 ¹⁰ .	Metformina: effetti gastro-intestinali; rari casi di acidosi lattica Acarbosio: effetti gastro-intestinali. Sulfoniluree: 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
Bassa	Alta per gli effetti sui MACE escluso per l'insulina (moderata). Alta per gli effetti sullo scompenso cardiaco (escluso per metformina: bassa, insulino-secretagoghi, insulina e GLP-1RA: moderata) 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 ¹⁻³	

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 sulfoniluree.	

Risorse necessarie
Quale è l'ammontare dei costi previsti?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Trascurabili per metformina, pioglitazone, sulfoniluree ed acarbosio. Elevati per GLP-1 RA e insulina. Moderati per le altre classi ¹¹	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 ¹⁻⁴ .	

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 sulfoniluree seppur ancora prescritte sono negli ultimi anni significativamente in calo ^{12,13} .	

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte a favore dell'intervento, con qualità delle prove bassa.

Si raccomanda l'uso degli inibitori di SGLT-2 come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine di pazienti con diabete di tipo 2 con scompenso cardiaco. Gli analoghi recettoriali di GLP-1 e metformina dovrebbero essere considerati come farmaci di seconda scelta, mentre gli DPP-4i, acarbosio ed insulina come farmaci di terza scelta. Gli insulino-secretagoghi non sono raccomandati per la terapia del diabete di tipo 2 associato a scompenso cardiaco.

Motivazione della raccomandazione

Numerosi studi clinici randomizzati supportano l'uso della metformina, SGLT-2i o GLP-1 RA come farmaci di prima scelta nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2 a causa della loro efficacia in termini di riduzione della HbA1c senza causare ipoglicemia e con effetti benefici sugli eventi cardiovascolari maggiori e mortalità da tutte le cause. In particolare, SGLT-2i hanno anche, rispetto a metformina e GLP-1 RA, effetti favorevoli sui pazienti con scompenso cardiaco. Inoltre, GLP-1 RA e SGLT-2i hanno effetti favorevoli sul peso corporeo. Gli insulino-secretagoghi hanno invece una minore efficacia a lungo termine con rischi ipoglicemici elevati e maggiori tassi di mortalità e pertanto non dovrebbero più essere considerati nel trattamento del paziente di tipo 2.

La qualità delle evidenze è bassa.

Gli studi di farmacoeconomia, numerosi e di buona qualità, mostrano che la metformina ha costi di acquisizione inferiori rispetto ad altre classi di farmaci; inoltre, metformina e SGLT-2i, ed in minor misura gli analoghi recettoriali degli GLP-1, hanno un buon rapporto costo-efficacia.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Questa raccomandazione offre più di una opzione possibile nella scelta del farmaco di seconda o terza scelta. La scelta tra queste opzioni dipende dalle caratteristiche del paziente, quali l'età, la presenza di insufficienza renale, altre comorbidità o complicanze diabetiche, peso corporeo, durata del diabete, grado di iperglicemia, ecc. La metformina può essere prescritta solo a pazienti in classe NYHA<III. Tra gli inibitori della DPP4, saxagliptin dovrebbe essere evitata per il maggiore rischio di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco.

Considerazioni sull'implementazione

Le sulfoniluree non dovrebbero essere aggiunte a una terapia esistente e progressivamente deprescritte o sostituite con altri farmaci indipendentemente dal controllo glicemico.

La comunità medica dovrebbe essere messa a conoscenza dei contenuti di questa raccomandazione (mediante programmi di educazione continua in medicina) in modo da uniformare la terapia del diabete di tipo 2 in linea con le attuali evidenze scientifiche.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa linea guida possono essere fatti mediante la consultazione di database già esistenti^{12,13}.

Priorità di ricerca

Nessuna.

5.4. EVIDENZE A SUPPORTO

I dati su efficacia in termini di HbA1c a medio e lungo termine e peso corporeo per tutte le classi di farmaci per il diabete¹⁰ e quelli sulla sicurezza cardiovascolare (MACE e ospedalizzazione per scompenso cardiaco) e mortalità da tutte le cause per antagonisti recettoriali GLP-1⁸, SGLT-2i²⁰, metformina⁷ e sulfoniluree¹⁰ derivano da alcune recenti metanalisi già pubblicate alle quale si rimanda per informazioni più dettagliate. Per i metodi con la quale è stata effettuata la ricerca delle evidenze per le altre classi di farmaci non menzionate si rimanda alla Appendice.

5.4.1. Evidenze su HbA1c a medio/lungo termine

Stringa di ricerca

I dati derivano da una metanalisi già pubblicata, che è stata aggiornata per la presente edizione delle linee guida con ricerca fino al 01/03/2022 ed alla quale si rimanda per informazioni più dettagliate⁶.

Pubmed: # 4.236

("insulin detemir"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "detemir"[All Fields]) OR "insulin detemir"[All Fields] OR "detemir"[All Fields]) OR ("insulin degludec"[Supplementary Concept] OR "insulin degludec"[All Fields] OR "degludec"[All Fields]) OR ("insulin glargine"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "glargine"[All Fields]) OR "insulin glargine"[All Fields] OR "glargine"[All Fields]) OR ("insulin lispro"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "lispro"[All Fields]) OR "insulin lispro"[All Fields] OR "lispro"[All Fields]) OR glulisine[All Fields] OR aspart[All Fields] OR ("pioglitazone"[MeSH Terms] OR "pioglitazone"[All Fields]) OR ("acarbose"[MeSH Terms] OR "acarbose"[All Fields]) OR ("miglitol"[Supplementary Concept] OR "miglitol"[All Fields]) OR ("glyburide"[MeSH Terms] OR "glyburide"[All Fields] OR "glibenclamide"[All Fields]) OR ("gliclazide"[MeSH Terms] OR "gliclazide"[All Fields]) OR ("glimepiride"[Supplementary Concept] OR "glimepiride"[All Fields]) OR ("glipizide"[MeSH Terms] OR "glipizide"[All Fields]) OR ("chlorpropamide"[MeSH Terms] OR "chlorpropamide"[All Fields]) OR ("repaglinide"[Supplementary Concept] OR "repaglinide"[All Fields]) OR ("nateglinide"[MeSH Terms] OR "nateglinide"[All Fields]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang]) OR ("exenatide"[MeSH Terms] OR "exenatide"[All Fields]) OR ("Liraglutideglutide"[MeSH Terms] OR "Liraglutideglutide"[All Fields]) OR ("lixisenatide"[Supplementary Concept] OR "lixisenatide"[All Fields]) OR ("rGLP-1 protein"[Supplementary Concept] OR "rGLP-1 protein"[All Fields]) OR ("Dulaglutideglutide"[Supplementary Concept] OR "Dulaglutideglutide"[All Fields]) OR ("Semaglutideglutide"[Supplementary Concept] OR "Semaglutideglutide"[All Fields]) OR "Canagliflozingliflozin"[MeSH Terms] OR "Canagliflozingliflozin"[All Fields] OR ("2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3.4.5-triol"[Supplementary Concept] OR "2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3.4.5-triol"[All Fields]) OR "Dapagliflozingliflozin"[All Fields] OR ("Empagliflozingliflozin"[Supplementary Concept] OR "Empagliflozingliflozin"[All Fields]) OR ("5-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-1-hydroxymethyl-6.8-dioxabicyclo(3.2.1)octane-2.3.4-triol"[Supplementary Concept] OR "5-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-1-hydroxymethyl-6.8-dioxabicyclo(3.2.1)octane-2.3.4-triol"[All Fields]) OR "ertugliflozin"[All Fields] OR ("3-(4-(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-ylcarbonylthiazolidine"[Supplementary Concept] OR "3-(4-(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-ylcarbonylthiazolidine"[All Fields]) OR "teneligliptin"[All Fields] OR ("Sitagliptingliptin phosphate"[MeSH Terms] OR "Sitagliptingliptin"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields]) OR "Sitagliptingliptin phosphate"[All Fields] OR "Sitagliptingliptin"[All Fields] OR ("Vildagliptingliptin"[MeSH Terms] OR "Vildagliptingliptin"[All Fields]) OR ("2-(2.5-difluorophenyl)-5-(2-(methylsulfonyl)-2.6-dihydropyrrolo(3.4-c)pyrazol-5(4H)-yl)tetrahydro-2H-pyran-3-amine"[Supplementary Concept] OR "2-(2.5-difluorophenyl)-5-(2-(methylsulfonyl)-2.6-dihydropyrrolo(3.4-c)pyrazol-5(4H)-yl)tetrahydro-2H-pyran-3-amine"[All Fields]) OR "omarigliptin"[All Fields] OR ("Saxagliptingliptin"[Supplementary Concept] OR "Saxagliptingliptin"[All Fields]) OR ("alogliptin"[Supplementary Concept] OR "alogliptin"[All Fields])) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

Embase: #2.247

(detemir OR degludec OR glargine OR lispro OR glulisine OR aspart OR pioglitazone OR acarbose OR miglitol OR miglitol OR glibenclamide OR glyburide OR gliclazide OR glimepiride OR glipizide OR chlorpropamide OR repaglinide OR nateglinide OR exenatide OR Liraglutideglutide OR lixisenatide OR albiglutide OR Dulaglutideglutide OR Canagliflozingliflozin OR Empagliflozingliflozin OR Dapagliflozingliflozin OR ertugliflozin OR Sitagliptingliptin OR Vildagliptingliptin OR Saxagliptingliptin OR alogliptin OR Linagliptingliptin) AND [randomized controlled trial]/lim AND [humans]/lim AND [english]/lim AND [embase]/lim AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Cochrane Library: #3.154

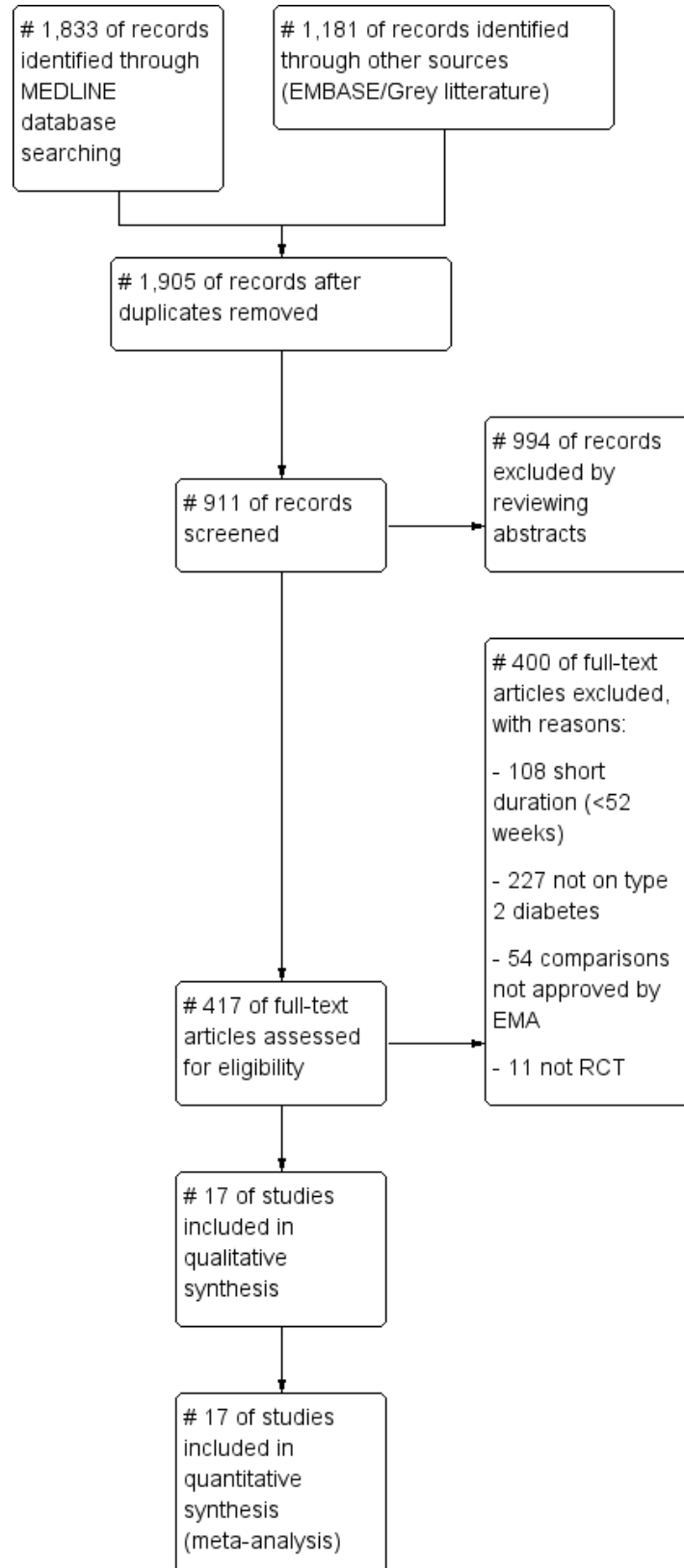
detemir or degludec or glargine or lispro or glulisine or aspart or pioglitazone or acarbose or miglitol or glibenclamide or gliclazide or glimepiride or glipizide or chlorpropamide or repaglinide or nateglinide or exenatide or Liraglutideglutide or lixisenatide or Dulaglutideglutide or Canagliflozingliflozin or Empagliflozingliflozin or Dapagliflozingliflozin or ertugliflozin or Sitagliptingliptin or Vildagliptingliptin or

omargliptin or Saxagliptingliptin or alogliptin or Linagliptingliptin in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched). Trials on EMBASE and CT.gov and Pubmed were excluded.

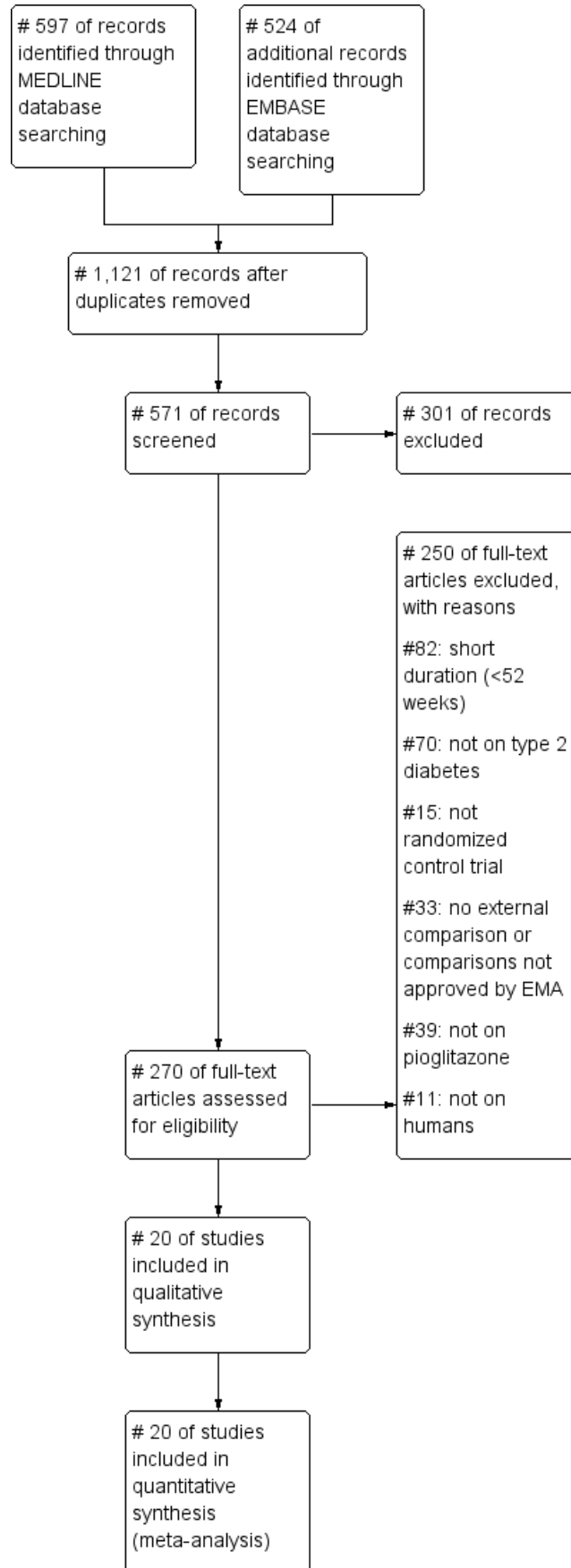
PICO 5

5.1 Glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes and no previous cardiovascular events or chronic renal failure.

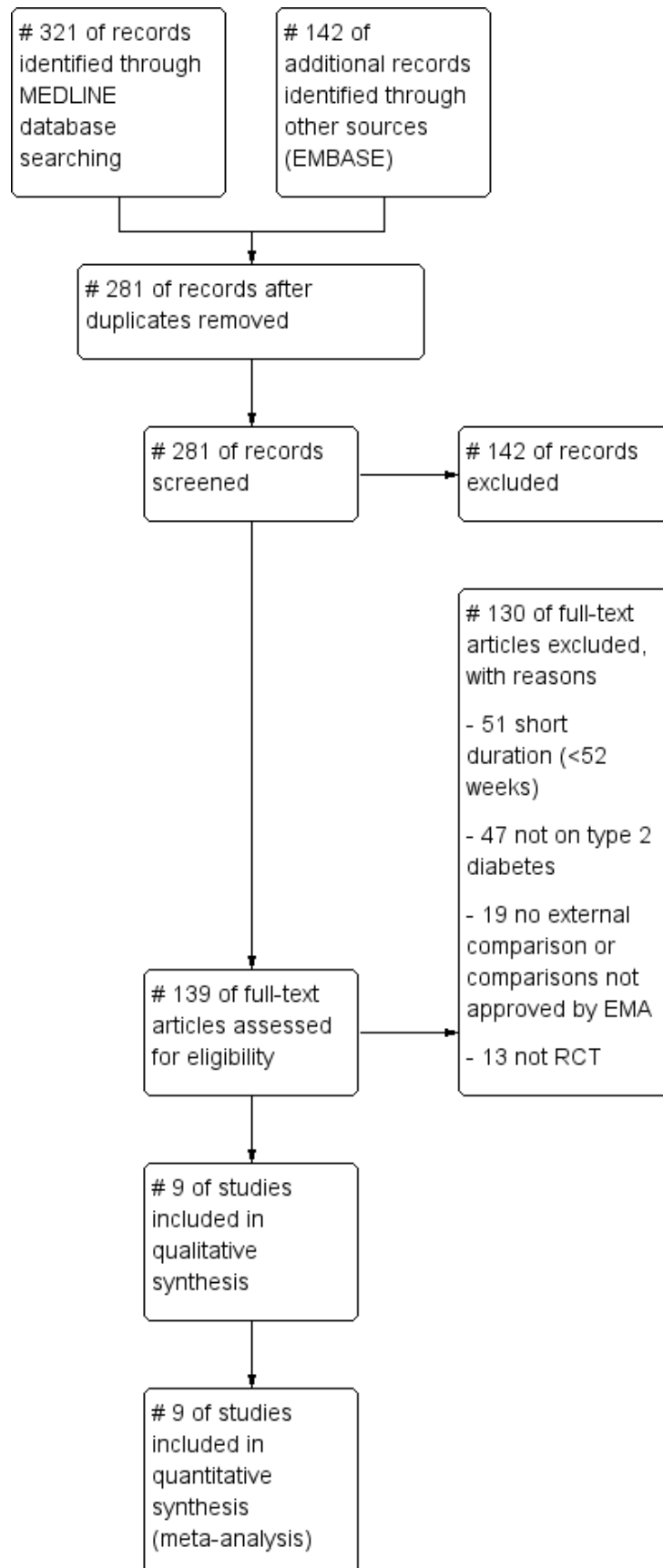
Metformin



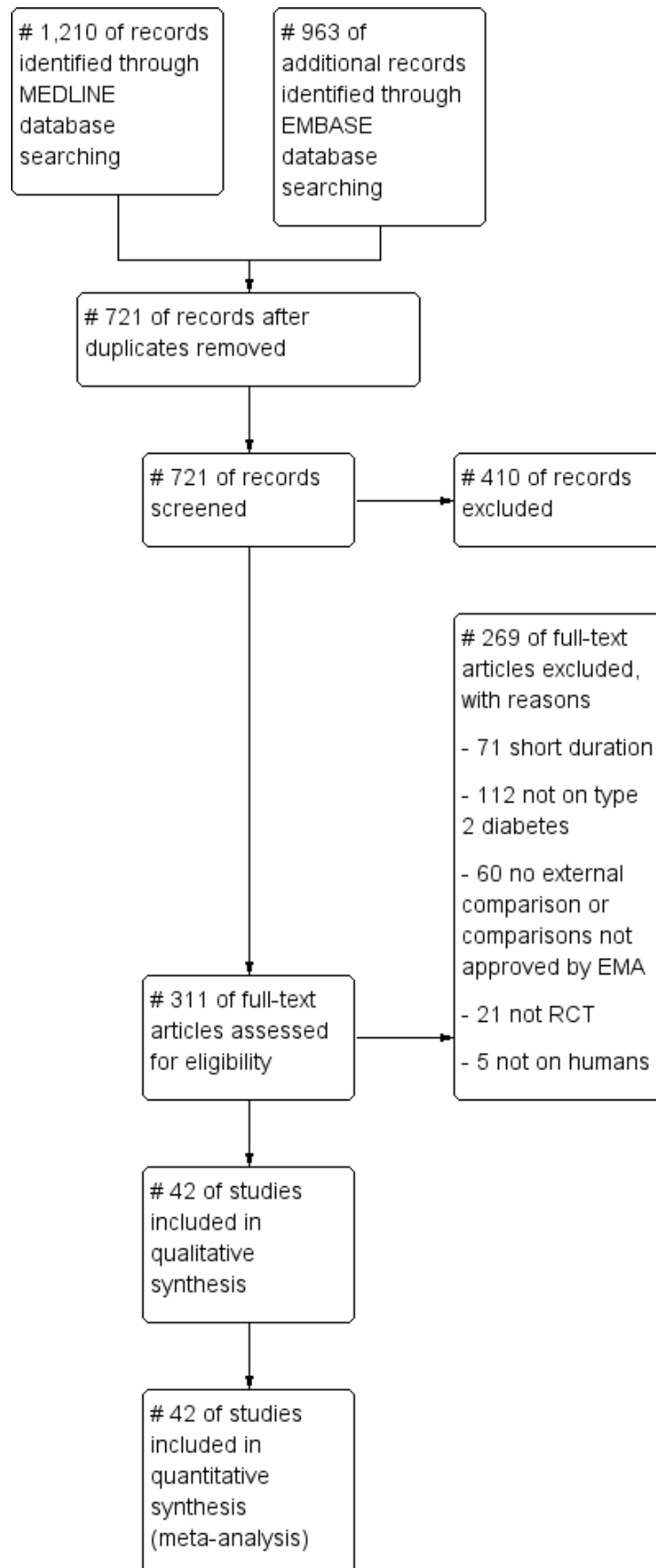
Pioglitazone



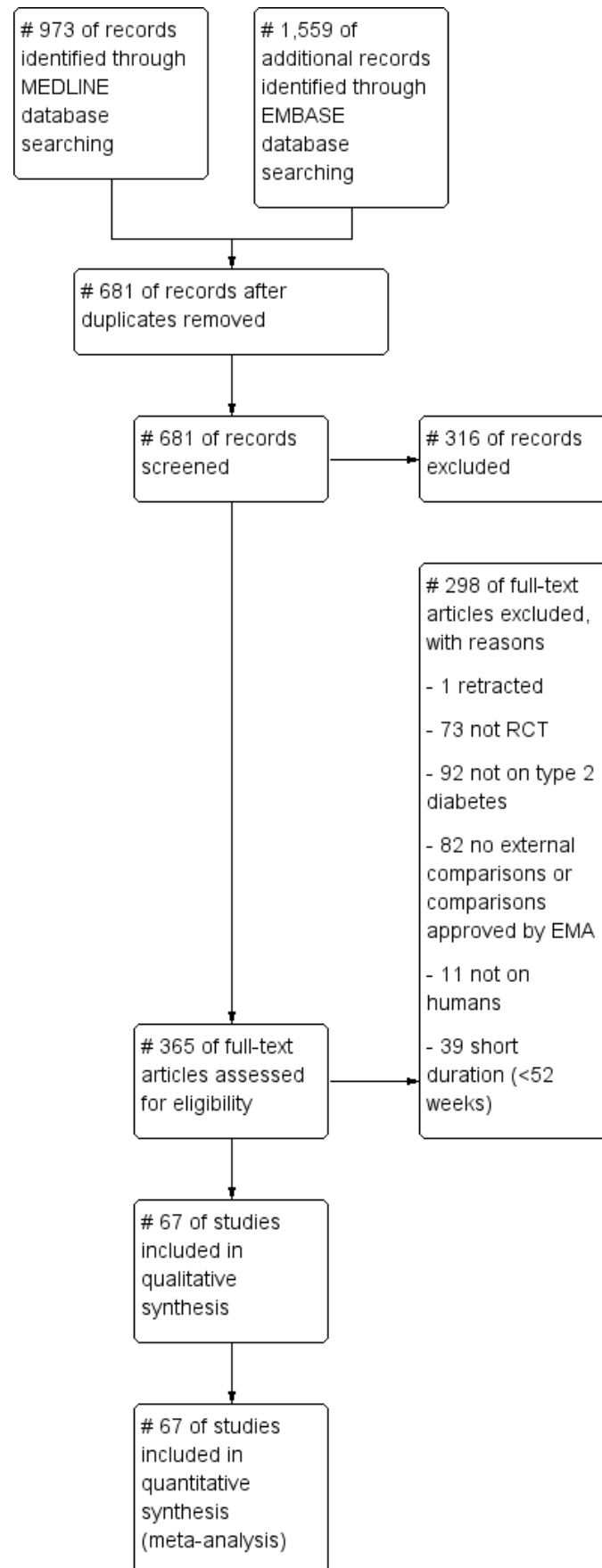
α -Glucosidase inhibitors



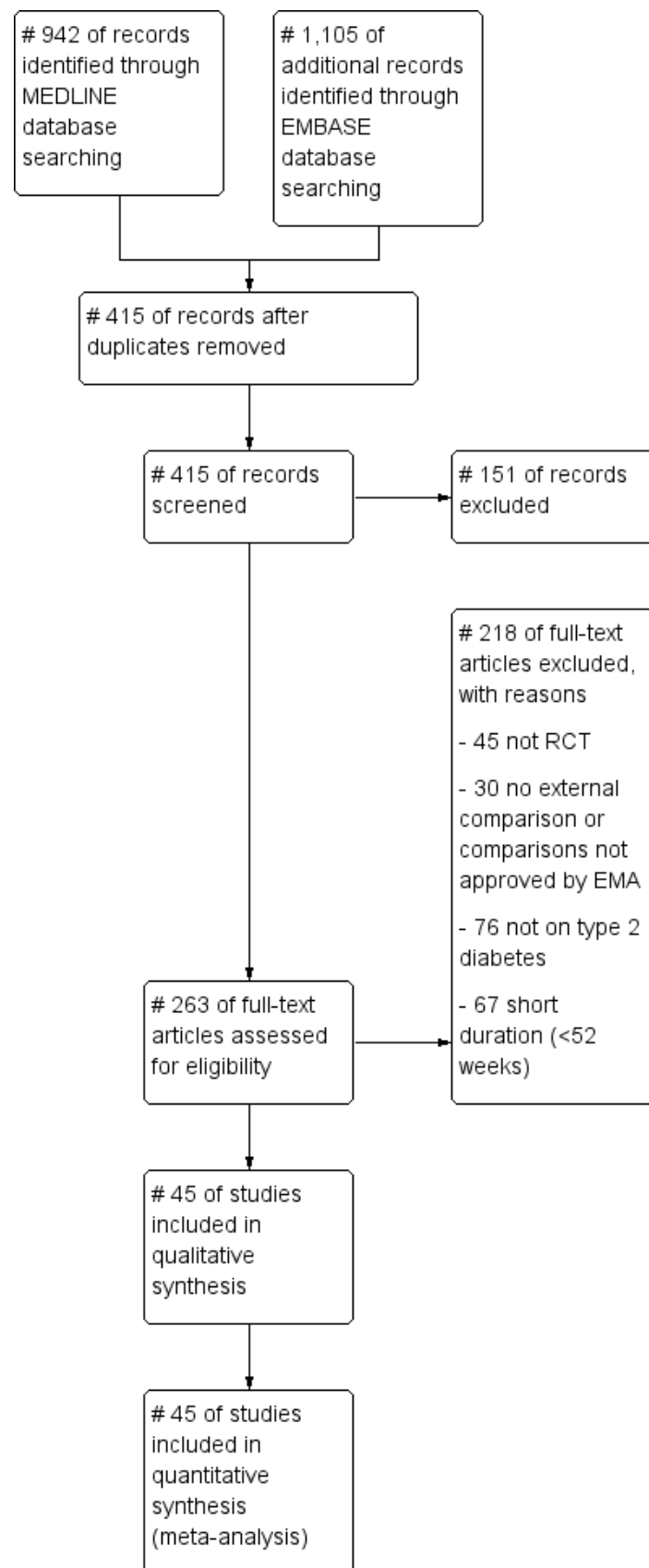
Insulin secretagogues



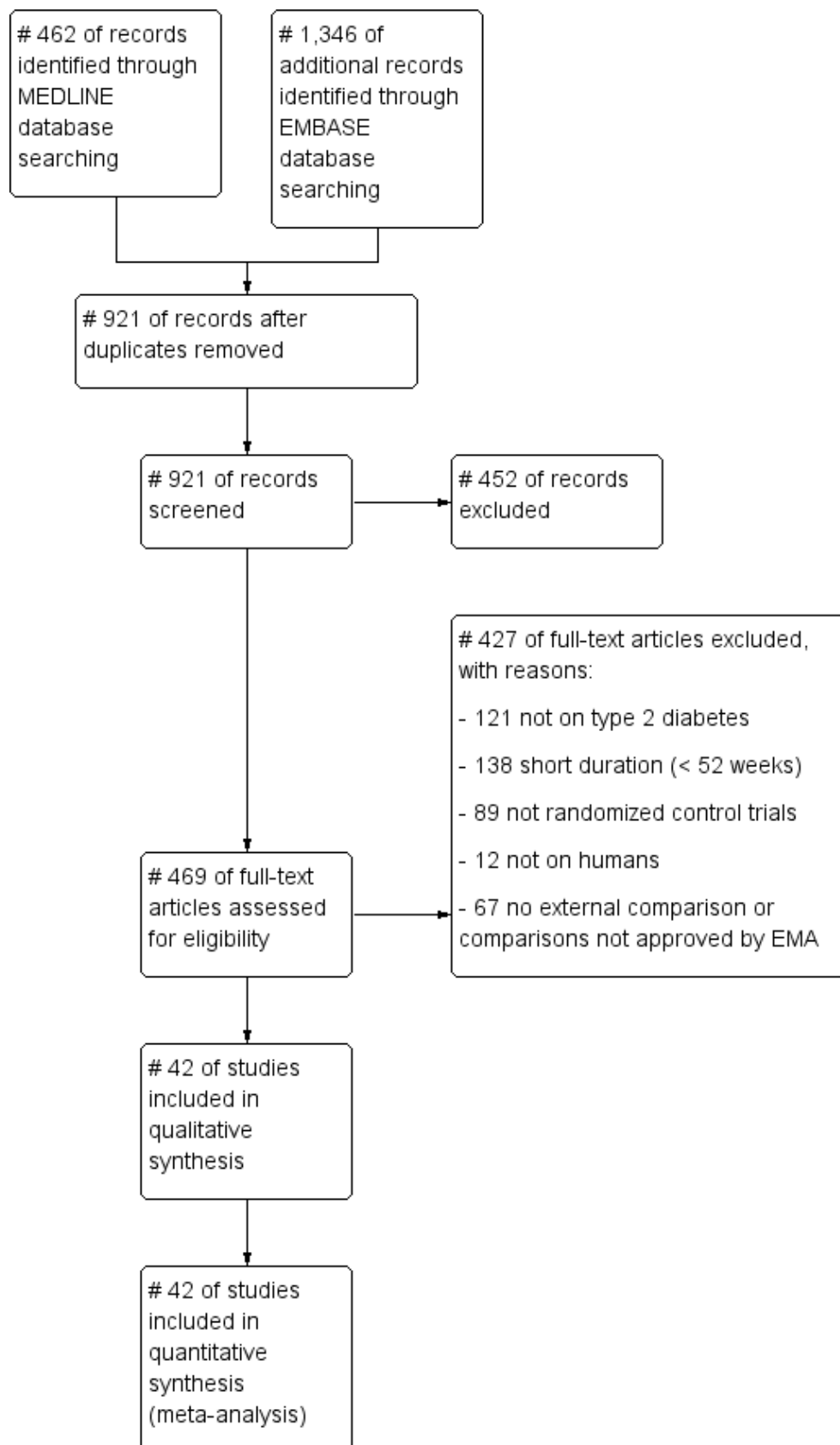
DiPeptidyl-Peptidase-4 inhibitors



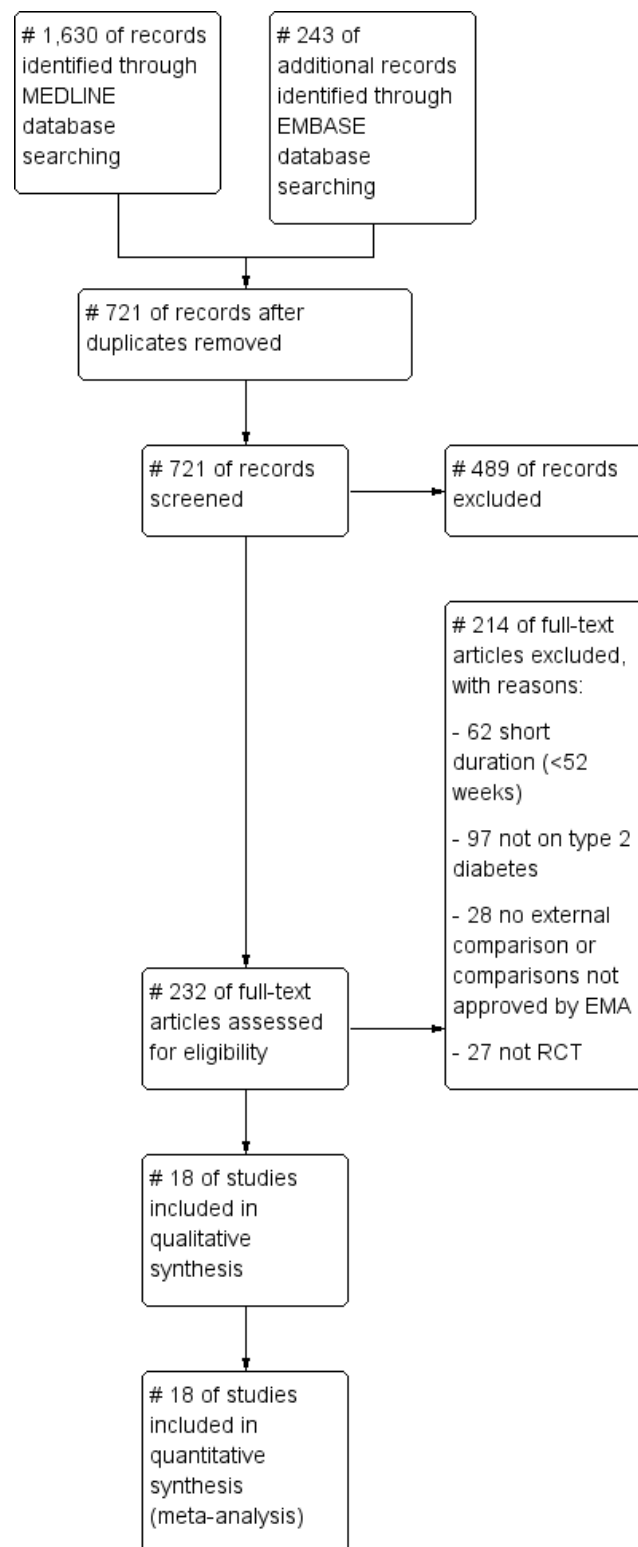
Glucagon-like peptide-1 receptor agonists



Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors



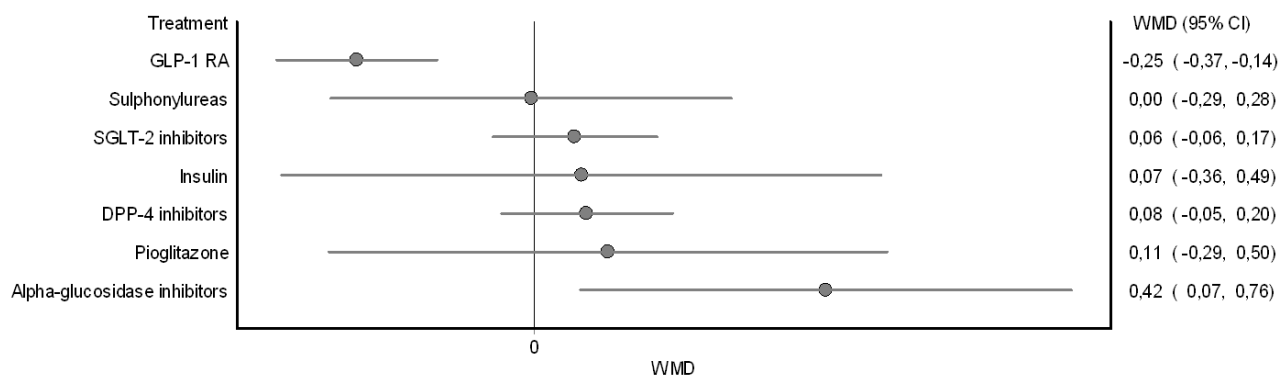
Insulin



Ref. Mannucci E, Gallo M, Giaccari A, et al. Effects of glucose-lowering agents on cardiovascular and renal outcomes in subjects with type 2 diabetes: an updated meta-analysis of randomized controlled trials with external adjudication of events (in Eng) *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(2):444–453. doi: 10.1111/dom.14888.

Figura 1 – Effetti del trattamento con farmaci per il diabete sulla HbA1c rispetto alla metformina (metanalisi network: pannello A 52 settimane; pannello B ≥ 104 settimane).

Pannello A



Pannello B

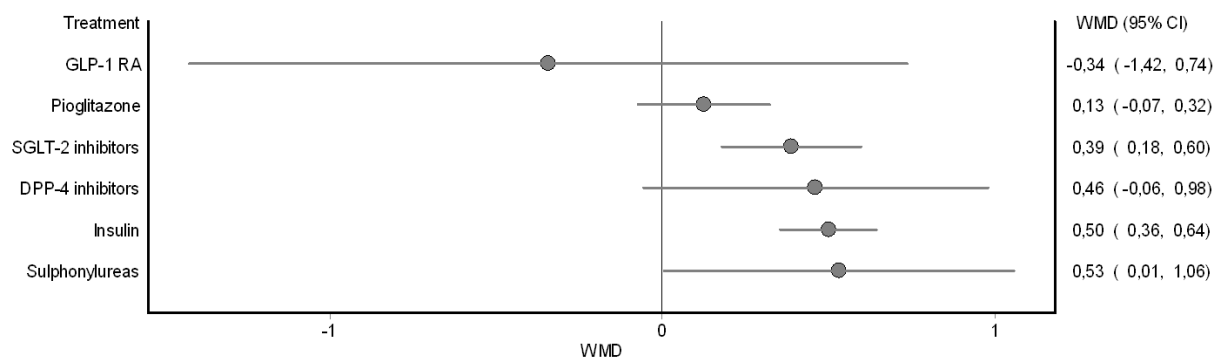
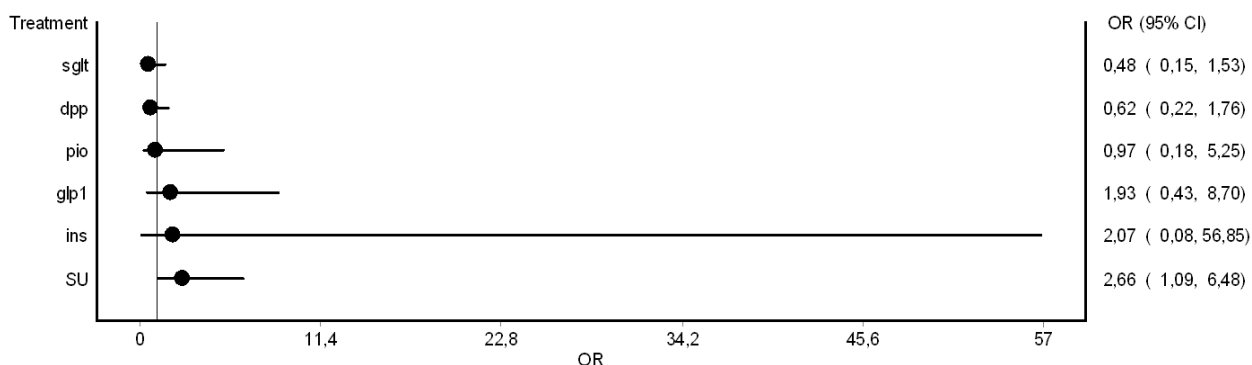


Figura 2 – Effetti del trattamento con farmaci per il diabete sul rischio di ipoglicemia severa rispetto alla metformina (metanalisi network).



T S (anno)			studio (settimane)	Farm 1	Farm 2
Buse 2020 ²¹	Sitagliptin	Semaglutide orale	52	98	100
Weinstock 2015 ²²	Sitagliptin	Dulaglutide	104	315	304
Pfutzner 2011 ²³	Saxagliptin	Metformin	76	335	328
Khaloo 2019 ²⁴	Sitagliptin	Pioglitazone	52	125	125
Handelsman 2017 ²⁵	Omarigliptin	Glimepiride	54	376	375
Terauchi 2017 ²⁶	Sitagliptin	Glimepiride	52	143	127
Jabbour 2020 ²⁷	Dapagliflozin	Exenatide	104	230	227
Lingvay 2019 ²⁸	Canagliflozin	Semaglutide	52	394	394
Rodbard 2019 ²⁹	Empagliflozin	Semaglutide	52	410	411
Ridderstrale 2018 ³⁰	Empagliflozin	Glimepiride	208	765	780
Kaku 2019 ³¹	Liraglutide	Degludec	52	273	271
Wang 2019 ³²	Dulaglutide	Glargine	52	253	250
Zhang 2020 ³³	Exenatide	Insulin	52	27	32

N. paz: Numero pazienti

5.4.2. Evidenze su MACE, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, endpoint renali avversi e mortalità da tutte le cause.

Per quanto riguarda il rischio di MACE, ospedalizzazione per scompenso cardiaco e eventi renali avversi sono stati considerati solo trial clinici nei quali questi eventi erano stati aggiudicati da una commissione esterna.

Per la mortalità da tutte le cause sono stati considerati, invece, tutti gli studi, indipendentemente dalla aggiudicazione degli eventi cardiovascolari o renali.

Per tutte le molecole è stato effettuato un aggiornamento della ricerca; nel caso di risultati non modificati rispetto alla precedente versione della LG, non verranno nuovamente riportati in questo aggiornamento. Per i risultati su MACE, eventi renali (morte renale, progressione dell'albuminuria e raddoppio della creatinemia rispetto ai valori basali) e mortalità da tutte le cause si rimanda ad una metanalisi già pubblicata ed aggiornata fino al 01/03/2022³⁴. Per altri risultati non pubblicati, si veda i singoli paragrafi relativi ai farmaci per il diabete.

La valutazione dei rischi per possibili bias è effettuata sui seguenti outcome: A: Generazione della sequenza random; B: Allocazione; C: Procedure del blinding per partecipanti e sperimentatori; D: Procedure del blinding per gli outcome E: Valutazione della completezza dei dati relativi agli outcome; F: Pubblicazione dei dati in maniera selettiva; G: Altri bias

5.4.2.1 Metformina

I dati derivano da una metanalisi già pubblicata alla quale si rimanda per informazioni più dettagliate e che è stata aggiornata per questa edizione delle linee guida fino al 01/03/2022^{7,34}.

Stringa di ricerca

MEDLINE

("metformin"[Supplementary Concept] OR "metformin"[All Fields]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

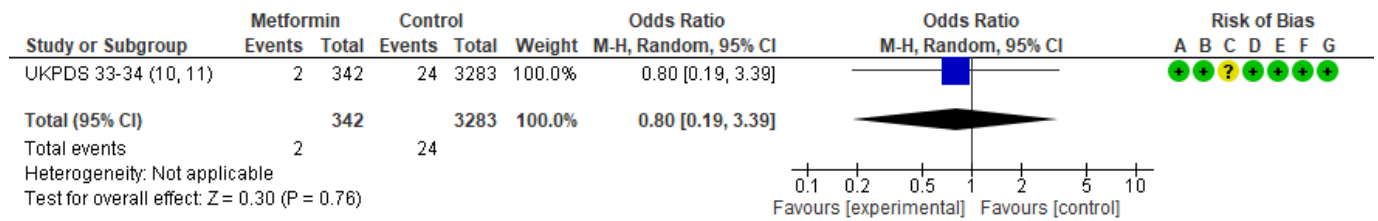
SCOPUS

TITLE-ABS-KEY(metformin)AND(LIMIT-TO(DOCTYPE,"ar"))AND(LIMIT-TO(SUBJAREA"MEDI")ORLIMIT-TO(SUBJAREA,"PHAR"))AND(LIMIT-TO(EXACTKEYWORD,"Human")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Controlled Study"))

EMBASE

metformin AND diabetes AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('diabetes mellitus'/dm OR 'non insulin dependent diabetes mellitus'/dm) AND 'randomized controlled trial'/de

Figura 1 – Effetti del trattamento con metformina rispetto a placebo/nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di insufficienza renale terminale.



5.4.2.2. Pioglitazone

Stringa di ricerca

I dati derivano da una metanalisi già pubblicata alla quale si rimanda per informazioni più dettagliate e che è stata aggiornata per questa edizione delle linee guida fino al 01/03/2022^{9,34}.

MEDLINE

((("pioglitazone"[MeSH Terms] OR "pioglitazone"[All Fields]) AND ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR "diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields])) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms])

SCOPUS

TITLE-ABS-KEY (pioglitazone AND diabetes) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Humans")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Controlled Study"))

EMBASE

Pioglitazone AND ('human'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de) AND [medline]/lim NOT ([embase classic]/lim AND [medline]/lim) AND 'article'/it

5.4.2.3. Secretagoghi dell'insulina

I dati derivano da una metanalisi già pubblicata alla quale si rimanda per informazioni più dettagliate e che è stata aggiornata per questa edizione delle linee guida fino al 01/03/2022^{10,34}.

Stringa di ricerca

MEDLINE

("sulfonylurea compounds"[MeSH Terms] OR ("sulfonylurea"[All Fields] AND "compounds"[All Fields]) OR "sulfonylurea compounds"[All Fields] OR "sulfonylureas"[All Fields]) OR ("glyburide"[MeSH Terms] OR "glyburide"[All Fields] OR "glibenclamide"[All Fields]) OR ("gliclazide"[MeSH Terms] OR "gliclazide"[All Fields]) OR ("glimepiride"[Supplementary Concept] OR "glimepiride"[All Fields]) OR ("glipizide"[MeSH Terms] OR "glipizide"[All Fields]) OR ("chlorpropamide"[MeSH Terms] OR "chlorpropamide"[All Fields]) OR ("repaglinide"[Supplementary Concept] OR "repaglinide"[All Fields]) OR ("nateglinide"[MeSH Terms] OR "nateglinide"[All Fields])) AND ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang] AND "adult"[MeSH Terms]))

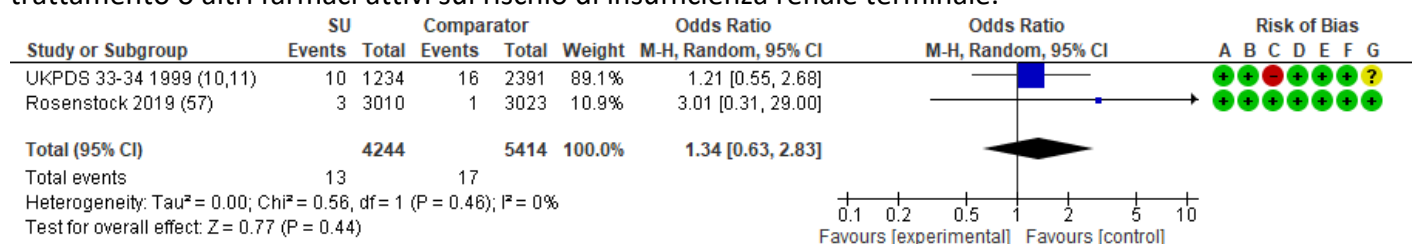
SCOPUS

TITLE-ABS-KEY (glibenclamide OR gliclazide OR glimepiride OR glipizide OR chlorpropamide OR repaglinide OR nateglinide) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar")) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA, "MEDI")) AND (LIMIT-TO (SRCTYPE, "j")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Article")) OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Human")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Controlled Study"))

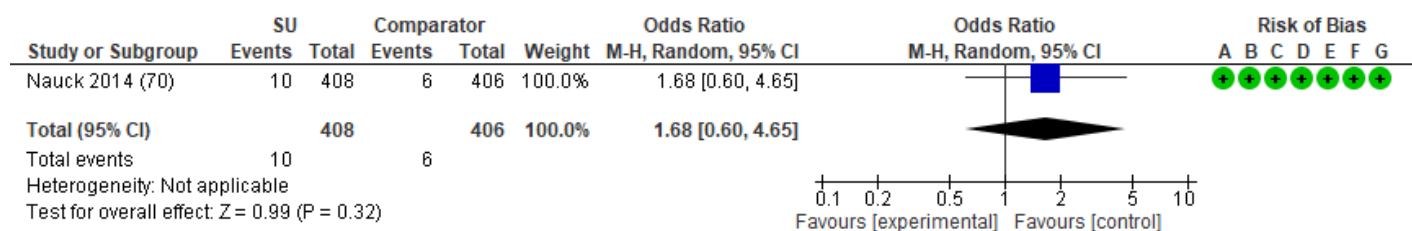
EMBASE

glibenclamide OR gliclazide OR glimepiride OR glipizide OR chlorpropamide OR repaglinide OR nateglinide AND ('human'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de) AND [medline]/lim NOT ([embase classic]/lim AND [medline]/lim) AND 'article'/it

Figura 1 – Effetti del trattamento con secretagoghi dell' insulina rispetto a placebo/nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di insufficienza renale terminale.



o altri farmaci attivi sul rischio di peggioramento del filtrato glomerulare >40% rispetto ai valori basali.



5.4.2.4. Inibitori della DiPeptidil Dipeptidasi-4

I dati derivano da una metanalisi già pubblicata alla quale si rimanda per informazioni più dettagliate e che è stata aggiornata per questa edizione delle linee guida fino al 01/03/2022³⁵³⁴.

Stringa di ricerca

MEDLINE:

("3-(4-(4-(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-ylcarbonyl)thiazolidine"[Supplementary Concept] OR "3-(4-(4-(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-ylcarbonyl)thiazolidine"[All Fields] OR "teneligliptin"[All Fields]) OR ("sitagliptin phosphate"[MeSH Terms] OR ("sitagliptin"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields]) OR "sitagliptin phosphate"[All Fields] OR "sitagliptin"[All Fields]) OR ("vildagliptin"[MeSH Terms] OR "vildagliptin"[All Fields]) OR ("saxagliptin"[Supplementary Concept] OR "saxagliptin"[All Fields]) OR ("alogliptin"[Supplementary Concept] OR "alogliptin"[All Fields]) OR ("linagliptin"[MeSH Terms] OR "linagliptin"[All Fields]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

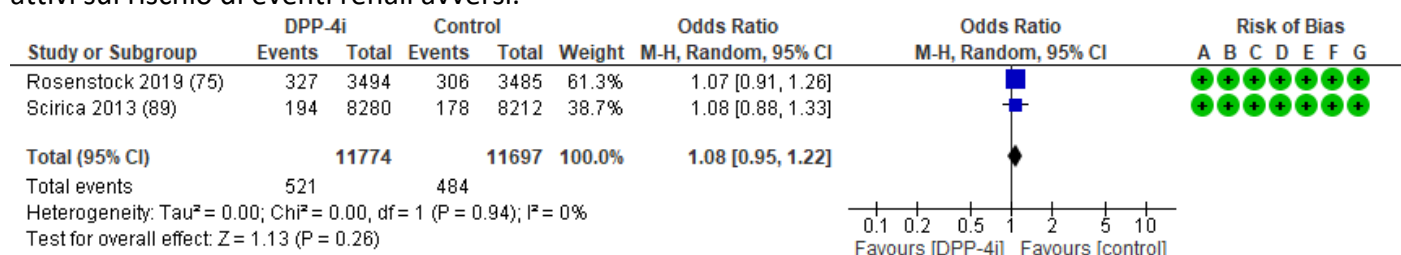
SCOPUS

TITLE-ABS-KEY (sitagliptin OR vildagliptin OR saxagliptin OR alogliptin OR linagliptin) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Human")) AND (LIMIT-TO (SRCTYPE, "j")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Controlled Study"))

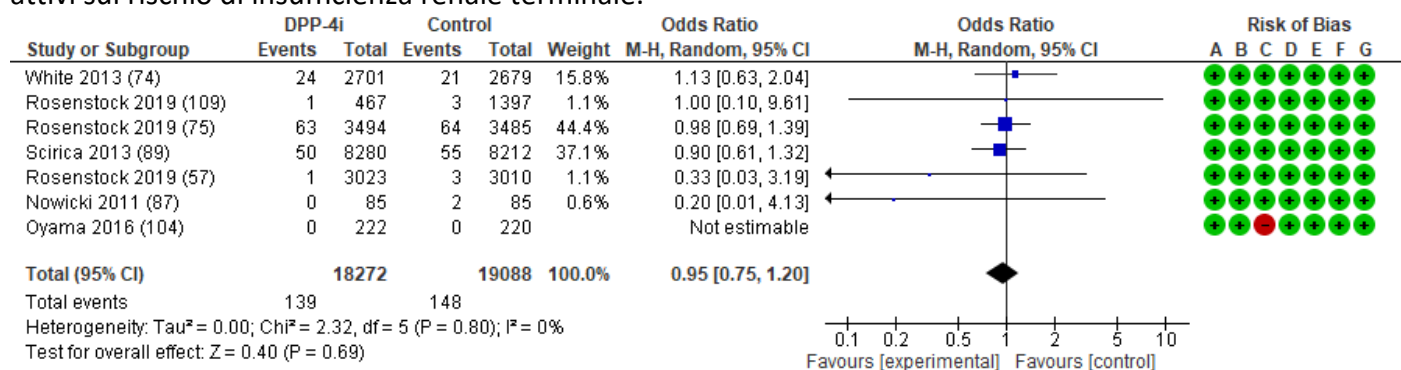
EMBASE

(sitagliptin OR vildagliptin OR saxagliptin OR alogliptin OR linagliptin) AND [randomized controlled trial]/lim AND [humans]/lim AND [english]/lim AND [embase]/lim

Figura 1 – Effetti del trattamento con DPP-4i rispetto a placebo/nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di eventi renali avversi.



attivi sul rischio di insufficienza renale terminale.



5.4.2.5. Agonisti recettoriali dei Glucagon-Like Peptide-1

I dati derivano da una metanalisi già pubblicata alla quale si rimanda per informazioni più dettagliate e che è stata aggiornata per questa edizione delle linee guida fino al 01/03/2022^{8,34}.

Stringa di ricerca

MEDLINE

("exenatide"[MeSH Terms] OR "exenatide"[All Fields]) OR ("liraglutide"[MeSH Terms] OR "liraglutide"[All Fields]) OR ("lixisenatide"[Supplementary Concept] OR "lixisenatide"[All Fields]) OR ("rGLP-1 protein"[Supplementary Concept] OR "rGLP-1 protein"[All Fields] OR "dulaglutide"[Supplementary Concept] OR "dulaglutide"[All Fields]) OR ("semaglutide"[Supplementary Concept] OR "semaglutide"[All Fields]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

SCOPUS

TITLE-ABS-KEY(exenatideORliraglutideORlixisenatideORdulaglutideORsemaglutide)AND(LIMIT-TO(DOCTYPE,"ar"))AND(LIMIT-TO(SUBJAREA"MEDI")ORLIMIT-TO(SUBJAREA,"PHAR"))AND(LIMIT-TO(EXACTKEYWORD,"Human")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Controlled Study"))

EMBASE

exenatide OR liraglutide OR lixisenatide OR dulaglutide OR semaglutide AND ('human'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de) AND [medline]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) NOT ([embase classic]/lim AND [medline]/lim) AND 'article'/it

Figura 1 – Effetti del trattamento con GLP-1RA rispetto a placebo/nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di eventi renali avversi.

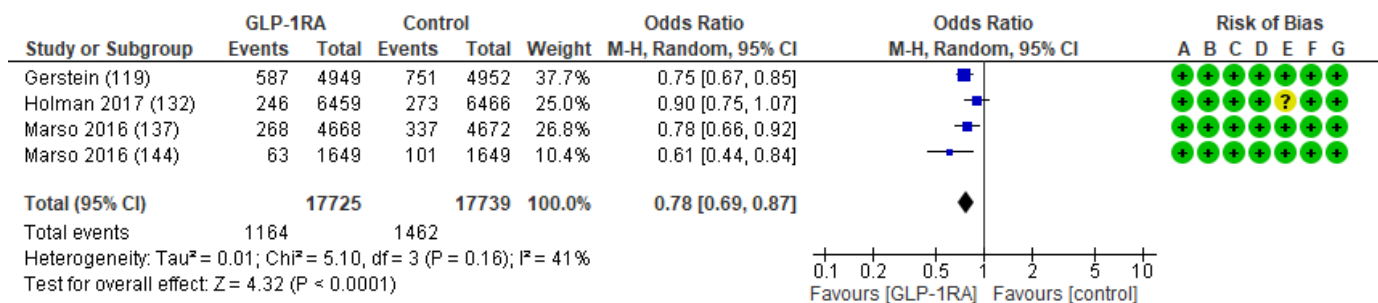
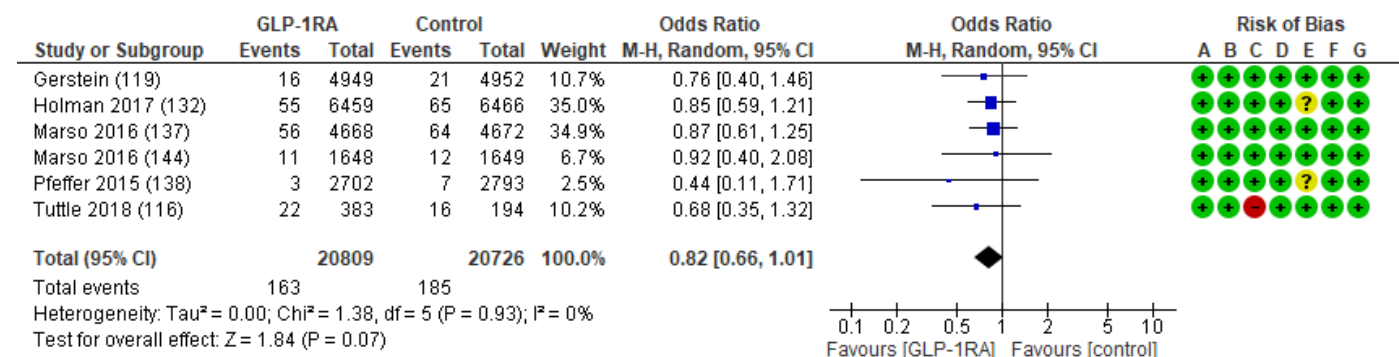


Figura 5 – Effetti del trattamento con GLP-1RA rispetto a placebo/nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di insufficienza renale terminale.



5.45.2.5. Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio-2

I dati derivano da una metanalisi già pubblicata alla quale si rimanda per informazioni più dettagliate e che è stata aggiornata per questa edizione delle linee guida fino al 01/03/2022^{20,34}.

Stringa di ricerca

MEDLINE

("canagliflozin"[MeSH Terms] OR "canagliflozin"[All Fields]) OR ("2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol"[Supplementary Concept] OR "2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol"[All Fields] OR "dapagliflozin"[All Fields]) OR ("empagliflozin"[Supplementary Concept] OR "empagliflozin"[All Fields]) OR ("ertugliflozin"[Supplementary Concept] OR "ertugliflozin"[All Fields]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms])

SCOPUS

TITLE-ABS-KEY (canagliflozin OR dapagliflozin OR empagliflozin OR ertugliflozin) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Humans")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Controlled Study"))

EMBASE

canagliflozin OR dapagliflozin OR empagliflozin OR ertugliflozin AND ('human'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Figura 1 – Effetti del trattamento con SGLT-2i rispetto a placebo/nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di eventi renali avversi.

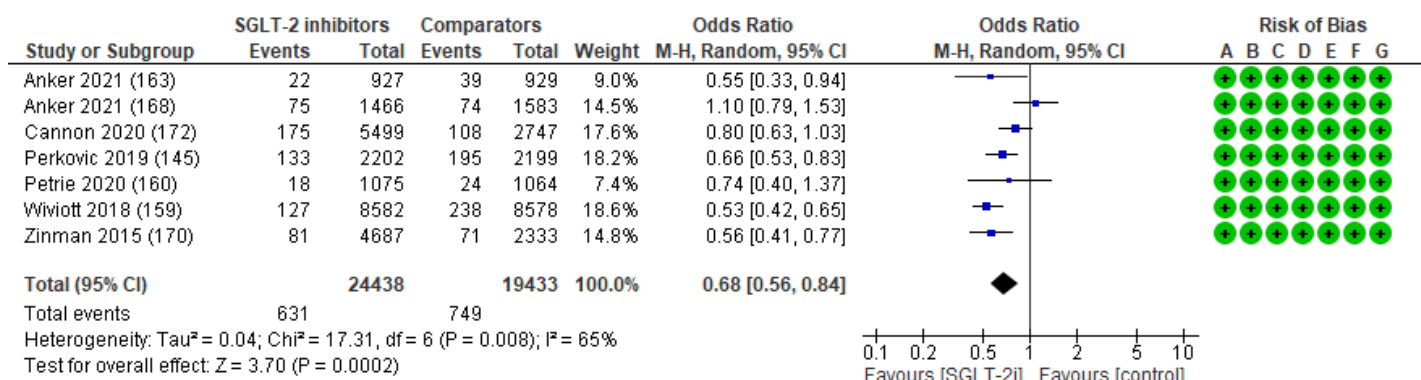


Figura 2 – Effetti del trattamento con SGLT-2i rispetto a placebo/nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di insufficienza renale terminale.

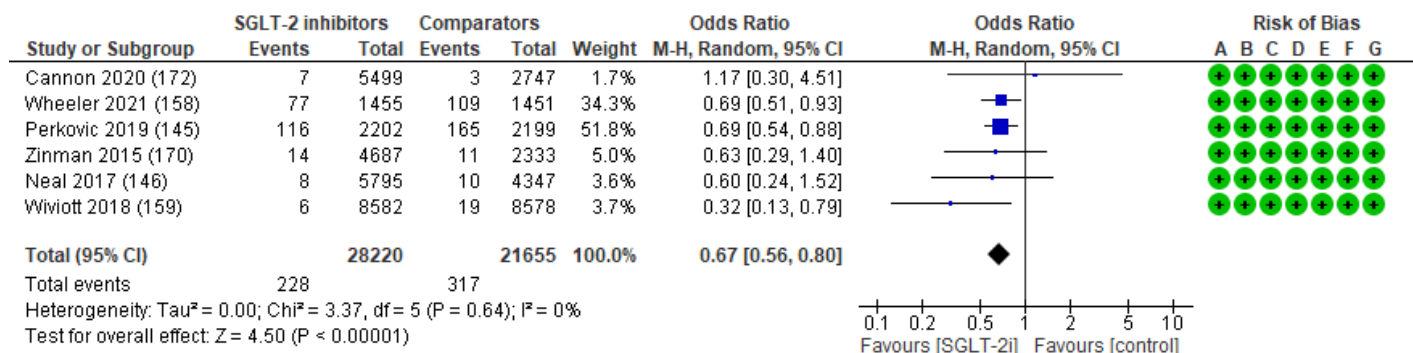
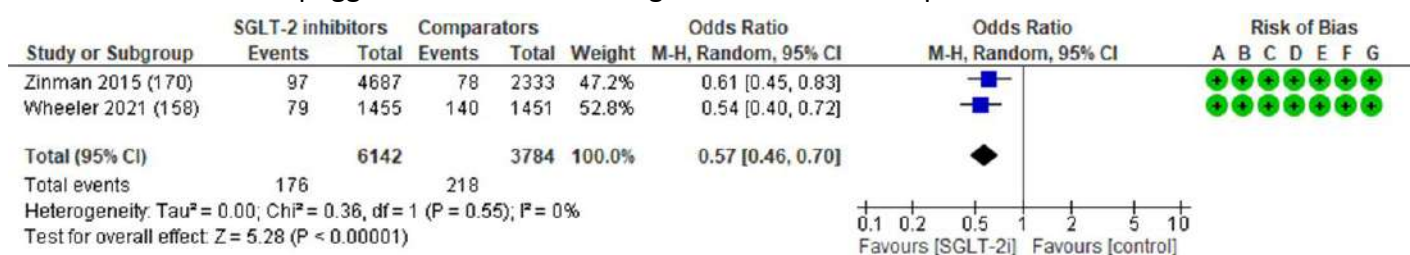


Figura 3 – Effetti del trattamento con SGLT-2i rispetto a placebo/nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di peggioramento del filtrato glomerulare >40% rispetto ai valori basali.



5.4.2.6. Inibitori delle alfa glucosidasi

I dati derivano da una metanalisi già pubblicata alla quale si rimanda per informazioni più dettagliate e che è stata aggiornata per questa edizione delle linee guida fino al 01/03/2022^{34,36}.

Stringa di ricerca

MEDLINE

("acarbose"[MeSH Terms] OR "acarbose"[All Fields]) OR ("miglitol"[Supplementary Concept] OR "miglitol"[All Fields]) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]

SCOPUS

((acarbose OR miglitol) AND randomized AND trial) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Human")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Controlled Study"))

EMBASE

'acarbose'/exp OR acarbose OR 'miglitol'/exp OR miglitol AND 'randomized controlled trial'/de AND 'randomized controlled trial'/de AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

5.4.2.7. Insulina

I dati derivano da una metanalisi già pubblicata alla quale si rimanda per informazioni più dettagliate e che è stata aggiornata per questa edizione delle linee guida fino al 01/03/2022^{34,37}.

Stringa di ricerca

MEDLINE

("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields]) AND (NPH[All Fields] OR "human insulin"[All Fields] OR premixed[All Fields] OR ("insulin lispro"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "lispro"[All Fields]) OR "insulin lispro"[All Fields] OR "lispro"[All Fields]) OR aspart[All Fields] OR glulisine[All Fields] OR ("insulin degludec"[Supplementary Concept] OR "insulin degludec"[All Fields] OR "degludec"[All Fields]) OR ("insulin glargine"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "glargine"[All Fields]) OR "insulin glargine"[All Fields] OR "glargine"[All Fields]) OR ("insulin detemir"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "detemir"[All Fields]) OR "insulin detemir"[All Fields] OR "detemir"[All Fields]) OR ("protamines"[MeSH Terms] OR "protamines"[All Fields] OR "protamine"[All Fields])) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms])

SCOPUS

TITLE-ABS-KEY (diabetes AND (nph OR "human insulin" OR premixed OR lispro OR aspart OR glulisine OR degludec OR glargine OR detemir OR protamine)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Human")) AND (LIMIT-TO (SRCTYPE, "j")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Controlled Study"))

EMBASE

diabetes AND (nph OR 'human insulin' OR premixed OR lispro OR aspart OR glulisine OR degludec OR glargine OR detemir OR protamine) AND 'randomized controlled trial'/de AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 'article'/it

Grado di evidenza (GRADE)

Valutazione delle evidenze									Sintesi dei risultati		
Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Tasso di eventi		Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
							Control lo.	Intensivo		Controllo	Trattament o

HbA1c medio/lungo termine

41,730 (68 RCT)	non importante	grave ^d	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATO	-	-	-	-	-
--------------------	-------------------	--------------------	-------------------	-------------------	---------	------------------	---	---	---	---	---

Ipoglicemia severa

41,730 (68 RCT)	non importante	grave ^d	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATO	-	-	-	-	-
--------------------	-------------------	--------------------	-------------------	-------------------	---------	------------------	---	---	---	---	---

Qualità della vita

1760 (4 RCT)	non importante	non importante	non importante	grave ^b	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATO	-	-	-	-	-
-----------------	-------------------	-------------------	----------------	--------------------	---------	------------------	---	---	---	---	---

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

Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Tasso di eventi		Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
							Controllo.	Intensivo		Trattamento	Controllo

MACE

Metformina

3929 (2 RCT)	non importante	non importante	non importante	grave ^a	strong association	⊕⊕⊕⊕ ALTA	796/3431 (23.2%)	77/498 (15.5%)	OR 0.61 (0.47 to 0.80)	232 per 1.000	76 più bassa per 1.000 (da 108 più bassa a 37 più bassa)
-----------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	--------------	------------------	----------------	----------------------------------	------------------	---

Pioglitazone

12366 (10 RCT)	grave ^c	non importante	non importante	non importante	strong association	⊕⊕⊕⊕ ALTA	494/5700 (8.7%)	431/6666 (6.5%)	OR 0.85 (0.74 to 0.97)	87 per 1.000	12 più bassa per 1.000 (da 21 più bassa a 2 più bassa)
-------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--------------	-----------------	-----------------	----------------------------------	-----------------	--

Secretagoghi dell'insulina

22766 (13 RCT)	grave ^e	non importante	non importante	non importante	strong association	⊕⊕⊕⊕ ALTA	1061/12609 (8.4%)	875/10157 (8.6%)	OR 1.18 (1.02 to 1.36)	84 per 1.000	14 più alta per 1.000 (da 2 più a 27 più alta)
-------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--------------	----------------------	---------------------	----------------------------------	-----------------	---

DPP-4i

70023 (26 RCT)	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕⊕⊕ ALTA	2708/34895 (7.8%)	2712/35128 (7.7%)	OR 1.00 (0.94 to 1.06)	78 per 1.000	0 più bassa per 1.000 (da 4 più bassa a 4 più alta)
-------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--------------	----------------------	----------------------	----------------------------------	-----------------	--

GLP-1 RA

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

55888 (20 RCT)	grave ^c	non importante	non importante	non importante	strong association	⊕⊕⊕⊕ ALTA	2906/26416 (11.0%)	2643/29472 (9.0%)	OR 0.89 (0.84 to 0.94)	110 per 1.000	11 più bassa per 1.000 (da 16 più bassa a 6 più bassa)
-------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--------------	-----------------------	----------------------	----------------------------------	------------------	--

SGLT-2i

52111 (8 RCT)	non importante	non importante	non importante	non importante	strong association	⊕⊕⊕⊕ ALTA	2135/22665 (9.4%)	2599/29446 (8.8%)	OR 0.89 (0.83 to 0.96)	94 per 1.000	9 più bassa per 1.000 (da 15 più bassa a 3 più bassa)
------------------	-------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--------------	----------------------	----------------------	----------------------------------	-----------------	---

Inibitori delle alfa glucosidasi

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Insulina

20077 (8 RCT)	grave ^c	non importante	non importante	gravenon importante	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATO ^B ASSA	1647/11182 (14.7%)	1268/8895 (14.3%)	OR 1.03 (0.95 to 1.12)	147 per 1.000	4 più alta per 1.000 (da 6 più bassa a 15 più alta)
------------------	--------------------	----------------	----------------	------------------------	---------	---------------------------------------	-----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	--

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

Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Tasso di eventi		Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
							Controllo.	Intensivo		Controllo	Trattamento

MORTALITA' DA TUTTE LE CAUSE

Metformina

12471 (17 RCT)	non importante	non importante	non importante	grave ^a	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATA	713/8060 (8.8%)	107/4411 (2.4%)	OR 0.80 (0.63 to 1.01)	88 per 1.000	16 più bassa per 1.000 (da 31 più bassa a 1 più)
-------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	------------------	-----------------	--------------------	----------------------------------	-----------------	---

Pioglitazone

12366 (10 RCT)	grave ^c	non importante	non importante	non importante	strong association	⊕⊕⊕⊕ ALTA	494/5700 (8.7%)	431/6666 (6.5%)	OR 0.85 (0.74 to 0.97)	87 per 1.000	12 più bassa per 1.000 (da 21 più bassa a 2 più bassa)
-------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--------------	-----------------	-----------------	----------------------------------	-----------------	--

Secretagoghi dell'insulina

44326 (41 RCT)	grave ^e	non importante	non importante	non importante	strong association	⊕⊕⊕⊕ ALTA	900/23884 (3.8%)	780/20442 (3.8%)	OR 1.12 (1.01 to 1.24)	38 per 1.000	4 più alta per 1.000 (da 0 più bassa a 9 più alta)
-------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--------------	---------------------	---------------------	----------------------------------	-----------------	---

DPP-4i

93645 (66 RCT)	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕⊕⊕ ALTA	1958/46784 (4.2%)	1957/46861 (4.2%)	OR 1.00 (0.94 to 1.07)	42 per 1.000	0 più bassa per 1.000 (da 2 più bassa a 3 più alta)
-------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--------------	----------------------	----------------------	----------------------------------	-----------------	--

GLP-1 RA

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

65441 (43 RCT)	grave ^c	non importante	non importante	non importante	strong association	⊕⊕⊕⊕ ALTA	1974/30442 (6.5%)	1787/34999 (5.1%)	OR 0.88 (0.83 to 0.94)	65 per 1.000	7 più bassa per 1.000 (da 10 più bassa a 4 più bassa)
-------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--------------	----------------------	----------------------	----------------------------------	-----------------	---

SGLT-2i

70665 (38 RCT)	non importante	non importante	non importante	non importante	strong association	⊕⊕⊕⊕ ALTA	1745/30970 (5.6%)	1943/39695 (4.9%)	OR 0.85 (0.79 to 0.91)	56 per 1.000	8 più bassa per 1.000 (da 11 più bassa a 5 più bassa)
-------------------	-------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--------------	----------------------	----------------------	----------------------------------	-----------------	---

Inibitori delle alfa glucosidasi

2086 (7 RCT)	grave	non importante	non importante	grave ^a	nessuno	⊕⊕○○ BASSA	11/997 (1.1%)	8/1089 (0.7%)	OR 0.72 (0.29 to 1.79)	11 per 1.000	3 più bassa per 1.000 (da 8 più bassa a 9 più alta)
-----------------	-------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	---------------	---------------	----------------------------------	-----------------	--

Insulina

22065 (18 RCT)	grave ^e	non importante	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATA	1480/12069 (12.3%)	1151/9996 (11.5%)	OR 0.99 (0.91 to 1.08)	123 per 1.000	1 più bassa per 1.000 (da 10 più bassa a 9 più alta)
-------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	-----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	--

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

Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Tasso di eventi		Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
							Controllo.	Intensivo		Controllo	Trattamento

OSPEDALIZZAZIONE PER SCOMPENSO CARDIACO

Metformina

6782 (3 RCT)	gravenon importante	grave ^d	non importante	grave ^a	nessuno	⊕⊕○○ BASSA MOLTO BASSA	110/4939 (2.2%)	24/1843 (1.3%)	OR 2.28 (0.61 to 8.53)	22 per 1.000	27 più per 1.000 (da 9 più bassa a 140 più alta)
-----------------	------------------------	--------------------	----------------	--------------------	---------	---------------------------	-----------------	-------------------	----------------------------------	-----------------	---

Pioglitazone

11595 (8 RCT)	non importante	non importante	non importante	grave ^a	strong association	⊕⊕⊕⊕ ALTA	178/5312 (3.4%)	232/6283 (3.7%)	OR 1.30 (1.04 to 1.62)	34 per 1.000	10 più alta per 1.000 (da 1 più a 20 più alta)
------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	-----------------------	--------------	-----------------	-----------------	----------------------------------	-----------------	---

Secretagoghi dell'insulina

25505 (15 RCT)	grave ^e	non importante	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATA	234/13679 (1.7%)	181/11826 (1.5%)	OR 0.86 (0.70 to 1.04)	17 per 1.000	2 più bassa per 1.000 (da 5 più bassa a 1 più alta)
-------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	---------------------	---------------------	----------------------------------	-----------------	--

DPP-4i

71846 (29 RCT)	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕⊕⊕ ALTA	951/36268 (2.6%)	1008/35578 (2.8%)	OR 1.06 (0.94 to 1.19)	26 per 1.000	2 più alta per 1.000 (da 2 più bassa a 5 più alta)
-------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--------------	---------------------	----------------------	----------------------------------	-----------------	---

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

GLP-1 RA

55693 (18 RCT)	grave ^c	non importante	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATA	915/26340 (3.5%)	878/29353 (3.0%)	OR 0.95 (0.86 to 1.04)	35 per 1.000	2 più bassa per 1.000 (da 5 più bassa a 1 più alta)
-------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	---------------------	---------------------	----------------------------------	-----------------	--

SGLT-2i

56161 (11 RCT)	non importante	non importante	non importante	non importante	MOLTO strong association	⊕⊕⊕⊕ ALTA	1134/24685 (4.6%)	950/31476 (3.0%)	OR 0.68 (0.62 to 0.75)	46 per 1.000	14 più bassa per 1.000 (da 17 più bassa a 11 più bassa)
-------------------	-------------------	----------------	----------------	----------------	-----------------------------	--------------	----------------------	---------------------	----------------------------------	-----------------	---

Inibitori delle alfa glucosidasi

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Insulina

20614 (9 RCT)	grave c	non importante	non importante	gravenon importante	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATABASSA	443/11457 (3.9%)	343/9157 (3.7%)	OR 0.90 (0.78 to 1.04)	39 per 1.000	4 più bassa per 1.000 (da 8 più bassa a 1 più alta)
------------------	---------	----------------	----------------	------------------------	---------	-----------------------	---------------------	-----------------	---------------------------	-----------------	--

a. la randomizzazione e l'allocazione non sono adeguatamente descritte o riportate in alcuni studi; la maggior parte degli studi hanno un disegno open-label; b. Le casistiche arruolate nei trial sono solitamente esigue; c. Il Funnel plot mostra asimmetria; d. Presenza di eterogeneità.

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

Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Tasso di eventi		Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
							Controllo.	Intensivo		Controllo	Trattamento

COMPOSITO DI EVENTI RENALI AVVERSI

Metformina

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Pioglitazone

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Secretagoghi dell'insulina

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

DPP-4i

23471 (2 RCT)	non importante	non importante	non importante	grave ^a	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATA	484/11697 (4.1%)	521/11774 (4.4%)	OR 1.08 (0.95 to 1.22)	41 per 1.000	3 più alta per 1.000 (da 2 più bassa a 9 più alta)
------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	------------------	---------------------	------------------	----------------------------------	-----------------	---

GLP-1 RA

35464 (4 RCT)	non importante	non importante	non importante	non importante	strong association	⊕⊕⊕⊕ ALTA	1462/17739 (8.2%)	1164/17725 (6.6%)	OR 0.78 (0.69 to 0.87)	82 per 1.000	17 più bassa per 1.000 (da 24 più bassa a 10 più bassa)
------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	-----------------------	--------------	----------------------	----------------------	----------------------------------	-----------------	---

SGLT-2i

La terapia del diabete mellito di tipo 2

43871 (7 RCT)	non importante	grave ^d	non importante	non importante	MOLTO strong association	⊕⊕⊕⊕ ALTA	749/19433 (3.9%)	631/24438 (2.6%)	OR 0.68 (0.56 to 0.84)	39 per 1.000	12 più bassa per 1.000 (da 17 più bassa a 6 più bassa)
------------------	-------------------	--------------------	----------------	----------------	-----------------------------	--------------	---------------------	---------------------	----------------------------------	-----------------	--

Inibitori delle alfa glucosidasi

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Insulina

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

a. la randomizzazione e l'allocatione non sono adeguatamente descritte o riportate in alcuni studi; la maggior parte degli studi hanno un disegno open-label; b. Le casistiche arruolate nei trial sono solitamente esigue; c. Il Funnel plot mostra asimmetria; d. Presenza di eterogeneità.

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

Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Tasso di eventi		Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
							Controllo.	Intensivo		Controllo	Trattamento

INSUFFICIENZA RENALE TERMINALE

Metformina

3625 (1 RCT)	non importante	non importante	non importante	MOLTO grave ^b	nessuno	⊕⊕○○ BASSA	24/3283 (0.7%)	2/342 (0.6%)	OR 0.80 (0.19 to 3.39)	7 per 1.000	1 più bassa per 1.000 (da 6 più bassa a 17 più alta)
-----------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	---------------	----------------	--------------	----------------------------------	-------------	--

Pioglitazone

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Secretagoghi dell'insulina

9658 (2 RCT)	grave ^c	non importante	non importante	grave ^a	nessuno	⊕⊕○○ BASSA	17/5414 (0.3%)	13/4244 (0.3%)	OR 1.34 (0.63 to 2.83)	3 per 1.000	1 più per 1.000 (da 1 più bassa a 6 più alta)
-----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	----------------	----------------	----------------------------------	-------------	---

DPP-4i

37360 (7 RCT)	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕⊕⊕ ALTA	148/19088 (0.8%)	139/18272 (0.8%)	OR 0.95 (0.75 to 1.20)	8 per 1.000	0 più bassa per 1.000 (da 2 più bassa a 2 più alta)
------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--------------	---------------------	------------------	----------------------------------	-------------	---

GLP-1 RA

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

41535 (6 RCT)	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕⊕⊕ ALTA	185/20726 (0.9%)	163/20809 (0.8%)	OR 0.82 (0.66 to 1.01)	9 per 1.000	2 più bassa per 1.000 (da 3 più bassa a 0 più bassa)
------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--------------	---------------------	---------------------	----------------------------------	----------------	---

SGLT-2i

49875 (6 RCT)	non importante	non importante	non importante	non importante	MOLTO strong association	⊕⊕⊕⊕ ALTA	317/21655 (1.5%)	228/28220 (0.8%)	OR 0.67 (0.56 to 0.80)	15 per 1.000	5 più bassa per 1.000 (da 6 più bassa a 3 più bassa)
------------------	-------------------	----------------	----------------	----------------	-----------------------------	--------------	---------------------	---------------------	----------------------------------	-----------------	---

Inibitori delle alfa glucosidasi

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Insulina

577 (1 RCT)	grave ^e	non importante	non importante	grave ^a	nessuno	⊕⊕○○ BASSA	152/383 (39.7%)	91/194 (46.9%)	OR 1.34 (0.95 to 1.90)	397 per 1.000	72 più alta per 1.000 (da 12 più bassa a 159 più)
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	-----------------	----------------	---------------------------	------------------	--

a. la randomizzazione e l'allocazione non sono adeguatamente descritte o riportate in alcuni studi; la maggior parte degli studi hanno un disegno open-label; b. Le casistiche arruolate nei trial sono solitamente esigue; c. Il Funnel plot mostra asimmetria; d. Presenza di eterogeneità.

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

Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Tasso di eventi		Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
							Controllo.	Intensivo		Controllo	Trattamento

MORTE RENALE

Metformina

3625 (1 RCT)	non importante	non importante	non importante	MOLTO grave ^b	nessuno	⊕⊕○○ BASSA	9/3283 (0.3%)	2/342 (0.6%)	OR 2.14 (0.46 to 9.94)	3 per 1.000	3 più alta per 1.000 (da 1 più bassa a 24 più alta)
-----------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	---------------	---------------	--------------	----------------------------------	-------------	---

Pioglitazone

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Secretagoghi dell'insulina

10472 (3 RCT)	non importante ^c	non importante	non importante	grave ^a	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATA	12/5820 (0.2%)	19/4652 (0.4%)	OR 2.02 (0.97 to 4.21)	2 per 1.000	2 più alta per 1.000 (da 0 più bassa a 7 più alta)
------------------	-----------------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	------------------	----------------	----------------	----------------------------------	-------------	--

DPP-4i

32368 (8 RCT)	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕⊕⊕ ALTA	15/16465 (0.1%)	11/15903 (0.1%)	OR 0.87 (0.39 to 1.93)	1 per 1.000	0 più bassa per 1.000 (da 1 più bassa a 1 più alta)
------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--------------	--------------------	-----------------	----------------------------------	-------------	---

GLP-1 RA

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

26025 (4 RCT)	non importante	non importante	non importante	grave ^a	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATA	11/12924 (0.1%)	13/13101 (0.1%)	OR 1.19 (0.53 to 2.66)	1 per 1.000	0 più alta per 1.000 (da 0 più bassa to 1 più alta)
------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	------------------	-----------------	-----------------	----------------------------------	----------------	--

SGLT-2i

17449 (3 RCT)	non importante	non importante	non importante	grave ^a	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATA	11/7997 (0.1%)	5/9452 (0.1%)	OR 0.43 (0.15 to 1.24)	1 per 1.000	1 più bassa per 1.000 (da 1 più bassa to 0 più bassa)
------------------	-------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	------------------	----------------	---------------	----------------------------------	----------------	--

Inibitori delle alfa glucosidasi

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Insulina

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

a. la randomizzazione e l'allocazione non sono adeguatamente descritte o riportate in alcuni studi; la maggior parte degli studi hanno un disegno open-label; b. Le casistiche arruolate nei trial sono solitamente esigue; c. Il Funnel plot mostra asimmetria; d. Presenza di eterogeneità.

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

Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Tasso di eventi		Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
							Controllo.	Intensivo		Controllo	Trattamento

RIDUZIONE DEL FILTRATO GLOMERULARE>40%

Metformina

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Pioglitazone

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Secretagoghi dell'insulina

814 (1 RCT)	non importante	non importante	non importante	grave ^b	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATA	6/406 (1.5%)	10/408 (2.5%)	OR 1.68 (0.60 to 4.65)	15 per 1.000	10 più alta per 1.000 (da 6 più bassa to 50 più alta)
----------------	-------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	------------------	--------------	---------------	----------------------------------	-----------------	--

DPP-4i

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

GLP-1 RA

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

SGLT-2i

9926 (2 RCT)	non importante	non importante	non importante	grave ^a	MOLTO strong association	⊕⊕⊕⊕ ALTA	218/3784 (5.8%)	176/6142 (2.9%)	OR 0.57 (0.46 to 0.70)	58 per 1.000	24 più bassa per 1.000 (da 30 più bassa to 17 più bassa)
-----------------	-------------------	----------------	----------------	--------------------	-----------------------------	--------------	-----------------	-----------------	----------------------------------	-----------------	--

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

Inibitori delle alfa glucosidasi

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Insulina

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

a. la randomizzazione e l'allocatione non sono adeguatamente descritte o riportate in alcuni studi; la maggior parte degli studi hanno un disegno open-label; b. Le casistiche arruolate nei trial sono solitamente esigue; c. Il Funnel plot mostra asimmetria; d. Presenza di eterogeneità.

Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Tasso di eventi		Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
							Controllo.	Intensivo		Controllo	Trattamento

PEGGIORAMENTO DELL'ALBUMINURIA

Metformina

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Pioglitazone

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Secretagoghi dell'insulina

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

DPP-4i

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

23471 (2 RCT)	non importante	grave ^d	non importante	grave ^a	strong association	⊕⊕⊕○ MODERATA	2125/11697 (18.2%)	1864/11774 (15.8%)	OR 0.85 (0.76 to 0.95)	182 per 1.000	23 più bassa per 1.000 (da 37 più bassa to 8 più bassa)
------------------	----------------	--------------------	----------------	--------------------	-----------------------	------------------	-----------------------	-----------------------	----------------------------------	------------------	---

GLP-1 RA

42093 (5 RCT)	non importante	grave ^d	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATA	1208/21057 (5.7%)	1006/21036 (4.8%)	OR 0.81 (0.66 to 1.00)	57 per 1.000	10 più bassa per 1.000 (da 19 più bassa to 0 più bassa)
------------------	----------------	--------------------	----------------	----------------	---------	------------------	----------------------	----------------------	----------------------------------	-----------------	---

SGLT-2i

42837 (5 RCT)	non importante	grave ^d	non importante	non importante	MOLTO strong association	⊕⊕⊕⊕ ALTA	3456/18095 (19.1%)	3594/24742 (14.5%)	OR 0.67 (0.55 to 0.80)	191 per 1.000	54 più bassa per 1.000 (da 76 più bassa to 32 più bassa)
------------------	-------------------	--------------------	----------------	----------------	-----------------------------	--------------	-----------------------	-----------------------	----------------------------------	------------------	--

Inibitori delle alfa glucosidasi

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Insulina

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

a. la randomizzazione e l'allocazione non sono adeguatamente descritte o riportate in alcuni studi; la maggior parte degli studi hanno un disegno open-label; b. Le casistiche arruolate nei trial sono solitamente esigue; c. Il Funnel plot mostra asimmetria; d. Presenza di eterogeneità.

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

Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Tasso di eventi		Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
							Controllo.	Intensivo		Controllo	Trattamento

RADDOPPIO DELLA CREATININEMIA

Metformina

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Pioglitazone

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Secretagoghi dell'insulina

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

DPP-4i

17104 (3 RCT)	grave ^c	non importante	non importante	grave ^a	nessuno	⊕⊕○○ BASSA	167/8517 (2.0%)	189/8587 (2.2%)	OR 1.30 (0.67 to 2.53)	20 per 1.000	6 più alta per 1.000 (da 6 più bassa to 29 più)
------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	-----------------	--------------------	----------------------------------	--------------	---

GLP-1 RA

19277 (4 RCT)	grave ^c	non importante	non importante	grave ^a	nessuno	⊕⊕○○ BASSA	237/9547 (2.5%)	298/9730 (3.1%)	OR 0.92 (0.74 to 1.14)	25 per 1.000	2 più bassa per 1.000 (da 6 più bassa to 3 più)
------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	-----------------	-----------------	----------------------------------	--------------	---

SGLT-2i

La terapia del diabete mellito di tipo 2

29809 (4 RCT)	non importante	non importante	non importante	grave ^a	MOLTO strong association	⊕⊕⊕⊕ ALTA	354/11626 (3.0%)	327/18183 (1.8%)	OR 0.58 (0.44 to 0.79)	30 per 1.000	13 più bassa per 1.000 (da 17 più bassa to 6 più bassa)
------------------	-------------------	----------------	----------------	--------------------	-----------------------------	--------------	---------------------	---------------------	----------------------------------	-----------------	---

Inibitori delle alfa glucosidasi

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Insulina

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

a. la randomizzazione e l'allocazione non sono adeguatamente descritte o riportate in alcuni studi; la maggior parte degli studi hanno un disegno open-label; b. Le casistiche arruolate nei trial sono solitamente esigue; c. Il Funnel plot mostra asimmetria; d. Presenza di eterogeneità.

Evidenze farmacoeconomiche

La ricerca degli studi di farmacoeconomia è stata effettuata includendo come keyword il controllo glicemico; la selezione degli studi è stata effettuata considerando l'orizzonte temporale dell'analisi, la popolazione target ed escludendo report di valutazione del profilo (anche economico) di specifiche alternative realizzati dalle aziende produttrici degli stessi.

Inoltre, data l'ampia disponibilità di studi che comparano coppie, o un numero limitato, di approcci a fronte dell'ampia disponibilità di trattamenti ad oggi disponibili, per quanto riguarda le evidenze farmaco economiche, in questo caso è riportata solo la sintesi di una selezione degli studi. La ricerca è stata condotta fino al 01/05/2021.

Stringa di ricerca

(economic or cost or cost-effectiveness) and drugs and (glycemic control type 2 diabetes) Filters in the last 10 years, Review, Humans

("economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[MeSH Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields] OR ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) OR ("cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields])) AND ("drug s"[All Fields] OR "pharmaceutical preparations"[MeSH Terms] OR ("pharmaceutical"[All Fields] AND "preparations"[All Fields]) OR "pharmaceutical preparations"[All Fields] OR "drugs"[All Fields]) AND (("glycaemic"[All Fields] OR "glycemic"[All Fields]) AND ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields]) AND ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]))

Translations

economic: "economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields]

cost: "economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]

cost-effectiveness: "cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]

drugs: "drug's"[All Fields] OR "pharmaceutical preparations"[MeSH Terms] OR ("pharmaceutical"[All Fields] AND "preparations"[All Fields]) OR "pharmaceutical preparations"[All Fields] OR "drugs"[All Fields]

glycemic: "glycaemic"[All Fields] OR "glycemic"[All Fields]

control: "controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller's"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields]

type 2 diabetes: "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]

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

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
Johnston R 2017 ³⁸	Regno Unito, <i>Sterline</i>	empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, sitagliptin, pioglitazone, gliclazide, repaglinide (pazienti intolleranti o con controindicazioni a metformina)	Costo-utilità, (lifetime e 40 anni)	Pioglitazone è l'opzione meno costosa; gliclazide and sitagliptin costano più del pioglitazone; canagliflozin, empagliflozin e dapagliflozin costano di più di pioglitazone, sitagliptin and gliclazide	Glicazide si associa a minori QALY vs pioglitazone; canagliflozin, empagliflozin e dapagliflozin si associano a QALYs maggiori di pioglitazone, sitagliptin e gliclazide	Pioglitazone costa meno e dà maggiori benefici di gliclazide e sitagliptin. Canagliflozin, empagliflozin e dapagliflozin hanno ICUR <20,000 £/QALY vs sitagliptin, ma 20,000 £/QALY vs gliclazide e pioglitazone	Dapagliflozin, canagliflozin e empagliflozin in monoterapia sono costo- efficaci rispetto a sitagliptin, ma non rispetto a gliclazide, pioglitazone o repaglinide, anche se potrebbero essere competitivi.
Shyangdan D 2011 ³⁹	Regno Unito, <i>Sterline</i>	Liraglutide vs glargine, sitagliptin o exenatide in aggiunta a metformina	Costo-utilità, (lifetime e 40 anni)	Costi più alti per liraglutide	Aumento QALY con liraglutide	ICUR per liraglutide 1.8 mg: £15,130/QALY vs glargine, £10,054/QALY vs exenatide, £10,465/QALY vs sitagliptin	Liraglutide è un'opzione costo-efficace in aggiunta alla metformina
Geng J 2015 ⁴⁰	Diversi sistemi sanitari, <i>Dollari USA 2013</i>	DPP-4i vs - insulina, - glitazoni, - sulfoniluree (Review)	Costo-utilità	DPP-4i aumentano i costi vs SU, mentre rispetto a glitazoni TDZs e insulina l'impatto sui costi varia secondo il contesto	DPP-4i aumentano i QALY rispetto ai farmaci di confronto	ICUR per DPP4i: - vs. SU e glitazoni: costo-efficaci in molti sistemi, ma non in tutti; - vs insulina: costo-efficaci	La costo-efficacia dei DPP4i dipende dal sistema di riferimento, ma appare favorevole nella maggior parte dei casi.

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

Hong D 2019 ⁴¹	Diversi sistemi sanitari, <i>Dollari USA 2013</i>	GLP-1, SGLT-2, DPP-4i vs altri farmaci (Review)	Costo-utilità	I nuovi farmaci aumentano I costi rispetto a TZD e SU, mentre i risultati rispetto a insulina sono variabili	I nuovi farmaci aumentano i QALY rispetto a TZD e SU, mentre i risultati rispetto a insulina sono variabili	ICUR favorevoli per costo-efficacia dei nuovi farmaci vs TZD e SU, variabili vs insulina	I nuovi farmaci sono generalmente costo-efficaci nei vari sistemi sanitari
Bruhn 2016 ⁴²	USA, <i>Dollari USA 2014</i>	Albiglutide vs insulina lispro (ambedue associate a glargine); Albiglutide vs glargine; Albiglutide vs Sitagliptin	Costo-utilità (a 50 anni)	Costi di albiglutide: +\$4,332 vs lispro +\$2,597 vs glargine +\$2,223 vs sitagliptin	Aspettativa di vita con albiglutide (anni): +0.099 vs lispro +0.017 vs glargine +0.11 vs sitagliptin QALY con albiglutide: +0.099 vs lispro +0.033 vs glargine +0.101 vs sitagliptin	ICER per albiglutide: \$43,541 per QALY vs lispro; \$79,166 per QALY vs glargine; \$22,094 per QALY vs sitagliptin	Con un WTP di \$100,000 per QALY, albiglutide è costo-efficace rispetto a tutti i farmaci di confronto; con un di \$50,000 per QALY, albiglutide è costo efficace rispetto a sitagliptin e lispro
Tzanetakos 2017 ⁴³	Grecia, <i>Euro 2016</i>	Exenatide vs Insulina Glargine; Exenatide vs Liraglutide	Costo-utilità (40 anni)	Exenatide si associa ad un aumento di costi diretti rispetto a insulina glargine (+€2,061) e Liraglutide (+€110)	Aspettativa di vita con exenatide (anni): +0.003 vs glargine +0.004 vs liraglutide QALY on exenatide: +0.458 vs glargine +0.039 vs liraglutide,	ICER per exenatide €4,499/QALY vs glargine €2,827/QALY vs liraglutide	Exenatide è un'opzione costo-efficace per il diabete tipo 2 mal controllato con farmaci orali rispetto all'insulina a vari WTP rispetto a glargine e rispetto alla liraglutide per un WTP superiore a >=€20,000 per QALY

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

Hunt 2017 ⁴⁴	Italia, <i>Euro 2015</i>	Liraglutide vs lixisenatide	Costo-utilità (lifetime)	Liraglutide è associate a costi lifetime lievemente più elevati (€243)	Liraglutide aumenta l'aspettativa di vita (+0.11 anni) e i QALY (+0.12), riducendo o ritardando le complicanze del diabete	ICER per Liraglutide (vs lixisenatide) €2,001 per QALY	Liraglutide ha una probabilità del 77.2% di essere costo- efficace alla soglia WTP di €30,000 per QALY
Kvapil 2017 ⁴⁵	Repubblica Ceca, <i>Corona Ceca 2016</i>	IdegLira vs insulina basal-bolus	Costo-efficacia e costo-utilità (50 anni)	IDegLira si associa a costi più elevati (+107,829 CZK)	IDegLira reduce o ritarda le complicanze, aumentando l'aspettativa di vita (+0.10 anni) e i QALY (+0.31)	ICER CKZ 1,043,842 per anno ICUR CZK 345,052 per QALY	IDegLira è probabilmente costo- efficace rispetto alla terapia insulinica basal- bolus alla soglia di WTP comunemente accettata nella repubblica ceca (CZK 1,100,000 / QALY).
Gu 2017 ⁴⁶	Cina, <i>Yuan 2014</i>	Exenatide vs Insulina glargine	Costo-utilità (40 anni)	Exenatide si associa a costi più bassi (-177,706 Y) per prezzo più basso per farmaci e ridotto costo per eventi	Exenatide: QALY +1.94, aspett. vita +0.03 anni	Exenatide è più vantaggiosa	Exenatide è superiore a glargine (con maggiori QALY e minori costi). I risultati sono confermati da analisi di sensibilità.

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

Davies 2016 ⁴⁷	Regno Unito,	- IDegLira vs IGLar+Lira	Costo-utilità (40 anni)	Costi diretti IDegLira:	Con IDegLira, QALY:	IDegLira è dominante rispetto a vs IGLar+Lira e IGLar+3xIAsp, (aumento QALY con riduzione costi).	IDegLira è una opzione costo-efficace rispetto alle altre opzioni per l'intensificazione del trattamento nei pazienti non adeguatamente controllati con insulina basale.
	2015 GBP	- IDegLira vs IGLar+3xIAsp - IDegLira vs IGLar		-£971 vs IGLar+Lira, -£1,698 vs IGLar+IAsp, +£1,441 vs IGLar	+0.123 vs IGLar+Lira, +0.414 vs IGLar+3xIAsp, +0.237 vs IGLar	ICER IDegLira vs IGLar £6,090 per QALY, confermato con analisi di sensibilità.	
Kousoulakou 2017 ⁴⁸	Grecia, Euro 2014	Vildagliptin vs glimepiride	Costo-efficacia e costo-utilità (lifetime)	Con vildagliptin, costo del farmaco superiore ma costi per eventi avversi e comorbidità inferiori a glimepiride Costi diretti totali - €74	Con vildagliptin aspett. vita +0.11 anni QALY +0.11	Vildagliptin è superiore a glimepiride (aumento QALY e riduzione costi diretti)	Vildagliptin è superiore a glimepiride in aggiunta alla metformina nel trattamento del diabete di tipo 2.
Hunt 2017 ⁴⁹	Paesi Bassi, Euro 2015	IDegLira vs IGLar U100+3x IAsp (basal-bolus) per 5 anni, poi tutti basal-bolus.	Costo-utilità (lifetime, 50 anni)	Costi diretti scontati (€): 58014 IDegLira, 62620 basal-bolus (IDegLira -€4679)	IDegLira vs basal bolus Aspett. di vita (anni) 16.74 vs 16.49 QALYs 10.61 vs 10.18	IDegLira è superiore a basal-bolus (aumento QALY e riduzione costi)	IDegLira è un'alternativa vantaggiosa alla terapia basal-bolus per i pazienti non controllati con la sola insulina basale.
Mezquita-Raya 2017 ⁵⁰	Spagna, Euro 2015	Liraglutide vs Lixisenatide (per 3 anni, poi insulina) in aggiunta a metformina	Costo-efficacia e costo-utilità (lifetime)	Liraglutide aumenta i costi (+€454) a causa di aumentate spese per farmaci, parzialmente compensate dalla riduzione delle complicanze del diabete.	Liraglutide aumenta l'aspettativa di vita (+0.12 anni) e i QALY (+0.13), per riduzione dell'incidenza di complicanze.	Liraglutide vs lixisenatide ICER è €4,493/anno ICUR €4,113/QALY	Liraglutide è probabilmente un trattamento costo-efficace in aggiunta alla metformina per i WTP comunemente accettati in Spagna.

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

Ericsson 2017 ⁵¹	Svezia, <i>Corona svedese</i> 2013	IDegLira vs altre strategie di intensificazione della terapia	Costo-utilità (40 anni)	Costi diretti IDegLira (SEK): vs IAsp+NPH -47,200 vs IAsp+IGlar -115,200 vs Lira+IGlar -3,500 vs Lira+NPH +24,000 vs IGlar +27,700	QALY IDegLira vs IGlar +0.97 vs NPH +0.97 vs IAsp+IGlar +2.14 vs IAsp+NPH +2.14 vs Lira+IGlar +0.40 vs Lira+NPH +0.40	IDegLira è superiore a IAsp+IGlar, IAsp+NPH e Lira+IGlar. ICUR (SEK per QALY) di IDegLira: 28,400 vs IGlar, 70,100 vs NPH 60,000 vs Lira+NPH	IDegLira è più efficace e meno costoso dei regimi basal-bolus; può essere costo-efficace con una soglia di SEK70,000 o inferiore rispetto alla titolazione dell'insulina basale o aggiunta di GLP1.
Zhang 2016 ⁵²	Cina, <i>RMB</i> 2012	Litaglutide vs exenatide in aggiunta a metformina.	Costo-efficacia (30 anni)	Costo totale: liraglutide 407,582 RMB, exenatide 412,065 RMB (- 4,483 RMB per liraglutide).	Lira vs Exe (30 anni) <i>Aspett. di vita (anni)</i> 14.506 vs 14.369 QALYs 10.018 vs 9.630	ICER per Liraglutide -11,550 RMB/QALYs	Liraglutide ha minori costi e maggiore efficacia di exenatide
Gu 2016 ⁵³	Cina, <i>Yuan</i> 2015	Dapagliflozin vs Acarbose (monoterapia). Cardiff Diabetes Model.	Costo-efficacia (40 anni)	Costi aggiustati a 40 anni: ¥ 161.010,05 dapagliflozin, ¥ 169.449,46 acarbose (risparmio di ¥ 8,439)	Dapagliflozin: +0.25 QALY e ad un rispetto ad acarbose. Risparmio: ¥ 33,786 per QALY	Dapagliflozin è superiore a acarbose (costi più bassi e QALY maggiori)	Dapagliflozin si associa a minore incidenza di malattie cardiovascolari, ipoglicemia e mortalità, con aumento di QALY e minori costi.
Hunt 2017 ⁵⁴	USA, <i>Dollari USA</i>	IDegLira vs IGlarU100 (con educazione e titolazione) in pazienti non controllati con con insulina basale.	Costo-efficacia (lifetime, 50 anni)	IDegLira vs IGlar <i>Costi annuali del trattamento</i> \$10,280.24 vs \$6,733.53 <i>Costi diretti medi</i> IDegLira +\$16,970 per prezzo farmaco, - \$527 per complicanze cardiovascolari e - \$369 per ulcere/amputazioni	IDegLira vs IGlar: ICER \$96,039/anno ICUR \$63,678/anno	IDegLira è costo-efficace	IDegLira migliora i risultati clinici a lungo termine per i pazienti in controllo insufficiente con insulina basale rispetto all'educazione e titolazione di glargine

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

Vega-Hernandez 2017 ⁵⁵	Regno Unito, <i>Sterline 2016</i>	Liraglutide 1.2/1.8 mg vs Dapagliflozin 10 mg (in duplice/triplice terapia)	Costo-efficacia (lifetime)	Duplica terapia: <i>liraglutide 1.2 mg</i> -costi del trattamento più alti -costi complicanze più bassi -costi totali inferiori <i>liraglutide 1.8 mg</i> -costi del farmaco più alti -costi complicanze più bassi -costi totali superiori	Duplica terapia: <i>liraglutide 1.2 e 1.8 mg:</i> aumento di QALYs e aspettativa di vita Triplice terapia: lira 1.2 QALY + 0.064 lira 1.8 QALY + 0.067	Liraglutide 1.2 mg è superiore a dapagliflozin 10 mg per efficacia con costi minori. Liraglutide 1.8 è costo-efficace anche nella maggioranza delle analisi di sensibilità	Liraglutide 1.2 mg e 1.8 mg sono costo-efficaci rispetto a dapagliflozin 1.2 e 1.8 mg sia in duplice che in triplice terapia.
Hunt 2017 ⁵⁴	Regno Unito, <i>Sterline 2015</i>	Liraglutide 1.8 mg vs lixisenatide 20 µg in aggiunta a metformina.	Costo-efficacia (20 e 10 anni)	Liraglutide 1.8 mg vs Lixisenatide 20 µg <i>Costi diretti (£):</i> 37,158 vs 36,174 Il maggior costo di liraglutide è parzialmente compensato dal minore costo per complicanze.	Liraglutide vs Lixisenatide <i>Aspettativa di vita (anni)</i> 13.54 vs 13.45 QALYs 8.87 vs 9.76	ICER : £10,351/anno ICUR: £8901/QALY	Liraglutide 1.8 mg è costo efficace rispetto a lixisenatide
Hunt 2017 ⁵⁴	Stati Uniti, <i>Dollari USA 2015</i>	IDegLira vs Lira+IGlar	Costo-efficacia (20-10 anni)	IDegLira vs Lira+IGlar <i>Costi diretti (\$)</i> 206,385 vs 223,072 (- 17,687) (minor costo acquisto IDegLira)	IDegLira vs Lira+IGlar <i>Aspettativa vita (anni)</i> 14.0 vs 14.02 QALYs 8,94 vs 8,91	ICER: IDegLira è superiore	IDegLira è superiore a Lira+IGlar
Roussel 2016 ⁵⁶	Francia, <i>Euro 2013</i>	Liraglutide - vs Sitagliptin - vs Glimepiride	Costo-efficacia (5, 10, 20 anni)	<i>Costi diretti (€)</i> - vs Sitagliptin 43,031 vs 40,472 - vs glimepiride 41,481 vs 36,786 (prezzo più alto di liraglutide parzialmente compensato dalle minori complicanze).	- vs <i>Sitagliptin:</i> aspettativa vita (anni) 15.62 vs 15.43 QALYs 10.09 vs 9.84 - vs <i>Glimepiride</i> aspettativa vita (anni) 15.63 vs 15.47 QALYs 10.25 vs 10.02	ICERs per liraglutide €10,436 vs sitagliptin €20,709 vs glimepir. per QALY guadagnato.	La liraglutide è costo- efficace rispetto a sitagliptin e glimepiride

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

Chuang 2016 ⁵⁷	Regno Unito, <i>Sterline 2014</i>	Exenatide sett. vs - Dulaglutide 1.5 mg/s - Liraglutide 1.2 mg/d - Liraglutide 1.8 mg /d - Lixisenatide 20 µg /d. In aggiunta a metformina.	Costo-efficacia (lifetime)	<i>Costi lifetime</i> Exenatide: €19,930 Dulaglutide: €19,903 Liraglutide 1.2 mg: €19,827 Liraglutide 1.8 mg: €22,016 Lixisenatide: €19,192	<i>QALY</i> Exenatide: 11.279 Dulaglutide: 11.233 Liraglutide 1.2 : 11.177 Liraglutide 1.8: 11.236 Lixisenatide: 11.206	Exenatide settimanale è costo- efficace rispetto ai trattamenti di confronto	Questa è la prima stima della costo-efficacia di exenatide settimanale rispetto agli altri agonisti GLP1 in aggiunta alla metformina
Gordon 2016 ⁵⁸	Svezia, <i>Euro 2015</i> (SEK convertite in Euro)	Exenatide 2X vs Lispro 3X in aggiunta a glargine	Costo-efficacia (lifetime, 40 anni)	Exenatide vs Lispro (€) <i>Costs attesi</i> 44,526 vs 43,256	Exenatide vs Lispro <i>QALYs</i> 11.51 vs 10.86	ICUR €1,971/QALY	Exenatide è costo- efficace rispetto a lispro quale aggiunta alla terapia con insulina basale
Tzanetakos 2016 ⁵⁹	Grecia, <i>Euro 2015</i>	Dapagliflozin vs: - sulfanilurea - DPP4i in aggiunta a metformina	Costo-efficacia (lifetime, 40 anni)	<i>Costi diretti lifetime (€):</i> Dapagliflozin vs sulfanilurea 24,997 vs 19,855 Dapagliflozin vs DPP-4i 25,088 vs 24,332	<i>Aspettativa vita (anni)</i> Dapagliflozin vs SU 14.77 vs 14.76 Dapagliflozin vs DPP-4i 14.71 vs 14.70 <i>QALYs</i> Dapagliflozin vs SU 12.22 vs 11.73 Dapagliflozin vs DPP-4i 12.24 vs 12.19	<i>ICER (€/QALY)</i> - vs SU 10,623€ - vs DPP-4i 17,695€	Dapagliflozin ha il 79.7% di probabilità di essere costo-efficace rispetto a SU o DPP4i con una soglia di WTP di €34,000 /QALY.
Sabapathy 2016 ⁶⁰	Canada, (CAN\$)	- Canagliflozin 300 mg - Canagliflozin 100 mg vs Sitagliptin 100 mg in aggiunta a metformina e sulfanilurea	Costo-efficacia (40 anni)	CANA 300 mg vs SITA 100 mg <i>Costi totali (\$)</i> 44,680 vs 46,897 (diff.: - 2,217) CANA 100 mg vs SITA 100 mg 45,247 vs 47,807 (diff. - 2,560)	CANA 300 mg vs SITA <i>Aspettativa vita (anni)</i> 11.99 vs 11.76 (+0.23) <i>QALYs</i> 8.65 vs 8.35 (+0.31) CANA 100 mg vs SITA <i>Aspettativa vita (anni)</i> 12.04 vs 11.83 (+0.21) <i>QALYs</i> 8.64 vs 8.37 (+0.28)	Canagliflozin (300 mg e 100 mg) si associa a riduzione dei costi ed aumento dei QALY rispetto a sitagliptin.	Canagliflozin ha il 100% di probabilità di essere costo-efficace rispetto a sitagliptin per qualsiasi WTP.

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

Gordon 2016 ⁵⁸	Regno Unito, <i>Sterline 2015</i>	Alogliptin 12.5/25mg vs sulfanilurea, in aggiunta a metformina	Costo-efficacia e costo-utilità (lifetime)	Alogliptin implica costi più alti (+£1,131 per 12.5mg e +£1,012 per 25mg) per i prezzi più elevati, parzialmente bilanciati dalla riduzione dei costi per complicanze.	Alogliptin 12.5 mg: +0.044 anni di vita +0.103 QALY Alogliptin 25mg: +0.081 anni di vita +0.140 QALY	<i>ICER (£/anno)</i> 12.5mg £25,588 25 mg £12,476 <i>ICUR (£/QALY)</i> 12.5mg £10,959 25 mg £7,217	Alogliptin è una alternativa costo- efficace alle sulfoniluree per i pazienti inadeguatamente controllati con la metformina
	Cina, <i>Yuan 2014</i>	Saxagliptin vs Acarbose in aggiunta a metformina	Costo-efficacia e costo-utilità (40 anni)	Saxagliptin si associa a riduzione dei costi (per vantaggi su peso e ipoglicemia) nonostante costi più alti per scompenso cardiaco, stroke e nefropatia	Saxagliptin: Aspett. vita (anni) +0.02 QALY +0.48	Il saxagliptin è superiore ad acarbose, sia per ridotti costi che per aumento dei QALY	Saxagliptin è superiore a acarbose, per un piccolo aumento di QALY e con costi minori, nei pazienti cinesi inadeguatamente controllati con la sola metformina
	Thailandia, <i>Dollari USA</i> <i>2014</i>	DPP4-i (saxagliptin, sitagliptin evidagliptin) vs metformina (MET) e vs sulfoniluree (SU), in monoterapia	Costo-efficacia e costo-utilità (lifetime)	DPP4i aumentano i costi rispetto a MET e SU	DPP4-i riducono i QALY rispetto a MET; DPP4-i aumentano i QALY rispetto a SU (+0.031)	DPP4-i sono inferiori (per minori QALY e maggiori costi) rispetto a MET ICURS vs SU: fra US\$110,215 e US\$137,456 per QALY	La monoterapia con inibitori DPP4 non è un trattamento costo- efficace per gli anziani con diabete in Thailandia rispetto alla metformina o alle sulfoniluree.
	Permsuwan et al. 2016 ⁶¹						

5.5. TERAPIA CON INSULINA BASALE

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

Quesito

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

Critici: Ipoglicemie (8)

Non critici: Qualità della vita (6)

Preferenze del paziente (6)

HbA1c (2)

Peso corporeo (2)

Chetosi (2)

Popolazione Persone con diabete di tipo 2

Intervento Analoghi lenti dell'insulina

Confronto Insulina NPH

Outcome critici Ipoglicemia

Setting Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema

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 insulina⁶²⁻⁶⁴ 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 2⁶⁵⁻⁶⁸.	

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 outcome (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 guida¹⁻⁴.

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 ⁶⁹ .	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} .	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☐	Piccoli ☐	Moderati ☐	Grandi ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☐	Trascurabili ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☒	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☐	Non rilevante ☒			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☐	A favore ☒	Variabile ☐	Non so ☐
Risorse necessarie	Elevate ☐	Moderate ☐	Trascurabili ☐	Moderato risparmio ☐	Ampio risparmio ☐	Variabile ☒	Non so ☐
Evidenza su risorse	Molto bassa ☐	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☒			Nessuno studio ☐
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☒	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐

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

Equità	Ridotta ☐	Probab. ridotta ☐	Probab. no impatto ☒	Probab. aumentata ☐	Aumentata ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Accettabilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐
Fattibilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte a favore dell'intervento, con qualità delle prove molto bassa

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

Motivazione della raccomandazione

Vi sono numerose evidenze provenienti da trial clinici che mostrano come l'uso degli analoghi lenti dell'insulina, rispetto a NPH, si associ ad un rischio minore di ipoglicemie totali e notturne e ad una tendenziale riduzione degli eventi ipoglicemici severi. Inoltre, nonostante il disegno dei trial clinici inclusi nella valutazione sia nella maggior parte dei casi *"treat-to-target"*, si è osservato un modesto, ma significativo, effetto positivo anche su HbA1c e glicemie a digiuno a favore degli analoghi lenti dell'insulina (detemir e glargine U100). Non vi sono trial di confronto tra le nuove formulazioni di analoghi lenti dell'insulina con NPH; tuttavia, confronti diretti tra degludec e glargine U300 con glargine U100 mostrano simili effetti su ipoglicemia e HbA1c ed effetti migliori su glicemia a digiuno per degludec. Per tali motivi, la raccomandazione ad usare gli analoghi lenti dell'insulina, rispetto a NPH, può essere estesa a tutte le formulazioni esistenti in commercio.

La qualità delle evidenze è bassa, in particolare per il disegno in aperto della maggior parte degli studi inclusi e per la presenza di elevata eterogeneità per la maggior parte degli *outcome* critici.

Gli studi di farmacoeconomia mostrano che le nuove formulazioni hanno costi diretti maggiori; tuttavia, il rapporto costo-efficacia è generalmente favorevole per QALY guadagnati e per gli effetti positivi su rischio ipoglicemico e controllo glicemico. La disponibilità di biosimilari con costi diretti ridotti può ulteriormente migliorare il rapporto costo-efficacia.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Non ci sono dati di efficacia e sicurezza nei soggetti ultrasettantacinquenni;

Considerazioni sull'implementazione

Gli analoghi lenti sono già considerati in Italia lo *standard of care*^{7,8}. La prescrizione di insulina NPH dovrebbe essere fortemente scoraggiata e NPH gradualmente sostituita indipendentemente dal controllo glicemico. I medici di medicina generale e gli specialisti dovrebbero essere informati sui contenuti di questa raccomandazione attraverso specifici corsi di educazione continua in medicina.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa linea guida possono essere fatti mediante la consultazione di database già esistenti^{12,13}.

Priorità di ricerca

Nessuna

EVIDENZE A SUPPORTO

I dati derivano da una metanalisi già pubblicata alla quale si rimanda per informazioni più dettagliate e che è stata aggiornata per questa edizione delle linee guida fino al 01/03/2022⁷⁰, senza trovare nessun ulteriore studio. Si rimanda pertanto alle pubblicazioni sul sito del SNLG e a quelle internazionali su riviste di settore⁷¹⁻⁷³.

Stringa di ricerca

Pubmed

("insulin detemir"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "detemir"[All Fields]) OR "insulin detemir"[All Fields] OR "detemir"[All Fields]) OR ("insulin glargine"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "glargine"[All Fields]) OR "insulin glargine"[All Fields] OR "glargine"[All Fields]) OR ("insulin degludec"[Supplementary Concept] OR "insulin degludec"[All Fields] OR "degludec"[All Fields]) OR aspart[All Fields] OR ("insulin lispro"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "lispro"[All Fields]) OR "insulin lispro"[All Fields] OR "lispro"[All Fields]) OR glulisine[All Fields] AND Randomized Controlled Trial[ptyp] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms])

Embase

'detemir'/exp OR detemir OR 'glargine'/exp OR glargine OR 'degludec'/exp OR degludec OR 'aspart'/exp OR aspart OR 'lispro'/exp OR lispro OR 'glulisine'/exp OR glulisine AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 'randomized controlled trial'/de AND 'humans'/de.

Cochrane Library

Trials matching detemir or glargine or degludec or aspart or lispro or glulisine in Title Abstract Keyword - in Trials (Word variations have been searched) [Source: The International Clinical Trial Registry Platform].

Definizioni

L'ipoglicemia è stata definita secondo i criteri dell'American Diabetes Association workgroup⁷⁴. L'ipoglicemia totale è stata definita come la somma degli eventi di ipoglicemia confermata e severa.

Grado di evidenza (GRADE)

Valutazione delle evidenze									Sintesi dei risultati		
Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Tasso di eventi		Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
							Controllo	Trattamento		Controllo	Trattamento

Ipoglicemia totale

4993 (13 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	non importante	associazione molto forte	⊕⊕○○ BASSA	1371/2284 (60.0%)	1291/2709 (47.7%)	OR 0.70 (0.57;0.86)	600 per 1000	88 meno per 1000 (da 139 a 37 meno)
------------------	--------------------	--------------------	----------------	-------------------	-----------------------------	---------------	----------------------	----------------------	-------------------------------	-----------------	--

Ipoglicemia notturna

15892 (3 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	non importante	associazione molto forte	⊕⊕○○ BASSA	508/2204 (23.0%)	732/2617 (28.0%)	OR 0.48 (0.38;0.62)	230 per 1000	105 meno per 1000 (da 128 a 74 meno)
------------------	--------------------	--------------------	----------------	-------------------	-----------------------------	---------------	---------------------	---------------------	-------------------------------	-----------------	---

Ipoglicemia severa

3297 (1 RCT)	grave ^a	non importante	non importante	non importante	bias di pubblicazione sospetto	⊕⊕○○ BASSA	59/3407 (1.7%)	52/3556 (1.5%)	OR 0.87 (0.57;1.32)	17 per 1000	2 meno per 1000 (da 7 meno a 5 più)
-----------------	--------------------	-------------------	-------------------	-------------------	--------------------------------------	---------------	-------------------	-------------------	------------------------	----------------	--

a. la randomizzazione e l'allocazione non sono adeguatamente descritte o riportate in alcuni studi; la maggior parte degli studi hanno un disegno open-label; b. Le casistiche arruolate nei trial sono esigue o derivanti da un unico trial; c. Il Funnel plot mostra asimmetria; d. Presenza di eterogeneità; e. dati derivanti da evidenze indirette (mancano trial).

5.6. TERAPIA CON ANALOGHI LENTI DELL'INSULINA BASALE

Quesito

Nei pazienti con diabete di tipo 2 che necessitano di terapia insulinica con analoghi lenti, sono preferibili gli analoghi lenti a maggiore (degludec e glargine U300) o a minore durata di azione (detemir e glargine U100)?

Critici: Ipoglicemia (8)

Non critici: Qualità della vita (6)

Preferenze del paziente (6)

HbA1c (2)

Peso corporeo (2)

Chetosi (2)

Popolazione Persone con diabete di tipo 2

Intervento Analoghi lenti dell'insulina a maggiore durata di azione

Confronto Analoghi lenti dell'insulina a minore durata di azione

Outcome critici Ipoglicemia

Setting 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 insulina⁶²⁻⁶⁴ e rappresenta un ostacolo al raggiungimento dei target glicemici desiderati. Le evidenze disponibili suggeriscono che gli analoghi lenti dell'insulina a maggiore durata di azione siano associati ad un minore rischio di ipoglicemia rispetto all'insulina umana e agli analoghi lenti a minore durata di azione nel diabete di tipo 1⁷⁵, mentre nei soggetti con diabete di tipo 2 i dati sono più controversi⁷⁶⁻⁷⁸.	

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccoli	Effetti degli analoghi lenti dell'insulina a maggiore durata di azione sul rischio di ipoglicemie severe rispetto a quelli a minore durata di azione Ipoglicemia totale: -32% Ipoglicemia notturna: -31% Nessun effetto significativo sul rischio di ipoglicemia severa	

Effetti sfavorevoli

Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessun aumento rilevante di eventi avversi con il trattamento proposto nei trial disponibili in letteratura.	

Grado di evidenza

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Bassa	Bassa per ipoglicemie totali; moderata per ipoglicemia 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 guida¹⁻⁴.

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 a maggiore rispetto a quelli a minore durata di azione è favorevole per la riduzione del rischio di ipoglicemia totale e notturna.	

Risorse necessarie

Quale è l'ammontare dei costi previsti?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Costi diretti elevati ⁶⁹ .	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 atteso (gli analoghi lenti dell'insulina a
nessun maggiore durata di azione sono già considerati in Italia lo
impatto *standard of care*^{7,8}).

Accettabilità

L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Gli analoghi lenti dell'insulina a maggiore durata di azione sono già considerati in Italia lo <i>standard of care</i> ^{7,8} .	

Fattibilità

L'intervento è fattibile?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	Gli analoghi lenti dell'insulina a maggiore durata di azione sono già considerati in Italia lo <i>standard of care</i> ^{7,8} .	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☐	Piccoli ☐	Moderati ☐	Grandi ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☐	Trascurabili ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☒	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☐	Non rilevante ☒			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☐	A favore ☒	Variabile ☐	Non so ☐
Risorse necessarie	Elevate ☐	Moderate ☐	Trascurabili ☐	Moderato risparmio ☐	Ampio risparmio ☐	Variabile ☒	Non so ☐
Evidenza su risorse	Molto bassa ☐	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☒			Nessuno studio ☐
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☒	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐

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

Equità	Ridotta ☐	Probab. ridotta ☐	Probab. no impatto ☒	Probab. aumentata ☐	Aumentata ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Accettabilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐
Fattibilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte a favore dell'intervento, con qualità delle prove moderata

Si raccomanda l'uso degli analoghi lenti dell'insulina a maggiore durata di azione, rispetto a quelli a minore durata di azione, per tutti i pazienti con diabete di tipo 2 che necessitano di insulina basale.

Motivazione della raccomandazione

Vi sono numerose evidenze provenienti da trial clinici che mostrano come l'uso degli analoghi lenti dell'insulina a maggiore durata di azione si associ ad un rischio minore di ipoglicemie totali e notturne e ad una tendenziale riduzione degli eventi ipoglicemici severi a parità di controllo metabolico e senza aumenti di peso corporeo.

La qualità delle evidenze è moderata, in particolare per il disegno in aperto della maggior parte degli studi inclusi e per la presenza di elevata eterogeneità per alcuni degli *outcome* critici.

Gli studi di farmacoeconomia mostrano che le nuove formulazioni hanno costi diretti maggiori; tuttavia, il rapporto costo-efficacia è generalmente favorevole per QALY guadagnati e per gli effetti positivi su rischio ipoglicemico. La disponibilità di biosimilari con costi diretti ridotti può ulteriormente migliorare il rapporto costo-efficacia.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Non ci sono dati di efficacia e sicurezza nei soggetti ultrasettantacinquenni.

Considerazioni sull'implementazione

Gli analoghi lenti sono già considerati in Italia lo *standard of care*^{7,8}. La prescrizione di analoghi lenti a maggiore durata di azione dovrebbe essere incoraggiata e gradualmente sostituita a quelli a minore durata di azione indipendentemente dal controllo glicemico. I medici di medicina generale e gli specialisti dovrebbero essere informati sui contenuti di questa raccomandazione attraverso specifici corsi di educazione continua in medicina.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa linea guida possono essere fatti mediante la consultazione di database già esistenti^{12,13}.

Priorità di ricerca

Sono necessari ulteriori trial clinici di confronto tra analoghi lenti a maggiore durata e quelli a minore durata di azione per aumentare il livello di evidenza.

EVIDENZE A SUPPORTO

I dati derivano da una metanalisi non ancora pubblicata con stringa di ricerca sottoriportata fino al 01/05/2022.

Stringa di ricerca

Pubmed

("insulin detemir"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "detemir"[All Fields]) OR "insulin detemir"[All Fields] OR "detemir"[All Fields]) OR ("insulin glargine"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "glargine"[All Fields]) OR "insulin glargine"[All Fields] OR "glargine"[All Fields]) OR ("insulin degludec"[Supplementary Concept] OR "insulin degludec"[All Fields] OR "degludec"[All Fields]) OR aspart[All Fields] OR ("insulin lispro"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "lispro"[All Fields]) OR "insulin lispro"[All Fields] OR "lispro"[All Fields]) OR glulisine[All Fields] AND Randomized Controlled Trial[ptyp] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms])

Embase

'detemir'/exp OR detemir OR 'glargine'/exp OR glargine OR 'degludec'/exp OR degludec OR 'aspart'/exp OR aspart OR 'lispro'/exp OR lispro OR 'glulisine'/exp OR glulisine AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 'randomized controlled trial'/de AND 'humans'/de.

Cochrane Library

Trials matching detemir or glargine or degludec or aspart or lispro or glulisine in Title Abstract Keyword - in Trials (Word variations have been searched) [Source: The International Clinical Trial Registry Platform].

Definizioni

L'ipoglicemia è stata definita secondo i criteri dell'American Diabetes Association workgroup ⁷⁴. L'ipoglicemia totale è stata definita come la somma degli eventi di ipoglicemia confermata e severa.

Grado di evidenza (GRADE)

Valutazione delle evidenze									Sintesi dei risultati		
Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Tasso di eventi		Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
							Controllo	Trattamento		Controllo	Trattamento

Ipoglicemia totale

5919 (9 RCT)	serio ^a	non importante	non importante	non importante	associazione molto forte	⊕⊕⊕⊕ Alta	1452/2457 (59.1%)	1776/3462 (51.3%)	OR 0.68 (0.53;0.88)	600 per 1000	88 meno per 1000 (da 139 a 37 meno)
-----------------	--------------------	-------------------	----------------	-------------------	-----------------------------	--------------	----------------------	----------------------	-------------------------------	-----------------	--

Ipoglicemia notturna

7584 (12 RCT)	serio ^a	non importante	non importante	non importante	associazione molto forte	⊕⊕⊕⊕ Alta	1024/3031 (33.8%)	1215/4553 (26.7%)	OR 0.69 (0.60 a 0.79)	338 per 1.000	77 meno per 1.000 (da 103 meno a 51 meno)
------------------	--------------------	-------------------	----------------	-------------------	-----------------------------	--------------	----------------------	----------------------	------------------------------------	------------------	---

Ipoglicemia severa

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

Valutazione delle evidenze									Sintesi dei risultati		
9967 (11 RCT)	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕⊕○ Moderata	78/4234 (1.8%)	97/5733 (1.7%)	OR 0.85 (0.62 a 1.17)	18 per 1.000	3 meno per 1.000 (da 7 meno a 3 più)

a. la randomizzazione e l'allocazione non sono adeguatamente descritte o riportate in alcuni studi; la maggior parte degli studi hanno un disegno open-label; b. Le casistiche arruolate nei trial sono esigue o derivanti da un unico trial; c. Il Funnel plot mostra asimmetria; d. Presenza di eterogeneità; e. dati derivanti da evidenze indirette (mancano trial).

5.7. TERAPIA CON INSULINA PRANDIALE

Quesito

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

Critici: Ipoglicemie (8)

HbA1c (7)

Qualità della vita (7)

Non critici: Preferenze del paziente (6)

Peso corporeo (2)

Chetosi (2)

Popolazione Persone con diabete di tipo 2

Intervento Analoghi rapidi dell'insulina

Confronto Insulina umana regolare

Outcome critici Ipoglicemia; HbA1c; Qualità della vita.

Setting Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema

Il problema è una priorità?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	L'ipoglicemia ha un impatto notevole sulla qualità della vita nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina⁶²⁻⁶⁴ 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 1⁷⁹. Alcuni studi suggeriscono possibili vantaggi anche nei pazienti con diabete di tipo 2, ma i risultati non sono univoci e conclusivi⁸⁰.	

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 studio²	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 umana⁸¹.

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 ¹⁻⁴ .	
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. ⁸⁰
Risorse necessarie		
Quale è l'ammontare dei costi previsti?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderate	Costi diretti elevati ⁶⁹ .	L'introduzione dei biosimilari può ridurre i costi medi di alcuni analoghi lenti dell'insulina.
Grado di evidenza sulle risorse necessarie		
Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Bassa	Ci sono pochi studi sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	
Costo-efficacia		
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
Si	Gli analoghi rapidi dell'insulina sono già considerati in Italia lo <i>standard of care</i> ^{7,8} .	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☐	Piccoli ☒	Moderati ☐	Grandi ☐		Variabili ☐	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☐	Trascurabili ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☒	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☐	Non rilevante ☒			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☒	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Risorse necessarie	Elevate ☐	Moderate ☒	Trascurabili ☐	Moderato risparmio ☐	Ampio risparmio ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Evidenza su risorse	Molto bassa ☐	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☒			Nessuno studio ☐
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☒	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Equità	Ridotta	Probab. ridotta	Probab. no impatto	Probab. aumentata	Aumentata	Variabile	Non so

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

	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐
Accettabilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐
Fattibilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione debole a favore dell'intervento, con qualità delle prove molto bassa

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

Motivazione della raccomandazione

Alcune evidenze suggeriscono un possibile miglioramento della qualità della vita con l'uso degli analoghi rapidi dell'insulina.

La qualità delle evidenze è molto bassa per la maggior parte degli *outcome* critici, in particolare per il disegno in aperto della maggior parte degli studi inclusi, la presenza di elevata eterogeneità e la scarsa numerosità di pazienti arruolati.

Il rapporto costo-efficacia potrebbe essere favorevole agli analoghi rapidi, visti i piccoli effetti sul rischio ipoglicemico ed il miglioramento possibile della qualità della vita.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Nessuno

Considerazioni sull'implementazione

Gli analoghi rapidi dell'insulina sono già considerati in Italia lo *standard of care*^{7,8}

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa linea guida possono essere effettuati mediante la consultazione di database già esistenti^{12,13}.

Priorità di ricerca

Nessuna

EVIDENZE A SUPPORTO

I dati derivano da una metanalisi già pubblicata alla quale si rimanda per informazioni più dettagliate e che è stata aggiornata per questa edizione delle linee guida fino al 01/03/2022⁷⁰, senza trovare nessun ulteriore studio. Si rimanda pertanto alle pubblicazioni sul sito del SNLG e a quelle internazionali su riviste di settore⁷¹⁻⁷³.

Stringa di ricerca

Pubmed

("insulin detemir"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "detemir"[All Fields]) OR "insulin detemir"[All Fields] OR "detemir"[All Fields]) OR ("insulin glargine"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "glargine"[All Fields]) OR "insulin glargine"[All Fields] OR "glargine"[All Fields]) OR ("insulin degludec"[Supplementary Concept] OR "insulin degludec"[All Fields] OR "degludec"[All Fields]) OR aspart[All Fields] OR ("insulin lispro"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "lispro"[All Fields]) OR "insulin lispro"[All Fields] OR "lispro"[All Fields]) OR glulisine[All Fields] AND Randomized Controlled Trial[ptyp] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms])

Embase

'detemir'/exp OR detemir OR 'glargine'/exp OR glargine OR 'degludec'/exp OR degludec OR 'aspart'/exp OR aspart OR 'lispro'/exp OR lispro OR 'glulisine'/exp OR glulisine AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 'randomized controlled trial'/de AND 'humans'/de.

Cochrane Library

Trials matching detemir or glargine or degludec or aspart or lispro or glulisine in Title Abstract Keyword - in Trials (Word variations have been searched) [Source: The International Clinical Trial Registry Platform].

Definizioni

L'ipoglicemia è stata definita secondo i criteri dell'American Diabetes Association workgroup⁷⁴. L'ipoglicemia totale è stata definita come la somma degli eventi di ipoglicemia confermata e severa.

Grado di evidenza (GRADE)

Valutazione delle evidenze									Sintesi dei risultati		
Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Tasso di eventi		Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
							Controllo	Trattamento		Controllo	Trattamento

Ipoglicemia totale

1255 (2 RCT))	grave ^a	non importante	non importante	grave ^b	nessuno	⊕⊕○○ BASSA	169/625 (27.0%)	158/630 (25.1%)	OR 0.90 (0.69;1.16)	270 per 1000	20 meno per 1000 (da 67 meno a 30 più)
------------------	--------------------	-------------------	----------------	--------------------	---------	---------------	--------------------	--------------------	------------------------	-----------------	---

Ipoglicemia notturna

1766 (2 RCT)	grave ^a	non importante	non importante	grave ^b	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATA	171/883 (19.4%)	132/883 (14.9%)	OR 0.71 (0.49;1.03)	194 per 1000	48 meno per 1000 (da 88 meno a 5 più)
-----------------	--------------------	-------------------	----------------	--------------------	---------	------------------	--------------------	--------------------	------------------------	-----------------	--

Ipoglicemia severa

1806 (3 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^b	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSA	12/903 (1.3%)	8/903 (0.9%)	OR 0.67 (0.27;1.63)	13 per 1000	4 meno per 1000 (da 10 meno a 8 più)
-----------------	--------------------	--------------------	-------------------	--------------------	---------	---------------------	------------------	-----------------	------------------------	----------------	---

HbA1c

2495 (6 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^b	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSA	1247	1248	-	La HbA1c media a fine studio era 7.6 %	DM 0.0 % (0.11 meno a 0.11 più)
-----------------	--------------------	--------------------	-------------------	--------------------	---------	---------------------	------	------	---	--	--

Qualità della vita

365 (1 RCT)	grave ^a	non importante	non importante	grave ^b	nessuno	⊕⊕○○ BASSA	-	-	-	-	-
----------------	--------------------	-------------------	-------------------	--------------------	---------	---------------	---	---	---	---	---

a. la randomizzazione e l'allocazione non sono adeguatamente descritte o riportate in alcuni studi; la maggior parte degli studi hanno un disegno open-label; b. Le casistiche arruolate nei trial sono esigue o derivanti da un unico trial; c. Il Funnel plot mostra asimmetria; d. Presenza di eterogeneità; e. dati derivanti da evidenze indirette (mancano trial).

5.8. TERAPIA INSULINICA CON MICROINFUSORI

Quesito

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

Critici: Ipoglicemia severa (8)

HbA1c (8)

Qualità della vita (7)

Preferenze del paziente (7)

Non critici: Chetosi (4)

Peso corporeo (2)

Popolazione Persone con diabete di tipo 2

Intervento Microinfusore

Confronto Iniezioni multiple di insulina

Outcome critici Ipoglicemia severa; HbA1c; Qualità della vita; Preferenze del diabete.

Setting Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema

Il problema è una priorità?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente 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 multiniettiva, nei soggetti con diabete di tipo 1 ^{82,83} ; i possibili effetti benefici nei pazienti con diabete di tipo 2 sono invece meno chiari ed i risultati degli studi meno univoci e conclusivi ⁸⁴	

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 ¹⁻⁴ .	
Bilancio degli effetti		
<i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Neutrale	Il bilancio degli effetti dell'uso del microinfusore rispetto alle iniezioni multiple di insulina è neutrale.	E' 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		
<i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Elevati	Costi diretti molto elevati che potrebbero essere ridotti con nuovi dispositivi.	
Grado di evidenza sulle risorse necessarie		
<i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Nessuno studio	Non ci sono studi sull'argomento riferiti a pazienti con diabete di tipo 2 ⁸⁵ (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	
Costo-efficacia		
<i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non so	Non ci sono studi sull'argomento riferiti a pazienti con diabete di tipo 2 ⁸⁵ (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	
Equità		
<i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
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	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☒	Piccoli ☐	Moderati ☐	Grandi ☐		Variabili ☐	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☐	Trascurabili ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☒	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☐	Non rilevante ☒			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☒	Probab. a favore ☐	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Risorse necessarie	Elevate ☒	Moderate ☐	Trascurabili ☐	Moderato risparmio ☐	Ampio risparmio ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Evidenza su risorse	Molto bassa ☐	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☒
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☐	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☒
Equità	Ridotta	Probab. ridotta	Probab. no impatto	Probab. aumentata	Aumentata	Variabile	Non so

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

	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐
Accettabilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☐	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☒
Fattibilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☐	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☒

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione debole a sfavore dell'intervento, con qualità delle prove molto bassa

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

Motivazione della raccomandazione

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

Non ci sono studi specifici di natura economica per valutare la costo-efficacia dell'intervento proposto in pazienti con diabete di tipo 2.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

I microinfusori potrebbero avere dei vantaggi in alcuni specifici sottogruppi di pazienti con diabete di tipo 2 come quelli con necessità di basalizzazione diversa durante le ore notturne, ovvero i pazienti che non riescono a controllare la glicemia al risveglio perché le esistenti formulazioni di insuline basali non permettono la necessaria flessibilità. Mancano tuttavia studi o analisi per sottogruppo che prendano in considerazione questa categoria di pazienti con diabete di tipo 2.

Considerazioni sull'implementazione

Nessuna

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa linea guida possono essere effettuati mediante la consultazione di database già esistenti^{12,13}.

Priorità di ricerca

Sono necessari studi nel diabete di tipo 2 che cerchino di caratterizzare meglio gli eventuali sottogruppi di pazienti che possano maggiormente beneficiare di una terapia insulinica con microinfusore. Studi di natura economica sono altrettanto necessari per cercare di rafforzare la presente raccomandazione.

EVIDENZE A SUPPORTO

I dati derivano da una metanalisi già pubblicata alla quale si rimanda per informazioni più dettagliate e che è stata aggiornata per questa edizione delle linee guida fino al 01/03/2022⁸⁶. Dall'aggiornamento (/29/06/2022) è emerso un solo nuovo studio che non ha modificato i risultati, sotto riportati.

Stringa di ricerca

Pubmed

((("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]) AND ("CSII"[All Fields] OR ("continual"[All Fields] OR "continually"[All Fields] OR "continuance"[All Fields] OR "continuation"[All Fields] OR "continuations"[All Fields] OR "continue"[All Fields] OR "continued"[All Fields] OR "continuer"[All Fields] OR "continuers"[All Fields] OR "continues"[All Fields] OR "continuing"[All Fields] OR "continuities"[All Fields] OR "continuity"[All Fields] OR "continuous"[All Fields] OR "continuously"[All Fields]) AND ("subcutaneous"[All Fields] OR "subcutaneously"[All Fields] OR "subcutaneous"[All Fields]) AND ("insulin"[MeSH Terms] OR "insulin"[All Fields] OR "insulin s"[All Fields] OR "insuline"[All Fields] OR "insulinic"[All Fields] OR "insulinization"[All Fields] OR "insulinized"[All Fields] OR "insulins"[MeSH Terms] OR "insulins"[All Fields]) AND ("infusate"[All Fields] OR "infusates"[All Fields] OR "infuse"[All Fields] OR "infused"[All Fields] OR "infuser"[All Fields] OR "infusers"[All Fields] OR "infuses"[All Fields] OR "infusing"[All Fields] OR "infusion"[All Fields] OR "infusions"[All Fields])) OR ("sensor-augmented"[All Fields] AND "pump"[All Fields])) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]))

Definizioni

L'ipoglicemia è stata definita secondo i criteri dell'American Diabetes Association workgroup ⁷⁴. L'ipoglicemia totale è stata definita come la somma degli eventi di ipoglicemia confermata e severa.

Grado di evidenza (GRADE)

Valutazione delle evidenze									Sintesi dei risultati		
Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Tasso di eventi		Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
							Controllo	Trattamento		Controllo	Trattamento

Ipoglicemia totale

662 (6 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^c	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSA	9/315 (2.9%)	6/324 (1.9%)	OR 0.68 (0.23 to 1.98)	29 per 1000	88 meno per 1000 (da 139 a 37 meno)
----------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	---------	------------------------	-----------------	-----------------	-------------------------------------	----------------	--

HbA1c

662 (5 RCT)s	-	grave ^d	non importante	grave ^c	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSA	-	-	-0.29 (-0.73;0.15)	-	-
-----------------	---	--------------------	----------------	--------------------	---------	------------------------	---	---	-----------------------	---	---

Preferenza dei pazienti

662 (6 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^c	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSA	-	-	-	-	-
----------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	---------	------------------------	---	---	---	---	---

Valutazione delle evidenze		Sintesi dei risultati
----------------------------	--	-----------------------

Qualità della vita

662 (6 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^c	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSA	-	-	-	-	-
----------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	---------	------------------------	---	---	---	---	---

a. la randomizzazione e l'allocazione non sono adeguatamente descritte o riportate in alcuni studi; la maggior parte degli studi hanno un disegno open-label; b. Le casistiche arruolate nei trial sono esigue o derivanti da un unico trial; c. Il Funnel plot mostra asimmetria; d. Presenza di eterogeneità; e. dati derivanti da evidenze indirette (mancano trial).

Evidenze farmaco economiche per la terapia insulinica

La ricerca degli studi di farmacoeconomia è stata effettuata includendo come keyword il controllo glicemico; la selezione degli studi è stata effettuata considerando l'orizzonte temporale dell'analisi, la popolazione target ed escludendo report di valutazione del profilo (anche economico) di specifiche alternative realizzati dalle aziende produttrici degli stessi.

Stringa di ricerca:

Search string: (economic or cost or cost-effectiveness) and drugs and (glycemic control type 2 diabetes) Filters: in the last 10 years

("economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[MeSH Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields] OR ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) OR ("cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields])) AND ("drug s"[All Fields] OR "pharmaceutical preparations"[MeSH Terms] OR ("pharmaceutical"[All Fields] AND "preparations"[All Fields]) OR "pharmaceutical preparations"[All Fields] OR "drugs"[All Fields]) AND (("glycaemic"[All Fields] OR "glycemic"[All Fields]) AND ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields]) AND ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]))

Translations

economic: "economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields]

cost: "economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]

cost-effectiveness: "cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]

drugs: "drug's"[All Fields] OR "pharmaceutical preparations"[MeSH Terms] OR ("pharmaceutical"[All Fields] AND "preparations"[All Fields]) OR "pharmaceutical preparations"[All Fields] OR "drugs"[All Fields]

glycemic: "glycaemic"[All Fields] OR "glycemic"[All Fields]

control: "controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller's"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields]

type 2 diabetes: "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]

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

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
Insulina basale							
Permsuwan 2016 ⁸⁷	Tailandia, <i>Dollari USA</i> 2014	Glargine vs NPH	Costo-efficacia e costo-utilità (50 anni)	Glargine si associa a costi maggiori di NPH per costo del farmaco e complicanze renali, parzialmente compensati da ridotte complicanze cardiovascolari e minor rischio di ipoglicemia	Glargine aumenta i QALY rispetto a NPH	ICUR US\$7216/QALY, ICER US\$5,201/anno	Il costo incrementale per QALY è oltre le soglie accettabili in Tailandia. I risultati sono discordanti rispetto a paesi in cui glargine era costo-efficace, forse per le ampie differenze nei prezzi dei farmaci
Permsuwan 2017 ⁸⁸	Tailandia, <i>Dollari USA</i> 2015 (THB convertiti in US\$)	IDet vs IGlar	Costo-efficacia (50 anni)	<i>Costi totali (US\$)</i> IGlar 66,674.03 IDet: 90,417.63	<i>Aspettativa vita (anni)</i> IGlar: 13.116 IDet: 13.119 <i>QALYs</i> IGlar: 8.908 IDet: 8.921	IDet (vs IGlar) ICER: 1.7 milioni US\$/QALY	IDet non è costo-efficace rispetto a IGlar
Brandle ⁶²	Svizzera, <i>Franchi</i>	IGlarU100 vs NPH	Costo-efficacia	Costi diretti +CHF 2,578	<i>Aspett. vita (anni)</i> +0.05 <i>QALYs</i> +0.09	ICER di IGlar: CHF 26,271/QALY CHF 51,100 /anno	Glargine è costo-efficace rispetto a NPH
Cheng 2019 ⁸⁹	Cina, <i>Dollari USA</i>	IDeg vs IGlarU100 (Review)	Costo-efficacia	Costi diretti +\$3278	QALY +0.0053	ICER \$613,443/QALY	Degludec non appare essere costo-efficace rispetto a glargine U100 nei pazienti cinesi con diabete di tipo 2

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
Davies 2016 ⁶⁰	Regno Unito	IDegLira vs Basal Insulin+Liraglutide	Costo-utilità (40 anni)	Rispetto a Insulina basale+Liraglutine e IGlar+3xIAsp e IGLar up- titrato, IDegLira incrementa i QALYs di +0,123, +0,414 e +0,237 rispettivamente.	Rispetto Insulina basale+Liraglutine e IGlar+3xIAsp, IDegLira riduce i costi diretti sanitari complessivi (- £971 e -£1.698) a causa delle complicazioni legate al diabete evitate.	Rispetto a Insulina basale+Liraglutine e IGlar+3xIAsp, IDegLira è dominante aumentando i QALY e riducendo i costi diretti sanitari.	IDegLira è costo-efficace (o addirittura dominante) vs le attuali opzioni di intensificazione dell'insulina in pazienti con il diabete di tipo 2 non controllati con insulina basale
	<i>Sterline 2015</i>	IDegLira vs IGlar+3xIAsp					
		IDegLira vs Up- titrated IGLar			Rispetto a IGLar up- titrato, IDegLira aumenta i costi (+£ 1.441) a causa del prezzo di acquisto più alto.	Rispetto a IGLar up- titrato, IDegLira ha un ICER di £6.090 per QALY.	
Drummord 2018 ⁹⁰	Regno Unito	IDegLira vs BBI	Costo-utilità (1 anno)	IDegLira aumenta i QALY di +0,0512 a causa della riduzione degli eventi ipoglicemici e dell'effetto sul cambiamento del BMI	I costi sono più alti per IDegLira (+£303) a causa dei costi di acquisizione più elevati che sono parzialmente compensati dai risparmi connessi con gli eventi evitati, così come l'uso di ago ad SMGB	IDegLira è costo- efficace con un ICER di £5,924 per QALY	IDegLira è costo-efficace vs BBI per la gestione dei pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con il regime di insulina basale quando si considera una soglia WTP di £ 20.000 per QALY.
	<i>Sterline 2016</i>						

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
Dempsey 2018 ⁶²	USA <i>Dollari USA</i>	IDegLira (intensificato con BBI dopo 5 anni di trattamento) vs BBI	Costo-utilità (prospettiva di vita)	IDegLira incrementa sia gli anni di vita di +0,02 che i QALY di +0,22 a ritardando e/o riducendo l'insorgenza delle complicanze legate al diabete	IDegLira è associata a un risparmio di circa \$3.571 (per paziente nel corso della vita) per costi di acquisizione più bassi e ridotta incidenza di complicanze	IDegLira è dominante e i risultati sono stabili nelle analisi di sensibilità, solo quando i costi di aghi, SMBG o insulina glargine variano IDegLira ha comporta costi crescenti con ICER che rimane ben al di sotto di una WTP di \$ 100.000 per QALY	IDegLira è un'opzione dominate vs BBI o almeno un'opzione costo-efficace per il paziente con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato con regime di insulina basale quando si considera la prospettiva del pagatore negli Stati Uniti
Torre 2018 ⁶³	Italia <i>Euro</i>	IDegLira vs BBI	Minimizzazione dei costi	-	IDegLira incrementa i costi sanitari diretti di 2.126,99 € contro 1.568,63 € per BBI. La differenza dei costi si riduce quando si considerano i costi indiretti per l'ipoglicemia (€2.145,76 vs €1.711,89) e i costi sono equivalenti quando si riduce la dose di IDegLira a 26,3U.	-	IDegLira è una valida alternativa a BBI che permette un'adeguata gestione dei pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con la BBI e mostra anche un buon rapporto costo-efficacia

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

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
Hunt 2017 ⁶⁴	USA <i>Dollari USA</i> 2015	IDegLira (intensificato con BBI dopo 5 anni di trattamento) vs liraglutide vs insulina basale	Costo-efficacia (prospettiva di vita)	IDegLira incrementa sia gli anni di vita di +0,02 e i QALY di +0,03 ritardando e/o prevenendo l'insorgenza di complicanze	IDegLira determina risparmio di circa \$17.687 (per paziente nel corso della vita) a causa dei costi di acquisizione più bassi e una ridotta incidenza di complicanze	IDegLira è dominante	IDegLira è un'opzione dominante rispetto a liraglutide aggiunto all'insulina basale per il paziente con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato con il regime di insulina basale

Insulina prandiale

Farshchi 2016 ⁶⁵	Iran, <i>Dollari USA</i> 2012	BiAsp vs NPH+HRI	Costo-efficacia e costo-utilità (6 mesi)	Costi diretti: US\$ 595.15 BiAsp30 US\$ 726.34 NPH+HRI.	HbA1c: BiAsp30 -2.4±1.3% NPH+HRI -2.3±1.5% Ipoglicemie più frequenti con NPH+HRI. Maggiori QALY con BiAsp30	BiAsp30 è più conveniente di NPH+HRI per minori costi e maggiori QALY	BiAsp30 è preferibile rispetto a NPH+HRI
-----------------------------	---	------------------	--	---	---	---	---

Bibliografia essenziale

1. https://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018_protetto2.pdf. Last accessed on April, 11st 2021;
2. NICE. Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. 2015 [cited 2018 Apr 4]. p. 1–57. . Updated Last accessed 04 December 2020. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-1837338615493>.
3. 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*. Jan 2009;32(1):193-203. doi:10.2337/dc08-9025
4. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. Jan 2021;44(Suppl 1):S111-s124. doi:10.2337/dc21-S009
5. Seferović PM, Coats AIS, 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. *Eur J Heart Fail*. Feb 2020;22(2):196-213. doi:10.1002/ejhf.1673
6. 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*. Apr 9 2021;31(4):1027-1034. doi:10.1016/j.numecd.2020.12.030
7. Monami M, Candido R, Pintauro 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*. Dec 10 2020;doi:10.1016/j.numecd.2020.11.031
8. 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*. Jun 25 2020;30(7):1106-1114. doi:10.1016/j.numecd.2020.03.013
9. Mannucci E, Giaccari A, Gallo M, et al. Effects of pioglitazone on cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. Mar 2022;32(3):529-536. doi:10.1016/j.numecd.2021.12.006
10. Mannucci E, Monami M, Candido R, Pintauro 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*. Sep 24 2020;30(10):1601-1608. doi:10.1016/j.numecd.2020.05.032
11. Barrera FJ, Toloza FJ, Ponce OJ, et al. The validity of cost-effectiveness analyses of tight glycemic control. A systematic survey of economic evaluations of pharmacological interventions in patients with type 2 diabetes. *Endocrine*. Sep 21 2020;doi:10.1007/s12020-020-02489-w
12. <https://www.siditalia.it/ricerca/centro-studi-e-ricerche/22-ricerca/centro-studi-e-ricerche/68-arno-diabete>.
13. <https://aemmedi.it/annali-amd/>. Last accessed on April, 11st 2021;
14. Navaneethan SD, Zoungas S, Caramori ML, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the 2020 KDIGO Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. Mar 2021;174(3):385-394. doi:10.7326/m20-5938
15. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol*. Jun 2009;160(6):909-17. doi:10.1530/eje-09-0101

16. 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*. May 2014;16(5):457-66. doi:10.1111/dom.12244
17. Lo KB, Gul F, Ram P, et al. The Effects of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med*. 2020;10(1):1-10. doi:10.1159/000503919
18. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *Jama*. Sep 19 2019;doi:10.1001/jama.2019.13772
19. Silverii GA, Monami M, Mannucci E. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, obesity & metabolism*. Apr 2021;23(4):1052-1056. doi:10.1111/dom.14286
20. Silverii GA, Monami M, Mannucci E. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, obesity & metabolism*. Dec 7 2020;doi:10.1111/dom.14286
21. Buse JB, Bode BW, Mertens A, et al. Long-term efficacy and safety of oral semaglutide and the effect of switching from sitagliptin to oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: a 52-week, randomized, open-label extension of the PIONEER 7 trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*. Dec 2020;8(2)doi:10.1136/bmjdr-2020-001649
22. Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, Nauck MA, Skrivaneck Z, Milicevic Z. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study. *Diabetes, obesity & metabolism*. Sep 2015;17(9):849-58. doi:10.1111/dom.12479
23. Pfutzner A, Paz-Pacheco E, Allen E, Frederich R, Chen R. Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks. *Diabetes, obesity & metabolism*. Jun 2011;13(6):567-76. doi:10.1111/j.1463-1326.2011.01385.x
24. Khaloo P, Asadi Komeleh S, Alemi H, et al. Sitagliptin vs. pioglitazone as add-on treatments in patients with uncontrolled type 2 diabetes on the maximal dose of metformin plus sulfonylurea. *J Endocrinol Invest*. Jul 2019;42(7):851-857. doi:10.1007/s40618-018-0991-0
25. Handelsman Y, Loring B, Gantz I, et al. A randomized, double-blind, non-inferiority trial evaluating the efficacy and safety of omarigliptin, a once-weekly DPP-4 inhibitor, or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Curr Med Res Opin*. Oct 2017;33(10):1861-1868. doi:10.1080/03007995.2017.1335638
26. Terauchi Y, Yamada Y, Ishida H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin as compared with glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus aged ≥ 60 years (START-J trial). *Diabetes, obesity & metabolism*. Aug 2017;19(8):1188-1192. doi:10.1111/dom.12933
27. Jabbour SA, Frias JP, Ahmed A, et al. Efficacy and Safety Over 2 Years of Exenatide Plus Dapagliflozin in the DURATION-8 Study: A Multicenter, Double-Blind, Phase 3, Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. Oct 2020;43(10):2528-2536. doi:10.2337/dc19-1350
28. Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Nov 2019;7(11):834-844. doi:10.1016/s2213-8587(19)30311-0
29. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care*. Dec 2019;42(12):2272-2281. doi:10.2337/dc19-0883
30. Ridderstrale M, Rosenstock J, Andersen KR, Woerle HJ, Salsali A, investigators E-RHHSt. Empagliflozin compared with glimepiride in metformin-treated patients with type 2 diabetes: 208-week data from a masked randomized controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. Dec 2018;20(12):2768-2777. doi:10.1111/dom.13457

31. Kaku K, Araki E, Tanizawa Y, et al. Superior efficacy with a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with insulin degludec and liraglutide in insulin-naïve Japanese patients with type 2 diabetes in a phase 3, open-label, randomized trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. Dec 2019;21(12):2674-2683. doi:10.1111/dom.13856
32. Wang W, Nevárez L, Filippova E, et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in mainly Asian patients with type 2 diabetes mellitus on metformin and/or a sulphonylurea: A 52-week open-label, randomized phase III trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. Feb 2019;21(2):234-243. doi:10.1111/dom.13506
33. Zhang J, Xian TZ, Wu MX, Li C, Pan Q, Guo LX. Comparison of the effects of twice-daily exenatide and insulin on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes mellitus patients: a 52-week randomized, open-label, controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. Apr 25 2020;19(1):48. doi:10.1186/s12933-020-01014-7
34. Mannucci E, Gallo M, Giaccari A, et al. Effects of glucose-lowering agents on cardiovascular and renal outcomes in subjects with type 2 diabetes: An updated meta-analysis of randomized controlled trials with external adjudication of events. *Diabetes, obesity & metabolism*. Oct 7 2022;doi:10.1111/dom.14888
35. Mannucci E, Nreu B, Monterege C, et al. Cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: An extensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. Sep 22 2021;31(10):2745-2755. doi:10.1016/j.numecd.2021.06.002
36. Mannucci E, Gallo M, Pintauro B, et al. All-cause mortality and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes treated with alpha-glucosidase inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. Feb 2022;32(2):511-514. doi:10.1016/j.numecd.2021.10.010
37. Mannucci E, Targher G, Nreu B, et al. Effects of insulin on cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2022/03/15/ 2022; doi:10.1016/j.numecd.2022.03.007
38. Johnston R, Uthman O, Cummins E, et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. Jan 2017;21(2):1-218. doi:10.3310/hta21020
39. Shyangdan D, Cummins E, Royle P, Waugh N. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Health technology assessment (Winchester, England)*. May 2011;15 Suppl 1:77-86. doi:10.3310/hta15suppl1/09
40. Geng J, Yu H, Mao Y, Zhang P, Chen Y. Cost effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes. *PharmacoEconomics*. Jun 2015;33(6):581-97. doi:10.1007/s40273-015-0266-y
41. Hong D, Si L, Jiang M, et al. Cost Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors, Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists, and Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics*. Jun 2019;37(6):777-818. doi:10.1007/s40273-019-00774-9
42. Bruhn D, Martin AA, Tavares R, Hunt B, Pollock RF. Cost-utility of albiglutide versus insulin lispro, insulin glargine, and sitagliptin for the treatment of type 2 diabetes in the US. *J Med Econ*. Jul 2016;19(7):672-83. doi:10.3111/13696998.2016.1154567
43. Tzanetakos C, Tzioufas A, Goules A, et al. Cost-utility analysis of certolizumab pegol in combination with methotrexate in patients with moderate-to-severe active rheumatoid arthritis in Greece. *Rheumatol Int*. Sep 2017;37(9):1441-1452. doi:10.1007/s00296-017-3736-z
44. Hunt B, McConnachie CC, Gamble C, Dang-Tan T. Evaluating the short-term cost-effectiveness of liraglutide versus lixisenatide in patients with type 2 diabetes in the United States. *J Med Econ*. Nov 2017;20(11):1117-1120. doi:10.1080/13696998.2017.1347793
45. Kvapil M, Prázný M, Holik P, Rychna K, Hunt B. Cost-Effectiveness of IDegLira Versus Insulin Intensification Regimens for the Treatment of Adults with Type 2 Diabetes in the Czech Republic. *Diabetes Ther*. Dec 2017;8(6):1331-1347. doi:10.1007/s13300-017-0323-y
46. Gu S, Wang X, Qiao Q, Gao W, Wang J, Dong H. Cost-effectiveness of exenatide twice daily vs insulin glargine as add-on therapy to oral antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes in China. *Diabetes, obesity & metabolism*. Dec 2017;19(12):1688-1697. doi:10.1111/dom.12991

47. Davies MJ, Glah D, Chubb B, Konidaris G, McEwan P. Cost Effectiveness of IDegLira vs. Alternative Basal Insulin Intensification Therapies in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Uncontrolled on Basal Insulin in a UK Setting. *Pharmacoeconomics*. Sep 2016;34(9):953-66. doi:10.1007/s40273-016-0433-9
48. Kousoulakou H, Hatzikou M, Baroutsou V, Yfantopoulos J. Cost effectiveness of vildagliptin versus glimepiride as add-on treatment to metformin for the treatment of diabetes mellitus type 2 patients in Greece. *Cost Eff Resour Alloc*. 2017;15:19. doi:10.1186/s12962-017-0082-7
49. Hunt B, Mocarski M, Valentine WJ, Langer J. Evaluation of the long-term cost-effectiveness of IDegLira versus liraglutide added to basal insulin for patients with type 2 diabetes failing to achieve glycemic control on basal insulin in the USA. *Journal of medical economics*. Jul 2017;20(7):663-670. doi:10.1080/13696998.2017.1301943
50. Mezquita-Raya P, Ramírez de Arellano A, Kragh N, et al. Liraglutide Versus Lixisenatide: Long-Term Cost-Effectiveness of GLP-1 Receptor Agonist Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes in Spain. *Diabetes Ther*. Apr 2017;8(2):401-415. doi:10.1007/s13300-017-0239-6
51. Ericsson Å, Lundqvist A. Cost Effectiveness of Insulin Degludec Plus Liraglutide (IDegLira) in a Fixed Combination for Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus in Sweden. *Appl Health Econ Health Policy*. Apr 2017;15(2):237-248. doi:10.1007/s40258-016-0301-y
52. Zhang X, Liu S, Li Y, Wang Y, Tian M, Liu G. Long-Term Effectiveness and Cost-Effectiveness of Metformin Combined with Liraglutide or Exenatide for Type 2 Diabetes Mellitus Based on the CORE Diabetes Model Study. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156393. doi:10.1371/journal.pone.0156393
53. Gu S, Mu Y, Zhai S, Zeng Y, Zhen X, Dong H. Cost-Effectiveness of Dapagliflozin versus Acarbose as a Monotherapy in Type 2 Diabetes in China. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165629. doi:10.1371/journal.pone.0165629
54. Hunt B, Mocarski M, Valentine WJ, Langer J. Evaluation of the Short-Term Cost-Effectiveness of IDegLira Versus Continued Up-Titration of Insulin Glargine U100 in Patients with Type 2 Diabetes in the USA. *Advances in therapy*. Apr 2017;34(4):954-965. doi:10.1007/s12325-017-0502-2
55. Vega-Hernandez G, Wojcik R, Schlueter M. Cost-Effectiveness of Liraglutide Versus Dapagliflozin for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the UK. *Diabetes Ther*. Jun 2017;8(3):513-530. doi:10.1007/s13300-017-0250-y
56. Roussel R, Martinez L, Vandebrouck T, et al. Evaluation of the long-term cost-effectiveness of liraglutide therapy for patients with type 2 diabetes in France. *J Med Econ*. 2016;19(2):121-34. doi:10.3111/13696998.2015.1100998
57. Chuang LH, Verheggen BG, Charokopou M, Gibson D, Grandy S, Kartman B. Cost-effectiveness analysis of exenatide once-weekly versus dulaglutide, liraglutide, and lixisenatide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: an analysis from the UK NHS perspective. *J Med Econ*. Dec 2016;19(12):1127-1134. doi:10.1080/13696998.2016.1203329
58. Gordon J, McEwan P, Sabale U, Kartman B, Wolffenbuttel BH. The cost-effectiveness of exenatide twice daily (BID) vs insulin lispro three times daily (TID) as add-on therapy to titrated insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *J Med Econ*. Dec 2016;19(12):1167-1174. doi:10.1080/13696998.2016.1208207
59. Tzanetakos C, Tentolouris N, Kourlaba G, Maniadakis N. Cost-Effectiveness of Dapagliflozin as Add-On to Metformin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Greece. *Clin Drug Investig*. Aug 2016;36(8):649-59. doi:10.1007/s40261-016-0410-2
60. Sabapathy S, Neslusan C, Yoong K, Teschemaker A, Johansen P, Willis M. Cost-effectiveness of Canagliflozin versus Sitagliptin When Added to Metformin and Sulfonylurea in Type 2 Diabetes in Canada. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2016;23(2):e151-68.
61. Permsuwan U, Dilokthornsakul P, Saokaew S, Thavorn K, Chaiyakunapruk N. Cost-effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor monotherapy in elderly type 2 diabetes patients in Thailand. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016;8:521-529. doi:10.2147/ceor.S113559
62. 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*. Mar 2011;49(3):217-30. doi:10.5414/cpp49217
63. 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*. 2016;19(1):44-52. doi:10.3111/13696998.2015.1086775
64. 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*. Sep 2017;34(9):2083-2092. doi:10.1007/s12325-017-0592-x
65. 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*. Apr 2019;21(4):984-992. doi:10.1111/dom.13614
66. 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 Ther*. Jun 2019;10(3):1051-1066. doi:10.1007/s13300-019-0606-6
67. 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*. Aug 7 2018;169(3):165-174. doi:10.7326/m18-0443
68. 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*. Aug 2008;81(2):184-9. doi:10.1016/j.diabres.2008.04.007
69. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1205984/rapporto-osmed-2019.pdf/f41e53a4-710a-7f75-4257-404647d0fe1e>.
70. Mannucci E, Caiulo C, Naletto L, Madama G, Monami M. Efficacy and safety of different basal and prandial insulin analogues for the treatment of type 2 diabetes: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. Dec 2021;74(3):508-517. doi:10.1007/s12020-021-02889-6
71. Mannucci E, Candido R, Delle Monache L, et al. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ Accessed 26/07/2021, 26/07/2021.
72. Mannucci E, Candido R, Delle Monache L, et al. Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. Feb 4 2022;doi:10.1016/j.numecd.2022.01.027
73. Mannucci E, Candido R, Monache LD, et al. Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. May 2022;59(5):579-622. doi:10.1007/s00592-022-01857-4
74. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. May 2013;36(5):1384-95. doi:10.2337/dc12-2480
75. Martin, Zhou Y, Takagi T, Tian YS. Efficacy and safety among second-generation and other basal insulins in adult patients with type 1 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. Oct 2021;394(10):2091-2101. doi:10.1007/s00210-021-02128-9
76. Heller SR, DeVries JH, Wysham C, Hansen CT, Hansen MV, Frier BM. Lower rates of hypoglycaemia in older individuals with type 2 diabetes using insulin degludec versus insulin glargine U100: Results from SWITCH 2. *Diabetes, obesity & metabolism*. Jul 2019;21(7):1634-1641. doi:10.1111/dom.13708
77. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *Jama*. Jul 4 2017;318(1):45-56. doi:10.1001/jama.2017.7117
78. Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Horvath K. (Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. Nov 9 2020;11(11):Cd005613. doi:10.1002/14651858.CD005613.pub4
79. Melo KFS, Bahia LR, Pasinato B, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2019;11:2. doi:10.1186/s13098-018-0397-3

80. Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*. Jan 2009;11(1):53-9. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.00934.x
81. 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*. Oct 2007;78(1):132-5. doi:10.1016/j.diabres.2007.02.010
82. 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*. Aug 2020;22(8):1286-1291. doi:10.1111/dom.14028
83. 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 Diabetol*. Dec 2010;47 Suppl 1:77-81. doi:10.1007/s00592-009-0132-5
84. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. May 2009;117(5):220-2. doi:10.1055/s-0028-1119405
85. 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. *Diabet Med*. Nov 2015;32(11):1415-24. doi:10.1111/dme.12792
86. Dicembrini I, Mannucci E, Monami M, Pala L. Impact of technology on glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized trials on continuous glucose monitoring and continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes, obesity & metabolism*. Dec 2019;21(12):2619-2625. doi:10.1111/dom.13845
87. Permsuwan U, Chaiyakunapruk N, Dilokthornsakul P, Thavorn K, Saokaew S. Long-Term Cost-Effectiveness of Insulin Glargine Versus Neutral Protamine Hagedorn Insulin for Type 2 Diabetes in Thailand. *Appl Health Econ Health Policy*. Jun 2016;14(3):281-92. doi:10.1007/s40258-016-0228-3
88. Permsuwan U, Thavorn K, Dilokthornsakul P, Saokaew S, Chaiyakunapruk N. Cost-effectiveness of insulin detemir versus insulin glargine for Thai type 2 diabetes from a payer's perspective. *J Med Econ*. Sep 2017;20(9):991-999. doi:10.1080/13696998.2017.1347792
89. Cheng H, Wan X, Ma J, Wu B. Cost-effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Insulin-naïve Chinese Patients With Type 2 Diabetes. *Clinical therapeutics*. Mar 2019;41(3):445-455.e4. doi:10.1016/j.clinthera.2019.01.003
90. Drummond R, Malkin S, Du Preez M, Lee XY, Hunt B. The management of type 2 diabetes with fixed-ratio combination insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus basal-bolus therapy (insulin glargine U100 plus insulin aspart): A short-term cost-effectiveness analysis in the UK setting. *Diabetes, obesity & metabolism*. Oct 2018;20(10):2371-2378. doi:10.1111/dom.13375

6. MONITORAGGIO GLICEMICO

6.1. MONITORAGGIO GLICEMICO STRUTTURATO

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

Quesito:

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

Critici: HbA1c (7)

Non critici: Ipoglicemia (6)

Preferenze del paziente (4)

Indice di massa corporea (6)

Popolazione Persone con diabete di tipo 2

Intervento Monitoraggio glicemico strutturato

Confronto Monitoraggio glicemico non strutturato

Outcome critici HbA1c

Setting Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema

Il problema è una priorità?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	L'utilizzo del monitoraggio glicemico capillare è ormai molto diffuso tra i pazienti con diabete di tipo 2. Tale monitoraggio può essere fatto secondo schemi precostituiti (strutturato) oppure in maniera casuale a momenti imprecisati durante la giornata. Alcuni studi mostrano come la modalità strutturata possa avere migliori effetti sul controllo glicemico ¹ .	

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderati	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		
<i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
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 ²⁻⁴ .	
Bilancio degli effetti		
<i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Piccolo, ma significativo, miglioramento di HbA1c. Nessun effetto collaterale riportato.	
Risorse necessarie		
<i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
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		
<i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Ci sono pochi studi di scarsa qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	
Costo-efficacia		
<i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	L'intervento strutturato potrebbe essere costo-efficace visto il piccolo, ma significativo, miglioramento del compenso glicemico, senza costi aggiuntivi.	
Equità		
<i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente nessun impatto	Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti.	
Accettabilità		
<i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Non esistono evidenze disponibili	
Fattibilità		
<i>L'intervento è fattibile?</i>		

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	Molti pazienti seguiti dalle diabetologie in Italia ricevono già istruzioni strutturate per un adeguato controllo glicemico ²⁻⁴ .	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☐	Piccoli ☒	Moderati ☐	Grandi ☐		Variabili ☐	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☐	Trascurabili ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☒	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☒	Non rilevante ☐			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☒	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Risorse necessarie	Elevate ☐	Moderate ☐	Trascurabili ☐	Moderato risparmio ☒	Ampio risparmio ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Evidenza su risorse	Molto bassa ☒	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☒	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Equità	Ridotta ☐	Probab. ridotta ☐	Probab. nessun impatto ☒	Probab. aumentata ☐	Aumentata ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Accettabilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐
Fattibilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione debole a favore dell'intervento, con qualità delle prove molto bassa.

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

Motivazione della raccomandazione

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

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

I dati disponibili nei soggetti molto anziani sono molto limitati; inoltre, in questa categoria di pazienti non è noto se l'intervento proposto sia o meno efficace. Pazienti con disturbi psichici o decadimento cognitivo potrebbero giovare maggiormente delle prescrizioni educazionali tradizionali, che sono spesso gestite dai *caregiver*.

Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi di un monitoraggio glicemico strutturato. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici (eventi di Educazione Continua in Medicina). L'inclusione del monitoraggio glicemico come indicatore di qualità delle cure erogate potrebbe facilitare l'implementazione di questa raccomandazione.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa linea guida, in quanto intervento non farmacologico, possono essere problematici.

Priorità di ricerca

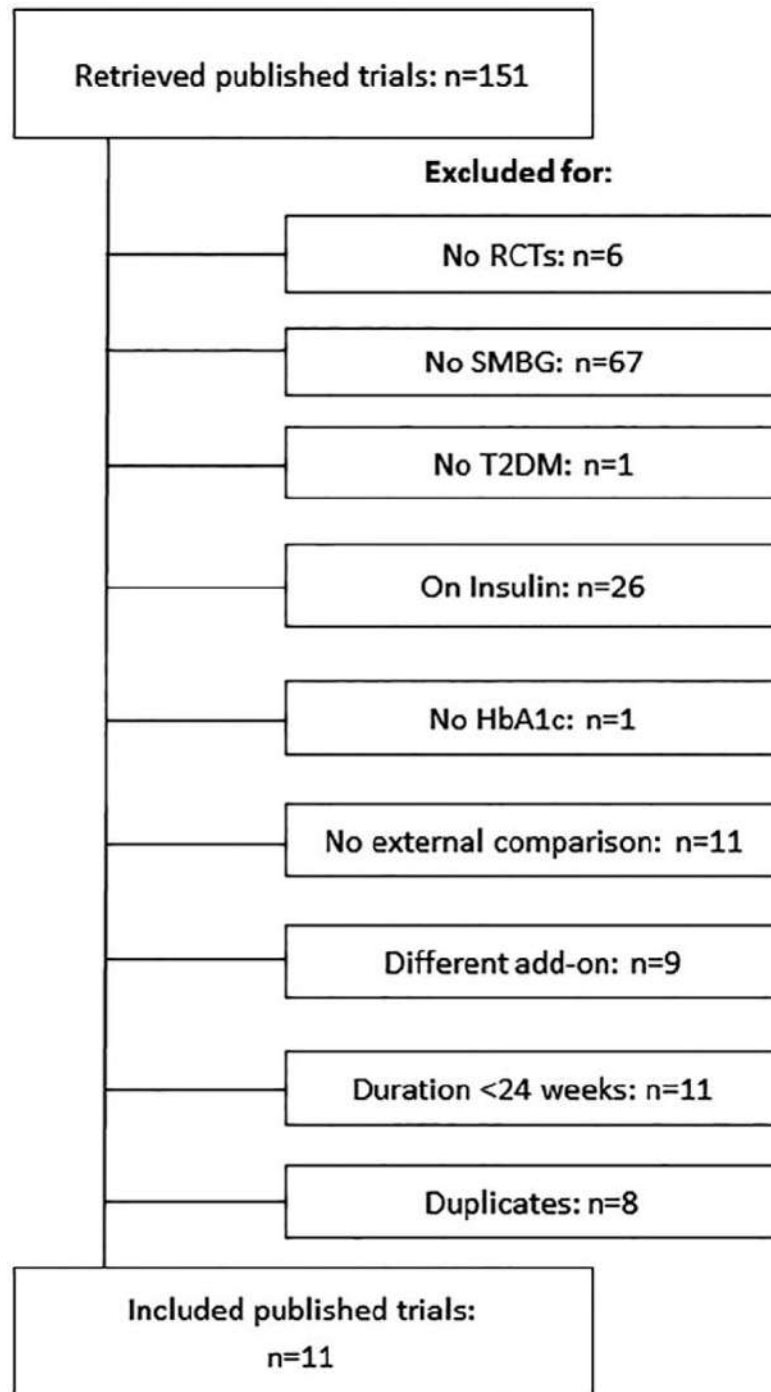
Per rafforzare il grado delle evidenze sono auspicabili studi sull'impatto economico.

EVIDENZE A SUPPORTO

Le evidenze a supporto della presente raccomandazione derivano da una meta-analisi di trial clinici che è stata aggiornata al 22/09/2022, senza trovare, utilizzando la stessa stringa di ricerca, nuovi studi che modificassero i risultati. Per i risultati si rimanda alla pubblicazione⁵.

PICO 6.1

Should structured glucose monitoring be preferable in comparison with capillary glucose monitoring for diabetes control in patients with type 2 diabetes?



Ref. Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, Scavini M. Effects of structured versus unstructured self-monitoring of blood glucose on glucose control in patients with non-insulin-treated type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials (in Eng) *J Diabetes Sci Technol.* 2018;12(1):183–189. doi: 10.1177/1932296817719290.

Grado di evidenza (GRADE)

Valutazione delle evidenze							Sintesi dei risultati		
Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
								Controllo	Trattamento
HbA1c (%)									
1219 (3 RCT)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^c	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSO	-0.27 [-0.49;-0.04]	-	DM 0.27% meno (da 0.49 a 0.04 meno)

DM: Differenza Media; RR: Rischio Relativo; a. la randomizzazione e l'allocatione non sono adeguatamente descritte o riportate in alcuni studi; la maggior parte degli studi hanno un disegno open-label; b. Le casistiche arruolate nei trial sono solitamente esigue; c. Il Funnel plot mostra asimmetria; d. Presenza di eterogeneità.

Evidenze farmaco economiche

La ricerca degli studi di farmacoeconomia è stata effettuata in base alla stringa riportata di seguito; la selezione degli studi è stata effettuata considerando l'orizzonte temporale dell'analisi, la popolazione target ed escludendo report di valutazione del profilo (anche economico) di specifiche alternative realizzati dalle aziende produttrici degli stessi. La ricerca è stata aggiornata al 01/05/2022 senza trovare studi che modifichino i risultati.

Stringa di ricerca:

Search: self-monitoring blood glucose and "type 2 diabetes" and (economic or cost or cost-effectiveness) Filters: in the last 10 years

("blood glucose self monitoring"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "glucose"[All Fields] AND "self monitoring"[All Fields]) OR "blood glucose self monitoring"[All Fields] OR ("self"[All Fields] AND "monitoring"[All Fields] AND "blood"[All Fields] AND "glucose"[All Fields]) OR "self monitoring blood glucose"[All Fields]) AND "type 2 diabetes"[All Fields] AND ("economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[MeSH Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields] OR ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) OR ("cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]))

Translations

self-monitoring blood glucose: "blood glucose self-monitoring"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "glucose"[All Fields] AND "self-monitoring"[All Fields]) OR "blood glucose self-monitoring"[All Fields] OR ("self"[All Fields] AND "monitoring"[All Fields] AND "blood"[All Fields] AND "glucose"[All Fields]) OR "self monitoring blood glucose"[All Fields]

economic: "economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields]

cost: "economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]

cost-effectiveness: "cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields] diabetes"[All Fields]

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)
Terapia farmacologica

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
Aghili 2012 ⁶	Iran, <i>Dollari USA</i> 2010	SMBG strutturato	Costo-conseguenza	Costi diretti (per paziente): USD 451.98 nel pubblico USD 730.74 nel privato	HbA1c a 6 mesi: 10.2 vs 8.5	-	SMBG strutturato è costo- efficace nei pazienti con una assicurazione privata
Fritzen 2019 ⁷	Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito <i>Euro</i> 2018	Misuratore di glucosio con indicatore di gamma di colori (CRI) vs misuratore di glucosio con CRI combinato con una app	Costo-conseguenza (10 anni)	In Francia il risparmio stimato per paziente/anno varia da €0,93 a €1,07 rispettivamente nel gruppo misuratore e misuratore + app; in Germania il risparmio per paziente/anno varia da €3,94 a €4,54; in Italia il risparmio risulta di €7,49 e €8,61 all'anno per paziente; in Spagna il risparmio per paziente/anno è rispettivamente di €0,80 nel gruppo misuratore e €0,91 nel gruppo misuratore + app; infine nel Regno Unito il risparmio per paziente/anno varia da €0,88 a €1,01	I partecipanti con diabete di tipo 2 hanno sperimentato una riduzione dell'HbA1c dello 0,63% nel gruppo con il solo misuratore e dello 0,92% nel gruppo misuratore + app; questo è stato associato a una riduzione di infarto al miocardio fatale nei prossimi 10 anni del 2,0% nel gruppo con il solo misuratore e del 2,3% nel gruppo misuratore + app	-	La combinazione del misuratore di glucosio con CRI con funzioni di telemedicina ha il potenziale di ridurre i costi per i sistemi sanitari europei

QALY: Quality Adjusted Life Years.

6.2. MONITORAGGIO GLICEMICO IN CONTINUO IN PAZIENTI TRATTATI CON INSULINA

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 basale o basal-bolus.

Quesito:

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

Critici:

HbA1c (8)

Time in Range (TIR) (7)

Non critici:

Time Below Range (TBR) (6)

<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, Time in Range
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema

Il problema è una priorità?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
sì	Alcuni studi hanno mostrato effetti favorevoli del monitoraggio continuo della glicemia su alcuni parametri quali la HbA1c in diversi setting di terapia insulinica (basale o multi-iniettiva).	Sebbene le conseguenze di una riduzione della HbA1c abbia importanti effetti sul rischio di complicanze, non esistono studi a lungo termine con monitoraggio continuo della glicemia che dimostrino efficacia su complicanze.

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderati	Riduzione significativa di HbA1c. Aumento significativo del Time in Range (TIR). Riduzione significativa del Time below Range (TBR).	Estrema coerenza fra i diversi studi. Estrema coerenza fra trial effettuati in pazienti in basal-bolus e l'unico trial effettuato in pazienti con sola basale.

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
Moderata	Alta per tutti gli outcome critici considerati.	Non esistono studi a lungo termine

Valore

Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA1c è tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ²⁻⁴ .	

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	miglioramento dei livelli di HbA1c a favore dell'intervento, senza aumentare il rischio ipoglicemico nonostante la terapia insulinica, 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 importante ricordare che la presenza di un monitoraggio in continuo della glicemia deve essere accompagnata da un processo educativo delle persone con diabete. Alcune persone con diabete potrebbero non essere in grado di gestire la relativa tecnologia (seppure minima).

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, queste risultano comunque compensate da un vantaggio in termini di outcome.	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	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente nessuno	Nessuna evidenza specifica sull'argomento.	I pazienti anziani hanno solitamente più difficoltà nell'acquisire competenze tecniche. Al tempo stesso potrebbero beneficiare i caregivers.

Accettabilità

L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Nessuno studio sull'argomento.	È possibile che alcune sottopopolazioni di pazienti con diabete di tipo 2 possano accettare meglio o peggio l'utilizzo del monitoraggio in continuo della glicemia (es. pazienti più giovani, con maggiore grado di istruzione, o maggiori competenze tecniche ecc. potrebbero accettare meglio l'intervento proposto)

Fattibilità

L'intervento è fattibile?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Nessuno studio sull'argomento.	L'addestramento/educazione del paziente/caregiver all'utilizzo del monitoraggio in continuo del glucosio potrebbe richiedere un potenziamento e un'organizzazione dell'attività ambulatoriale diversificata.

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☐	Piccoli ☐	Moderati ☒	Grandi ☐		Variabili ☐	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☐	Trascurabili ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☐	Bassa ☐	Moderata ☒	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☐	Non rilevante ☒			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☐	A favore ☒	Variabile ☐	Non so ☐
Risorse necessarie	Elevate ☐	Moderate ☐	Trascurabili ☒	Moderato risparmio ☐	Ampio risparmio ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Evidenza su risorse	Molto bassa ☐	Bassa ☐	Moderata ☒	Alta ☐			Nessuno studio ☒
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☒	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Equità	Ridotta ☐	Probab. ridotta ☐	Probab. nessun impatto ☒	Probab. aumentata ☐	Aumentata ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Accettabilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐
Fattibilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte a favore del monitoraggio continuo della glicemia in pazienti trattati con insulina, sia solo basale che basal-bolus. Qualità delle prove moderata.

Si raccomanda al monitoraggio glicemico in continuo rispetto al controllo glicemico capillare per la misurazione della glicemia nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 in trattamento insulinico sia solo basale che basal-bolus.

Motivazione della raccomandazione

Benché gli studi siano pochi, i risultati sono molto coerenti fra loro, dimostrando una riduzione significativa della emoglobina glicata ed un aumento significativo del Time in Range (endpoint individuati come critici), peraltro con una riduzione significativa del Time below Range (ipoglicemia). Trattandosi di trial randomizzati e controllati l'evidenza dovrebbe essere alta, ma la durata ridotta degli stessi è stata considerata un fattore limitante. La completa sovrapposizione dei risultati fra pazienti in terapia insulinica in basal-bolus e solo basale conferma la validità della raccomandazione per entrambi gli approcci terapeutici. La costo-efficacia è favorevole. Accettabilità, equità e fattibilità potrebbero variare in contesti diversi (rimborsabilità, età ed autonomia dei pazienti).

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Sebbene non ci siano studi specifici al riguardo, è possibile che soggetti più giovani, con un controllo glicemico non adeguato possano maggiormente beneficiare del monitoraggio in continuo della glicemia; al contrario, soggetti più anziani o con minori abilità tecniche potrebbero avere un impatto negativo sulla propria qualità della vita. Negli stessi pazienti, tuttavia, la presenza del monitoraggio in continuo della glicemia potrebbe semplificare di molto quando la gestione della terapia è affidata a caregivers.

Considerazioni sull'implementazione

Nessuna.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa linea guida potrebbero essere fatti consultando dati amministrativi sulla tipologia di prestazione erogata dai centri diabetologici.

Priorità di ricerca

Sono necessari ulteriori trial di buona qualità di maggiore durata per formulare una raccomandazione più definita.

EVIDENZE A SUPPORTO

Le evidenze a supporto della presente raccomandazione derivano da una nuova meta-analisi di trial clinici aggiornata al 30/09/2025. Sono state eseguite ricerche bibliografiche aggiornate su EMBASE e MEDLINE. Mediante lettura degli abstract sono stati selezionati gli articoli con le seguenti caratteristiche:

1. Endpoint primario critico (HbA1c o Time in Range).

2. Trial randomizzato.
3. Monitoraggio capillare come gruppo di controllo.
4. Non altri interventi farmacologici
5. Solo pazienti con diabete tipo 2 trattati con insulina basale o basal-bolus.

PRISMA per quesito 6.2 e 6.3

combined research strategy

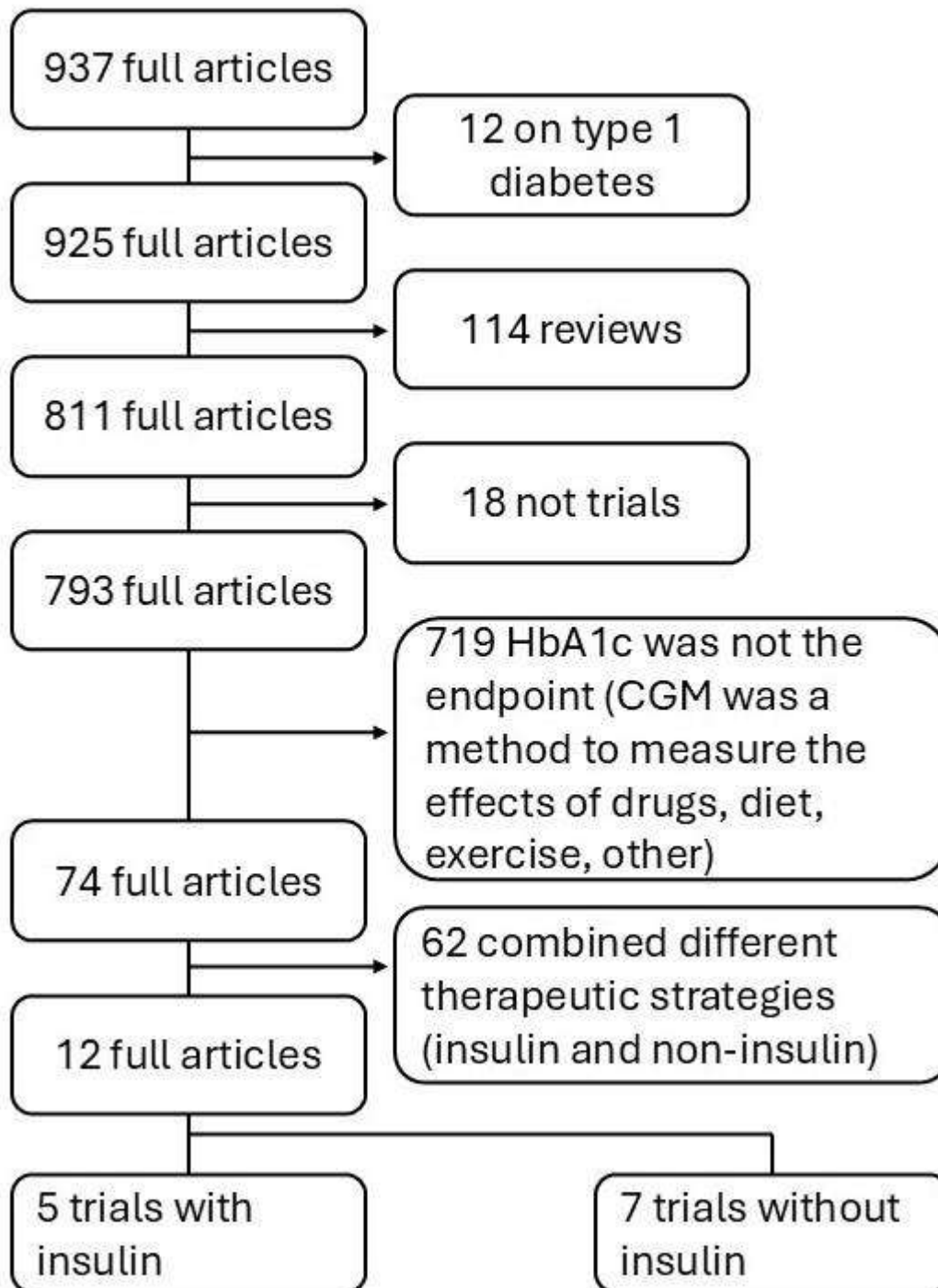


Tabella 1 – Effetti su HbA1c del monitoraggio continuo (CGM) rispetto al monitoraggio glicemico capillare (SBMG) della glicemia in pazienti trattati con insulina.

Primo autore anno	CGM (pazienti)	SBMG (pazienti)	Trattati con basal- bolus(%)	Durata studio (settimane)	Differenza (media standardizzata)	Intervallo di confidenza (95)	note
Martens ⁵ 2021	105	51	solo basale	32	-0.35	-0.69 - -0.02	
Beck ⁶ 2017	79	79	100	24	-0.53	-0.85 - -0.21	
Yaron ⁷ 2019	53	48	100	10	-0.45	-0.84 - -0.05	
Kim ⁸ 2024	53	48	100	24	-0.45	-0.85 - 0.05	
Ajjaan ⁹ 2019	52	47	60	26	-0.47	-0.86 - -0.07	intermittente

Tabella 2 – Rischio di bias per il lavori considerati

Risk of bias

A Random sequence generation (selection bias)
B Allocation concealment (selection bias)
C Blinding of participants and personnel (performance bias)
D Blinding of outcome assessment (detection bias)
E Incomplete outcome data (attrition bias)
F Selective reporting (reporting bias)
G Other bias

	A	B	C	D	E	F	G
Beck	+	+	-	-	+	+	+
Ajjan	+	+	-	-	+	-	+
Martens	+	+	-	-	+	+	+
Yaron	+	+	-	-	+	+	-
Kim	+	+	-	-	+	-	+

Figura 1 – Effetti su HbA1c del monitoraggio continuo (CGM) rispetto al monitoraggio glicemico capillare (SBMG) della glicemia in pazienti trattati con insulina. Funnel plot e relativa metanalisi.

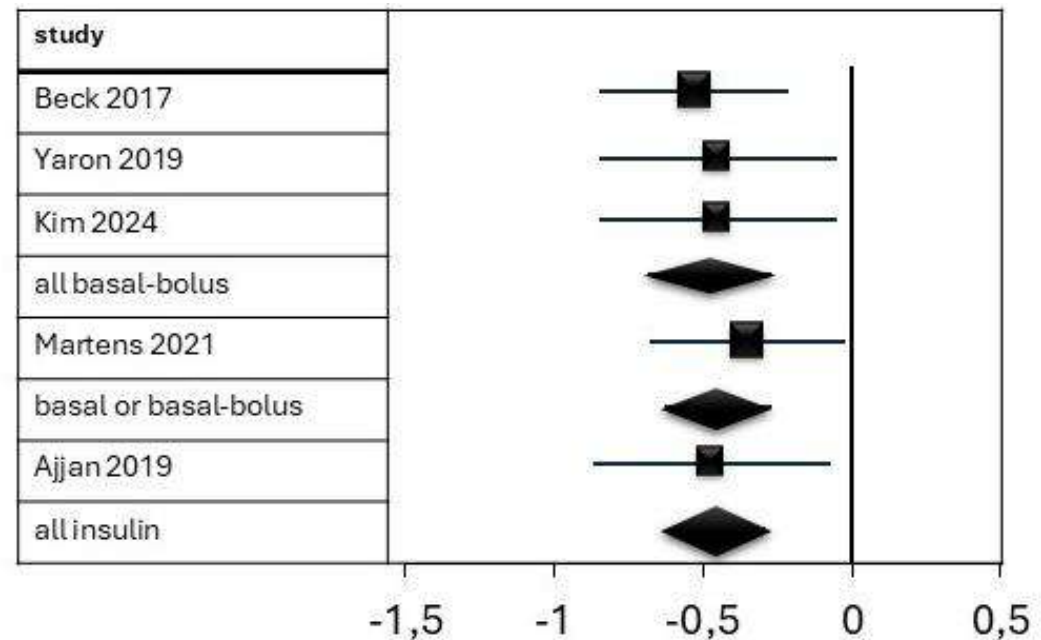
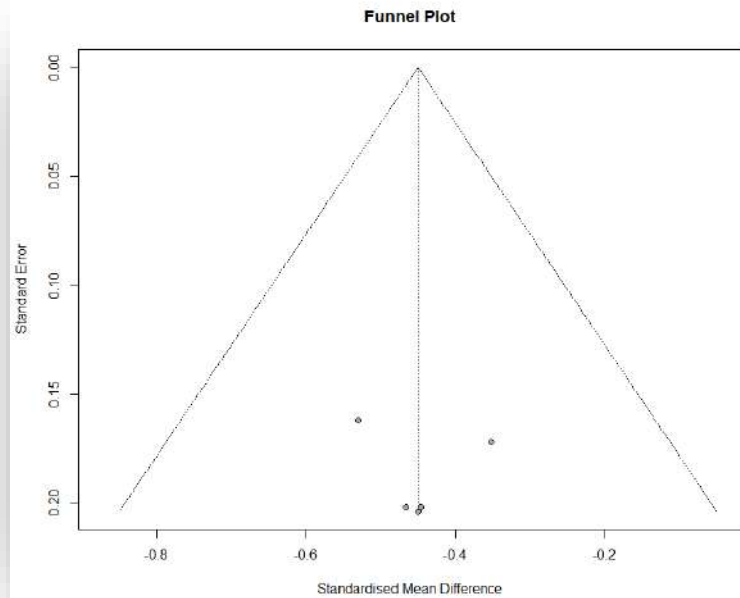
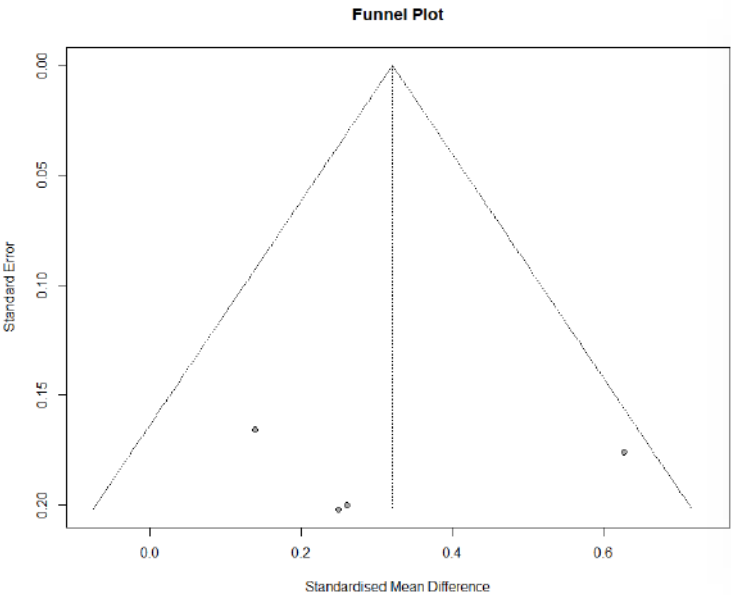


Tabella 3 – Effetti sul Time in Range del monitoraggio continuo (CGM) rispetto al monitoraggio glicemico capillare (SBMG) della glicemia in pazienti trattati con insulina.

Primo autore anno	CGM (pazienti)	SMBG (pazienti)	Trattati con basal- bolus (%)	Durata studio (settimane)	Differenza (media standardizzata)	Intervallo di confidenza (95)	note
Martens ⁵ 2021	93	53	solo basale	32	0.63	0.28 – 0.97	
Beck ⁶ 2017	74	72	100	24	0.14	-0.19 – 0.46	
Kim ⁸ 2024	52	47	100	24	0.25	-0.15 – 0.65	
Ajjaan ⁹ 2019	49	52	60	26	0.26	-0.13 – 0.65	intermittente

Figura 2 – Effetti sul Time in Range del monitoraggio continuo (CGM) rispetto al monitoraggio glicemico capillare (SBMG) della glicemia in pazienti trattati con insulina. Funnel plot e relativa metanalisi.

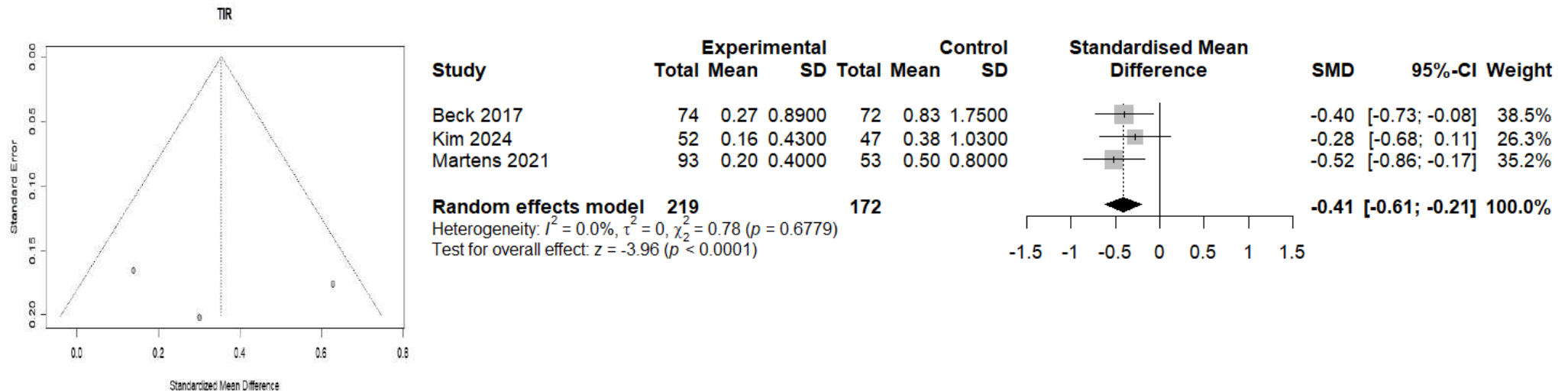


Study	Experimental Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Martens 2021	59.00	25.0000	93	43.00	26.0000	53	26.6%	0.63 [0.28; 0.97]	
Beck 2017	61.00	22.0000	74	58.00	21.0000	72	28.7%	0.14 [-0.19; 0.46]	
Ajjan 2019	57.00	18.0000	49	52.00	20.0000	52	22.5%	0.26 [-0.13; 0.65]	
Kim 2024	62.70	18.4000	52	58.00	19.0000	47	22.2%	0.25 [-0.15; 0.65]	
Random Effects Model Z = 2.80 ; p = 0.005							268	0.32 [0.10; 0.55]	
Heterogeneity: Tau ² = 0.0184; Chi ² = 4.46, df = 3 (P = 0.2163); I ² = 32.7%							224 100.0%		

Tabella 4 – Effetti sul Time Below Range del monitoraggio continuo (CGM) rispetto al monitoraggio glicemico capillare (SBMG) della glicemia in pazienti trattati con insulina.

Primo autore anno	CGM (pazienti)	SBMG (pazienti)	Trattati con basal- bolus(%)	Durata studio (settimane)	Differenza (media standardizzata)	Intervallo di confidenza (95)	note
Martens ⁵ 2021	93	53	solo basale	32	-0.52	-0.86 - -0.17	
Beck ⁶ 2017	74	72	100	24	-0.40	-0.73 - -0.08	
Kim ⁸ 2024	52	47	100	24	-0.28	-0.68 – 0.11	

Figura 3 – Effetti sul Time Below Range del monitoraggio continuo (CGM) rispetto al monitoraggio glicemico capillare (SBMG) della glicemia in pazienti trattati con insulina.



Grado di evidenza (GRADE)

Valutazione delle evidenze								Sintesi dei risultati		
Studi partecipanti	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsione relativa alla pubblicazione	Qualità per dimensione	Qualità complessiva delle prove	Differenza	Intervallo di confidenza (95%)	p
HbA1c (%)										
5 RCT 615	LIEVE (unblinded)	No	no	No $I^2 = 0.0\%$	nessuno	Non importante	⊕⊕⊕○ MODERATA	-0.45	-0.61 - -0.29	P<0.001
Time in Range (TIR)										
4 RCT 615	LIEVE (unblinded)	No	no	No $I^2 = 32\%$	nessuno	Non importante	⊕⊕⊕○ MODERATA	0.32	0.10 - 0.55	P=0.005
Time below Range (TBR)										
3 RCT 615	LIEVE (unblinded)	no	no	No $I^2 0.0\%$	nessuno	Non importante	⊕⊕⊕○ MODERATA	-0.41	-0.31 - -0.21	P<0.0001

Evidenze farmaco economiche

La ricerca degli studi di farmacoeconomia è stata effettuata includendo come keyword il controllo glicemico; la selezione degli studi è stata effettuata considerando l'orizzonte temporale dell'analisi, la popolazione target ed escludendo report di valutazione del profilo (anche economico) di specifiche alternative realizzati dalle aziende produttrici degli stessi. La ricerca è stata aggiornata al 31/12/2024.

Stringa di ricerca:

Search: self-monitoring blood glucose and "type 2 diabetes" and (economic or cost or cost-effectiveness) Filters: in the last 10 years

("blood glucose self monitoring"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "glucose"[All Fields] AND "self monitoring"[All Fields]) OR "blood glucose self monitoring"[All Fields] OR ("self"[All Fields] AND "monitoring"[All Fields] AND "blood"[All Fields] AND "glucose"[All Fields]) OR "self monitoring blood glucose"[All Fields]) AND "type 2 diabetes"[All Fields] AND ("economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[MeSH Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields] OR ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR ("cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]))

Translations

self-monitoring blood glucose: "blood glucose self-monitoring"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "glucose"[All Fields] AND "self-monitoring"[All Fields]) OR "blood glucose self-monitoring"[All Fields] OR ("self"[All Fields] AND "monitoring"[All Fields] AND "blood"[All Fields] AND "glucose"[All Fields]) OR "self monitoring blood glucose"[All Fields]

economic: "economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields]

cost: "economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]

cost-effectiveness: "cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields] diabetes"[All Fields]

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)
Terapia farmacologica

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
Healthcare Improvement Scotland, 2018 ¹⁰	Scozia, <i>Sterline</i> 2007	FGM vs SMBG	Costo-utilità (lifetime)	Costi diretti: FGM £10,450 SMBG £5,535 (+£4,916 con FGM)	QALY aumentati con FGM	ICUR FGM: £4,498/QALY	FGM è costo-efficace per i pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina
Bilir 2018 ¹¹	Svezia, <i>Corone</i> 2016	FGM vs SMBG	Costo-efficacia e costo-utilità (lifetime)	Costi diretti: FGM SEK1,630,586 SMBG SEK 1,459,394 (+SEK 171,192 con FGM)	<i>Aspettativa di vita (anni):</i> FGM 14.33, SMBG 14.34 (con FGM: -0.01) <i>QALYs:</i> FGM 6.21, SMBG 5.65 (con FGM: +0.56)	ICUR per FGM: SEK 306,082/QALY	FGM genera un modesto incremento di costi rispetto a SMBG e risulta costo-efficace nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina
Fonda 2016 ¹²	Stati Uniti, <i>Dollari USA</i> 2011	RT-CGM vs SMBG	Costo-efficacia e costo-utilità (lifetime)	Costi diretti: RT-CGM \$66 094 SMBG \$65 441 (+\$653 con RT-CGM)	<i>Aspettativa di vita (anni):</i> CGM 10.62, SMBG 10.52 (con CGM: +0.10) <i>QALYs:</i> CGM 6.03, SMBG 5.96 (con CGM: +0.07)	ICER per RT-CGM: \$6293/anno \$8898/QALY	RT-CGM è un'opzione costo-efficace per le persone con diabete di tipo 2 con sola insulina basale negli Stati Uniti
García-Lorenzo 2018 ¹³	Spagna, <i>Euro</i> 2017	RT-CGM vs SMBG	costo-utilità (lifetime)	Costi diretti con RT-CGM +€49,172	QALY con RT-CGM +0.27	ICER €180,533/QALY	RT-CGM non risulta costo-efficace nel diabete di tipo 2 in Spagna
Alshannaq (2023) ¹⁴	Canada, <i>Dollari Canadesi(CAD)</i> 2021	Real-time continuous glucose monitoring (rt-CGM) vs self-monitoring of blood glucose (SMBG)	Costo-utilità (lifetime horizon)	I costi medi stimati sono pari a CAD 207,466 per rt-CGM versus CAD 189,863 per SMBG (differenza: CAD 17,602)	9.97 QALYs per rt-CGM versus 9.02 QALYs per SMBG (differenza: 0.95 QALYs)	ICUR pari a CAD 18,523 per QALY per rt-CGM versus SMBG	Per i pazienti canadesi con T2D e trattati con insulina rt-CGM è costo-efficace se confrontato con SMBG
Alshannaq (2024) ¹⁵	Francia, <i>Euro</i> 2021	Real-time continuous glucose	Costo-utilità (lifetime horizon)	Costi medi stimati pari €93,978 per rt-CGM versus €82,834 per	8.50 QALYs per rt-CGM versus 8.03 QALYs per	ICUR di €23,772/QALY per	In Francia rt-CGM è costo efficace confrontato con SMBG

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)
Terapia farmacologica

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
		monitoring (rt-CGM) vs self-monitoring of blood glucose (SMBG) in pazienti con T2D trattati con insulina		SMBG (differenza: €11,144)	SMBG (differenza: 0.47 QALYs)	rt-CGM versus SMBG	in pazienti T2D trattati con insulina
Bahia (2023) ¹⁶	Brasile, <i>Real Brasiliano</i>	Continuous glucose monitoring (CGM) system (FreeStyle Libre® (FSL)) vs self-monitoring of blood glucose (SMBG) in pazienti adulti e pediatrici (> 4 anni) con T2DM e trattati con insulina	Cost-utilità (prospettiva: 1 anno)	Differenza di costi pari a R\$ 7290 (FSL R\$ 8116; SMBG R\$726)	0.184 QALY aggiuntivi per FSL (FSL 0.607; SMBG 0.423)	ICUR R\$ 39,692.67/QALY per CGM with FSL	FSL-CGM è costo-efficace se confrontato con SMBG in pazienti con T2DM in Brasile (dove la soglia per la costo efficacia è pari a R\$ 40,000.00/QALY)
Frank (2021) ¹⁷	United States, <i>Dollari Statunitensi 2020</i>	Continuous glucose monitoring (CGM) system (FreeStyle Libre® 2) vs conventional blood glucose monitoring (BGM) in pazienti adulti con T2D in trattamento insulinico intensivo	Analisi di impatto sul budget (prospettiva: 3 anni)	L'incremento del numero di pazienti T2D che usa CGM comporta una riduzione del costo per pazienti nel primo anno pari a \$101 (\$3,515 vs \$3.615)	-	-	Nonostante i costi di acquisizione di CGM, la differenza dei costi complessivi favorisce chiaramente l'uso del CGM sia nella popolazione T1D che in quella T2D e pediatrica, grazie ai risparmi derivanti dalla riduzione degli eventi acuti correlati al diabete e dei livelli di HbA1c.

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)
Terapia farmacologica

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
Kerr (2023) ¹⁸	United States, <i>Dollari Statunitensi</i> 2020	CGM vs SMBG in adulti con T2D in trattamento insulinico non intensivo	Analisi dei costi (prospettiva: 1 anno)	Costi diretti sanitari per paziente sono pari a \$19,349 con CGM e \$20,542 con SMBG, in particolare i costi medi dei farmaci sono \$8,974 per paziente per CGM e \$10,629 per pazienti per SMBG	-	-	Sulla base di dati real-life SMBG risulta associato a minori costi sanitari se confrontato con SMBG in pazienti adulti con T2D
Tsuji (2020) ¹⁹	Japan, <i>Dollari Statunitensi</i>	CGM app vs no app in pazienti con T2DM trattati con insulina	Costo-utilità (prospettiva: 20 anni)	I costi sanitari totali nei 20 anni di analisi sono US \$50,417,581,024 con CGM app e US \$47,817,427,894 senza app, con un costo incrementale aggiuntivo di US \$2,600,153,130 per CGM con app	0.11 QALY addizionali per persona con CGM app	ICUR US\$ 33,039/QALY	L' ICER per CGM app è sotto la soglia usata in Giappone e pari a US \$43,478/QALY
Zhao (2021) ²⁰	China, <i>Yuan Cinese (CNY)</i>	Flash glucose monitoring vs self-monitoring /point of care testing (SMBG/POCT) pazienti T2D trattati con insulina	Costo-utilità (prospettiva: lifetime)	Costi incrementali (nella prospettiva della Società) per flash glucose monitoring pari a CNY 90,997 per i pazienti T2D	QALY pari a 0.65 per SMBG in pazienti con T2D	ICUR è CNY 140,297 per QALY per i pazienti con T2D usando i dati di efficacia da RCT, considerando invece dati di efficacia da real-life l'ICER è CNY 124,169 per QALY nei pazienti T2D	Flash glucose monitoring è costo-efficace se confrontato con SMBG/POCT per i pazienti cinesi con T2D in trattamento con insulina
Norman (2022) ²¹	Stati Uniti, <i>Dollari Statunitensi</i>	Real-time glucose monitoring (rt-CGM) vs no rt-CGM in pazienti con T2D in	Analisi dei costi (prospettiva: 6 mesi)	I costi diretti sanitari diminuiscono di \$424 per paziente per mese con l'inizio dell'uso di rt-CGM	-	-	Lo studio fornisce evidenze real-life che mostrano una riduzione dei costi sanitari legata all'utilizzo di rt-CGM

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
		trattamento con insulina					
Ajjan (2022) ²²	Regno Unito, British pounds 2018	Flash monitoring vs BGM in pazienti con T2D trattati con insulina	Costo-efficacia (prospettiva: 40 anni)	£5,781 aggiuntivi	0.47 QALY guadagnati	ICUR £12,309/QALY	L'utilizzo a lungo termine del flash monitoring risulta costo- efficace nel Regno Unito se confrontato con BGM
Isitt (2022) ²³	Regno Unito, British pounds 2021	Real-time glucose monitoring (rt- CGM) vs SMBG in pazienti con T2D trattati con insulina	Costo-efficacia (prospettiva: 30 anni)	£2,694 aggiuntivi	0.731 QALY aggiuntivi	ICUR £3,684/QALY	Rt-CGM comporta migliori outcome in un orizzonte lifetime e risulta costo-efficace per i pazienti con T2D in terapia insulinica nel Regno Unito
Del Prato (2024) ²⁴	Italia, Euro 2023	Free Style Libre® CGM vs self- monitoring blood glucose (SMBG) in pazienti con T2DM trattati con insulina basale	Costo-efficacia (prospettiva: lifetime)	€5,338 aggiuntivi per flash CGM	0.51 QALY aggiuntivi per flash CGM	ICUR €10,556/QALY per flash CGM vs SMBG	Nella prospettiva del Sistema Sanitario Italiano flash CGM vs SMBG è costo efficace per i pazienti con T2DM trattati con insulina basale
Frank (2024) ²⁵	Stati Uniti, <i>US dollars</i> 2023	Free Style Libre® CGM vs self- monitoring blood glucose (SMBG) in pazienti con T2DM trattati con insulina basale	Costo-efficacia (prospettiva: 10 anni)	-\$1,671 per CGM	0.2127 addizionali per CGM	CGM dominante	CGM è costo-efficace vs SMBG negli Stati Uniti in pazienti con T2DM trattati con insulina basale
Jendle (2021) ²⁶	Svezia, <i>SEK</i> 2020	Free Style Libre® CGM vs self- monitoring blood glucose (SMBG) in pazienti con T2DM trattati con insulina	Costo-utilità (prospettiva lifetime: 40 anni)	SEK109,958 aggiuntivi in pazienti con HbA1c 8- 9% (64-75 mmol/mol) SEK82,171 aggiuntivi in pazienti con HbA1c 9- 12% (75-108 mmol/mol)	0.50 QALY aggiuntivi in pazienti con HbA1c 8- 9% (64-75 mmol/mol) 0.57 aggiuntivi in pazienti con HbA1c 9- 12% (75-108 mmol/mol)	ICUR SEK219,127/QALY in pazienti con HbA1c 8-9% (64-75 mmol/mol) ICUR SEK144,412/QALY in pazienti con	Free Style Libre® CGM in Svezia è costo-efficace se confrontato con SMBG in pazienti con T2DM in trattamento insulinico

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)
Terapia farmacologica

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
Merlino-Torres (2024) ²⁷	Spagna, <i>Euro 2022</i>	Real time CGM (rt-CGM) vs self- monitoring blood glucose (SMBG) in pazienti con T2D trattato con insulina	Costo-utilità (prospettiva lifetime: 50 anni)	€2,347 aggiuntivi per rt- CGM	0.937 QALY aggiuntivi per rt-CGM	HbA1c 9-12% (75- 108 mmol/mol) ICUR €2,506/QALY	In Spagna rt-CGM è costo efficace se confrontato con SMBG in pazienti con T2D trattati con insulina

CGM: continuous glucose monitoring; ICER=Rapporto Incrementale di costo Efficacia; CUR=Rapporto incrementale di costo-utilità; SMBG: self-monitoring blood glucose; QALY: Quality Adjusted Life Years.

Bibliografia essenziale

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(Supplement_1):S146-S166. doi: 10.2337/dc25-S007.
2. Ajjan RA, Battelino T, Cos X, Del Prato S, Philips JC, Meyer L, Seufert J, Seidu S. Continuous glucose monitoring for the routine care of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2024 Jul;20(7):426-440. doi: 10.1038/s41574-024-00973-1. Epub 2024 Apr 8.
3. Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess*. Mar 2010;14(12):1-140. doi:10.3310/hta14120
4. NICE. Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. 2015 [cited 2018 Apr 4]. p. 1–57. . Updated Last accessed 31 December 2024. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-1837338615493>.
5. Martens T, Beck RW, Bailey R, Ruedy KJ, Calhoun P, Peters AL, Pop-Busui R, Philis-Tsimikas A, Bao S, Umpierrez G, Davis G, Kruger D, Bhargava A, Young L, McGill JB, Aleppo G, Nguyen QT, Orozco I, Biggs W, Lucas KJ, Polonsky WH, Buse JB, Price D, Bergenstal RM; MOBILE Study Group. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Jun 8;325(22):2262-2272. doi: 10.1001/jama.2021.7444.
6. Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, Landau Z, Ganz T, Yanuv I, Rozenberg A, Karp M, Ish-Shalom M, Singer J, Wainstein J, Raz I. Effect of Flash Glucose Monitoring Technology on Glycemic Control and Treatment Satisfaction in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019 Jul;42(7):1178-1184. doi: 10.2337/dc18-0166. Epub 2019 Apr 29.
7. Moon SJ, Kim KS, Lee WJ, Lee MY, Vigersky R, Park CY. Efficacy of intermittent short-term use of a real-time continuous glucose monitoring system in non-insulin-treated patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Jan;25(1):110-120. doi: 10.1111/dom.14852. Epub 2022 Sep 23.
8. Price DA, Deng Q, Kipnes M, Beck SE. Episodic Real-Time CGM Use in Adults with Type 2 Diabetes: Results of a Pilot Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther*. 2021 Jul;12(7):2089-2099. doi: 10.1007/s13300-021-01086-y. Epub 2021 Jun 4.
9. Wada E, Onoue T, Kobayashi T, Handa T, Hayase A, Ito M, Furukawa M, Okuji T, Okada N, Iwama S, Sugiyama M, Tsunekawa T, Takagi H, Hagiwara D, Ito Y, Suga H, Banno R, Kuwatsuka Y, Ando M, Goto M, Arima H. Flash glucose monitoring helps achieve better glycemic control than conventional self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Jun;8(1):e001115. doi: 10.1136/bmjdr-2019-001115.
10. Bergenstal RM, Mullen DM, Strock E, Johnson ML, Xi MX. Randomized comparison of self-monitored blood glucose (BGM) versus continuous glucose monitoring (CGM) data to optimize glucose control in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2022 Mar;36(3):108106. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108106. Epub 2021 Dec 31.
11. Aronson R, Brown RE, Chu L, Bajaj HS, Khandwala H, Abitbol A, Malakieh N, Goldenberg R. IMpact of flash glucose Monitoring in pEople with type 2 Diabetes Inadequately controlled with non-insulin Antihyperglycaemic ThErapy (IMMEDIATE): A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Apr;25(4):1024-1031. doi: 10.1111/dom.14949. Epub 2023 Jan 11.
12. Ajjan RA, Jackson N, Thomson SA. Reduction in HbA1c using professional flash glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes patients managed in primary and secondary care settings: A pilot, multicentre, randomised controlled trial. *Diab Vasc Dis Res*. 2019 Jul;16(4):385-395. doi: 10.1177/1479164119827456.

13. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, McGill JB, Polonsky W, Price D, Aronoff S, Aronson R, Toschi E, Kollman C, Bergenstal R; DIAMOND Study Group. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017 Sep 19;167(6):365-374. doi: 10.7326/M16-2855. Epub 2017 Aug 22.
14. Ssemmondo E, Shah N, Newham M, Rigby A, Buckland R, Deshmukh H, Sathyapalan T. Effect of introduction of intermittently scanned continuous glucose monitoring on glycaemic control in individuals living with type 2 diabetes mellitus treated with non-insulin therapies-A randomised controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Dec 11. doi: 10.1111/dom.16116.
15. Kim JY, Jin SM, Sim KH, Kim BY, Cho JH, Moon JS, Lim S, Kang ES, Park CY, Kim SG, Kim JH. Continuous glucose monitoring with structured education in adults with type 2 diabetes managed by multiple daily insulin injections: a multicentre randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2024 Jul;67(7):1223-1234. doi: 10.1007/s00125-024-06152-1. Epub 2024 Apr 19.
16. Cox DJ, Banton T, Moncrief M, Conaway M, Diamond A, McCall AL. Minimizing Glucose Excursions (GEM) With Continuous Glucose Monitoring in Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *J Endocr Soc*. 2020 Aug 18;4(11):bvaa118. doi: 10.1210/jendso/bvaa118. eCollection 2020 Nov 1.
17. Bilir SP, Hellmund R, Wehler E, Li H, Munakata J, Lamotte M. The Cost-effectiveness of a Flash Glucose Monitoring System for Management of Patients with Type 2 Diabetes Receiving Intensive Insulin Treatment in Sweden. *Eur Endocrinol*. Sep 2018;14(2):80-85. doi:10.17925/ee.2018.14.2.80
18. Fonda SJ, Graham C, Munakata J, Powers JM, Price D, Vigersky RA. The Cost-Effectiveness of Real-Time Continuous Glucose Monitoring (RT-CGM) in Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. Jul 2016;10(4):898-904. doi:10.1177/1932296816628547
19. García-Lorenzo B, Rivero-Santana A, Vallejo-Torres L, et al. Cost-effectiveness analysis of real-time continuous monitoring glucose compared to self-monitoring of blood glucose for diabetes mellitus in Spain. *J Eval Clin Pract*. Aug 2018;24(4):772-781. doi:10.1111/jep.12987
20. Hellmund R, Weitgasser R, Blissett D. Cost Calculation for a Flash Glucose Monitoring System for Adults with Type 2 Diabetes Mellitus Using Intensive Insulin - a UK Perspective. *Eur Endocrinol*. Sep 2018;14(2):86-92. doi:10.17925/ee.2018.14.2.86
21. Sierra JA, Shah M, Gill MS, et al. Clinical and economic benefits of professional CGM among people with type 2 diabetes in the United States: analysis of claims and lab data. *J Med Econ*. Mar 2018;21(3):225-230. doi:10.1080/13696998.2017.1390474.
22. Harris SB, Levrat-Guillen F. Use of the FreeStyle Libre system and diabetes treatment progression in T2DM: Results from a retrospective cohort study using a Canadian private payer claims database. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Jun;25(6):1704-1713. doi: 10.1111/dom.15025

MONITORAGGIO GLICEMICO IN CONTINUO IN PAZIENTI NON TRATTATI CON INSULINA

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 non trattati con insulina.

Quesito:

Nei pazienti con diabete di tipo 2 non in terapia insulinica, è utile il monitoraggio in continuo del glucosio sottocute?

Critici:

HbA1c (8)

Time in Range (TIR) (7)

Non critici:

Time Below Range (TBR) (6)

<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, Time in Range
<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, anche intermittente, su alcuni parametri quali la HbA1c in diversi setting di terapia non insulinica.	Sebbene le conseguenze di una riduzione della HbA1c abbia importanti effetti sul rischio di complicanze, non esistono studi a lungo termine con monitoraggio continuo della glicemia che dimostrino efficacia su complicanze.

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderati	Riduzione significativa di HbA1c. Aumento significativo del Time in Range (TIR). Nessun effetto sul Time below Range (TBR).	Risultati variabili sul Time below Range, probabilmente legati alle diverse percentuali in terapia con sulfoniluree.

Effetti sfavorevoli

Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	In soggetti anziani, con scarse competenze tecnologiche è possibile un peggioramento della qualità della vita con il monitoraggio in continuo della glicemia.	Al contrario, possibile notevole miglioramento quando i pazienti anziani sono assistiti da caregivers.

Grado di evidenza		
Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderata	Moderata per tutti gli outcome critici considerati.	Non esistono studi a lungo termine
Valore		
Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA1c è tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ²⁻⁴ .	
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	Moderato miglioramento dei livelli di HbA1c e del Time in Range a favore dell'intervento.	La dimensione campionaria dei pochi studi disponibili non è sufficiente per effettuare delle analisi per sottogruppo. È importante ricordare che la presenza di un monitoraggio in continuo della glicemia deve essere accompagnato da un processo educativo delle persone con diabete. Alcune persone con diabete potrebbero non essere in grado di gestire la relativa tecnologia (seppure minima). In alcuni studi l'utilizzo del CGM è stato intermittente.
Risorse necessarie		
Quale è l'ammontare dei costi previsti?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderata	In molti casi l'incremento di costi non è significativo; pochi studi mostrano costi diretti elevati con un'eterogeneità che dipende dal contesto considerato.	Per quanto l'automonitoraggio glicemico sia riconosciuto dai LEA, un aumento significativo del numero di questa prestazione potrebbe ridurre l'accesso ad altri pazienti (ad esempio neodiagnosi). Si prevede la necessità di un significativo potenziamento del personale delle strutture diabetologiche.
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		

<i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Nella maggior parte degli studi l'incremento di costo, qualora presente, risulta bilanciato dall'impatto positivo in termini di outcome.	Alcune caratteristiche dei pazienti o il grado di compenso glicemico potrebbero far variare il giudizio sulla costo-efficacia.
<i>Equità</i>		
<i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente nessuno	Nessuna evidenza specifica sull'argomento.	I pazienti anziani hanno solitamente più difficoltà nell'acquisire competenze tecniche. Al tempo stesso potrebbero beneficiare i caregivers.
<i>Accettabilità</i>		
<i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Nessuno studio sull'argomento.	È possibile che alcune sottopopolazioni di pazienti con diabete di tipo 2 possano accettare meglio o peggio l'utilizzo del monitoraggio in continuo della glicemia (es. pazienti più giovani, con maggiore grado di istruzione, o maggiori competenze tecniche ecc. potrebbero accettare meglio l'intervento proposto)
<i>Fattibilità</i>		
<i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Nessuno studio sull'argomento.	L'addestramento/educazione del paziente/caregiver all'utilizzo del monitoraggio in continuo del glucosio richiede un significativo potenziamento del personale ed un'organizzazione dell'attività ambulatoriale diversificata.

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☐	Piccoli ☐	Moderati ☒	Grandi ☐		Variabili ☐	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☐	Trascurabili ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☐	Bassa ☐	Moderata ☒	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☐	Non rilevante ☒			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☒	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Risorse necessarie	Elevate ☐	Moderate ☒	Trascurabili ☐	Moderato risparmio ☐	Ampio risparmio ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Evidenza su risorse	Molto bassa ☐	Bassa ☐	Moderata ☒	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☒	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Equità	Ridotta ☐	Probab. ridotta ☐	Probab. nessun impatto ☒	Probab. aumentata ☐	Aumentata ☐	Variabile ☐	Non so ☐
Accettabilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐
Fattibilità	No ☐	Probab. no ☐	Probab. si ☒	Si ☐		Variabile ☐	Non so ☐

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione debole a favore del monitoraggio continuo della glicemia in pazienti trattati con terapia non insulinica. Qualità delle prove forte.

Si raccomanda il monitoraggio glicemico in continuo rispetto al controllo glicemico capillare per la misurazione della glicemia nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 in trattamento farmacologico non insulinico, soprattutto in pazienti con emoglobina glicata $\geq 7\%$.

Motivazione della raccomandazione

Esistono 7 studi effettuati con CGM in pazienti con diabete di tipo 2 non trattati con insulina. La meta-analisi di questi studi dimostra una riduzione significativa dell'endpoint critico emoglobina glicata. In 4 di questi studi è riportato anche il Time in Range (TIR). La meta-analisi di questi quattro studi dimostra un aumento significativo del TIR. Sia per HbA1c che per TIR non è presente una eterogeneità significativa. Nessun effetto, sia nei singoli studi che nella loro meta-analisi, sembra essere presente sul Time below Range, nonostante alcuni pazienti siano trattati con sulfoniluree. La costo-efficacia è favorevole all'intervento. Accettabilità ed equità potrebbero variare in contesti diversi (rimborsabilità, età ed autonomia dei pazienti). In considerazione del minore rischio di ipoglicemie, considerati i valori elevati di glicata media degli studi esaminati ed in conformità con la raccomandazione 1.2.1, la raccomandazione per l'uso di CGM in questi pazienti è da considerarsi soprattutto in pazienti con emoglobina glicata $\geq 7\%$.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Nel solo studio di Bergenstal è presente una sotto-analisi per tipo di terapia. Per la riduzione di HbA1c esiste una minima differenza fra pazienti trattati con sulfoniluree ed incretine in favore di queste ultime, ma il dato non è significativo. Come per i pazienti trattati con insulina, è possibile che soggetti più giovani, con un controllo glicemico non adeguato possano maggiormente beneficiare del monitoraggio in continuo della glicemia; al contrario, soggetti più anziani o con minori abilità tecniche potrebbero avere un impatto negativo sulla propria qualità della vita. Negli stessi pazienti, tuttavia, la presenza del monitoraggio in continuo della glicemia potrebbe semplificare di molto quando la gestione della terapia è affidata a caregivers.

Considerazioni sull'implementazione

La prestazione automonitoraggio glicemico è già prevista dai nuovi LEA. Tuttavia, il probabile aumento del numero di queste prestazioni comporterà necessariamente un potenziamento delle strutture diabetologiche, sia in termini organizzativi che, soprattutto, di personale.

Valutazione e Monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa linea guida potrebbero essere fatti consultando dati amministrativi sulla tipologia di prestazione erogata dai centri diabetologici.

Priorità di ricerca

Sono necessari ulteriori trial di buona qualità di maggiore durata per formulare una raccomandazione più definitiva.

EVIDENZE A SUPPORTO

Le evidenze a supporto della presente raccomandazione derivano da una nuova meta-analisi di trial clinici aggiornata al 30/09/2025. Sono state eseguite ricerche bibliografiche aggiornate su EMBASE e MEDLINE. Mediante lettura degli abstract sono stati selezionati gli articoli con le seguenti caratteristiche:

- a. Endpoint primario critico (HbA1c o Time in Range).
- b. Trial randomizzato.
- c. Monitoraggio capillare come gruppo di controllo.
- d. Non altri interventi farmacologici
- e. Solo pazienti con diabete tipo 2 NON trattati con insulina.

Tabella 1 – Effetti del monitoraggio continuo (CGM) rispetto al monitoraggio glicemico capillare (SBMG) della glicemia in pazienti non trattati con insulina su emoglobina glicata

Primo autore anno	CGM (pazienti)	SMBG (pazienti)	note	Durata studio (settimane)	HbA1c media baseline	Differenza (media standardizzata)	Intervallo di confidenza (95)	note
Moon 2023 ⁵	15	15		12	8.2 ± 0.5 %	-0.74	-1.48 - -0.00	intermittente
Aronson 2023 ⁶	58	58		16	8.5 ± 1.0 %	-0.47	-0.84 - -0.10	
Bergental incretine 2022 ⁷	14	15	DPP-4i e GLP-1 RA	16	8.2 ± 1.2 %	-0.95	-1.72 - -0.17	sottogruppo
Bergental SU 2022 ⁷	17	17	sulfoniluree	16	8.2 ± 1.2 %	-0.20	-0.88 – 0.47	sottogruppo
Price 2021 ⁸	44	23		12	8.4 ± 0.8 %	-0.09	-0.60 - 0.41	
Wada 2020 ⁹	49	51		12	7.8 ± 0.3 %	-0.20	-0.59 – 0.20	
SSeemondo 2022 ¹⁰	19	20		12	9.6 ± 1.3 %	-0.19	-0.82 – 0.44	
Cox 2020 ¹¹	138	40		8 + 8	8.4 ± 1.3 %	-0.40	-0.76 - -0.05	analisi dopo 2 mesi

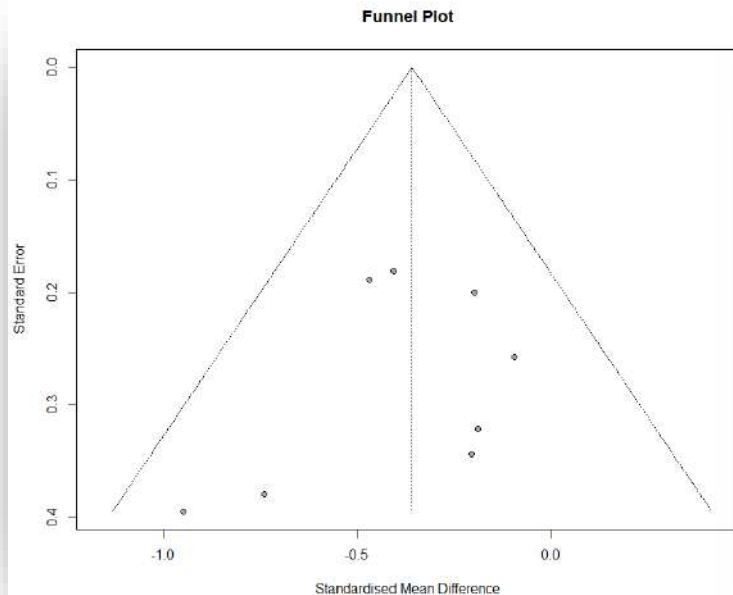
Tabella 2 – Rischio di bias per il lavori considerati

Risk of bias

- A Random sequence generation (selection bias)
- B Allocation concealment (selection bias)
- C Blinding of participants and personnel (performance bias)
- D Blinding of outcome assessment (detection bias)
- E Incomplete outcome data (attrition bias)
- F Selective reporting (reporting bias)
- G Other bias

	A	B	C	D	E	F	G
Moon	+	+	-	-	+	-	+
Aronson	+	+	-	-	+	+	+
Bergenstal	+	+	-	-	+	+	+
Wada	+	+	-	-	+	+	+
Price	+	+	-	-	+	+	+
Cox	+	+	-	-	+	+	-
Sseemondo	+	+	-	-	+	+	+

Figura 1 – Effetti su emoglobina glicata del monitoraggio continuo (CGM) rispetto al monitoraggio glicemico capillare (SBMG) della glicemia in pazienti non trattati con insulina. Funnel plot e metanalisi.



Study	Experimental			Control			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Moon 2023	7.40	0.7000	15	8.10	1.1000	15	5.3%	-0.74 [-1.48; 0.00]	
Aronson 2023	7.60	0.9000	58	8.10	1.2000	58	21.7%	-0.47 [-0.84; -0.10]	
Bergenstal incretin 2022	6.47	0.4700	14	6.96	0.5300	15	4.9%	-0.95 [-1.72; -0.17]	
Bergenstal SUs 2022	7.00	0.5900	17	7.11	0.4600	17	6.5%	-0.20 [-0.88; 0.47]	
Price 2021	8.00	1.1000	44	8.10	1.0000	23	11.6%	-0.09 [-0.60; 0.41]	
Wada 2020	7.40	0.5200	49	7.54	0.8500	51	19.1%	-0.20 [-0.59; 0.20]	
Seemondo 2024	8.90	3.2500	19	9.56	3.6100	20	7.4%	-0.19 [-0.82; 0.44]	
Cox 2020	7.39	1.3100	138	7.93	1.3900	40	23.5%	-0.40 [-0.76; -0.05]	
Random Effects Model Z = -4.09 ; p = 0.000			354			239 100.0%			-0.36 [-0.53; -0.19]
Heterogeneity: Tau ² < 0.0001; Chi ² = 5.85, df = 7 (P = 0.5570); I ² = 0.0%									

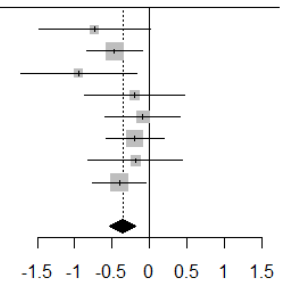


Tabella 3 – Effetti del monitoraggio continuo (CGM) rispetto al monitoraggio glicemico capillare (SBMG) della glicemia in pazienti non trattati con insulina su Time in Range (TIR)

Primo autore anno	CGM (pazienti)	SMBG (pazienti)	note	Durata studio (settimane)	Differenza (media standardizzata)	Intervallo di confidenza (95)	note
Moon 2023 ⁵	15	15		12	-0.06	-0.78 - -0.65	intermittente
Aronson 2023 ⁶	51	48		16	0.53	0.13 - 0.93	
Price 2021 ⁸	42	19		12	0.29	-0.25 - 0.84	
Wada 2020 ⁹	41	35		12	0.54	0.08 – 1.00	

Figura 2 – Effetti su Time in Range del monitoraggio continuo (CGM) rispetto al monitoraggio glicemico capillare (SBMG) della glicemia in pazienti non trattati con insulina. Funnel plot e metanalisi.

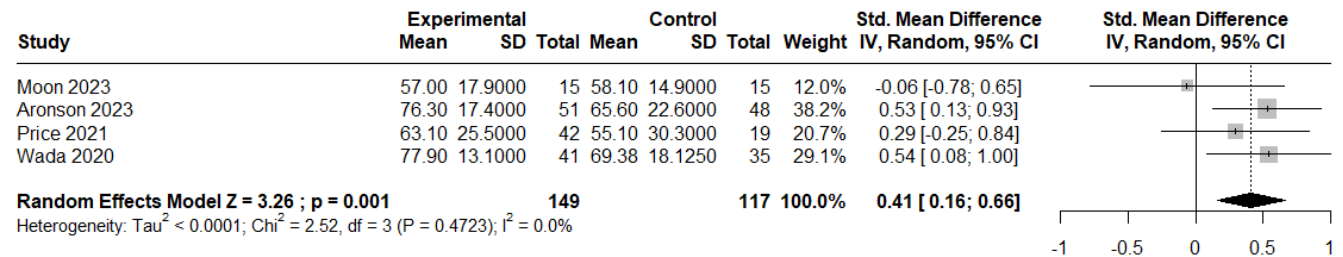
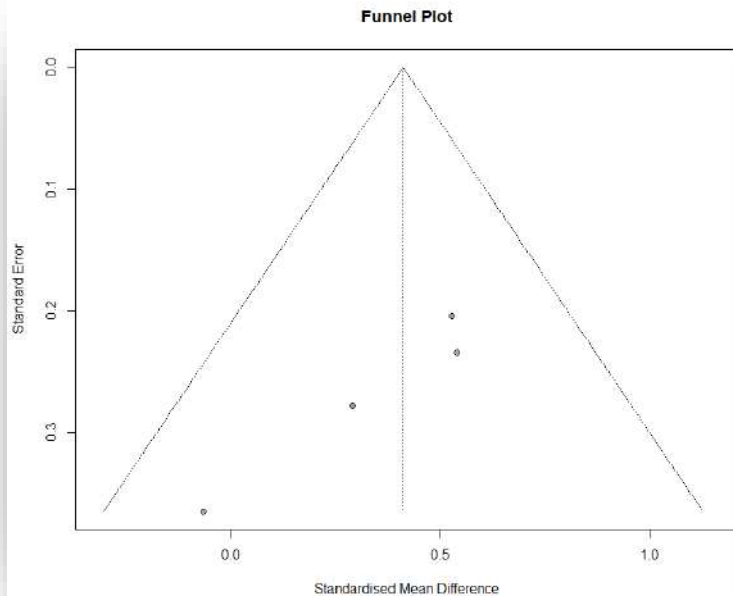
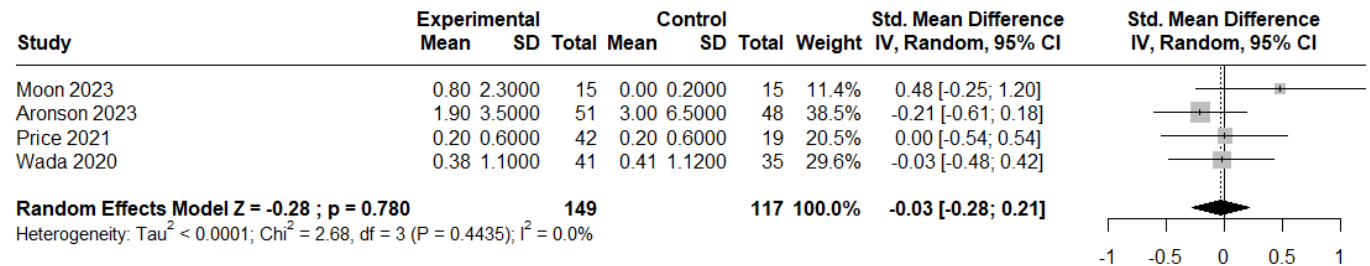
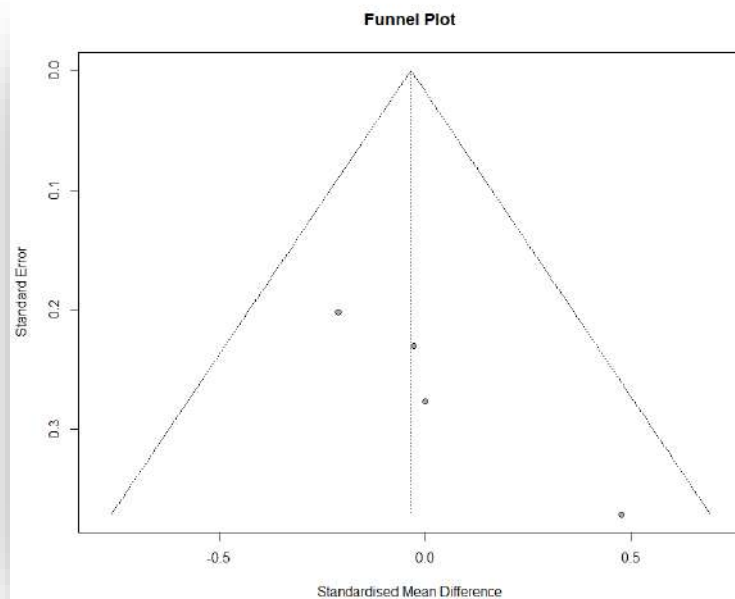


Tabella 4 – Effetti del monitoraggio continuo (CGM) rispetto al monitoraggio glicemico capillare (SBMG) della glicemia in pazienti non trattati con insulina su Time below Range (TBR)

Primo autore anno	CGM (pazienti)	SMBG (pazienti)	note	Durata studio (settimane)	Differenza (media standardizzata)	Intervallo di confidenza (95)	note
Moon 2023 ⁵	15	15		12	0.48	-0.25 - 1.20	intermittente
Aronson 2023 ⁶	51	48		16	-0.21	-0.61 - 0.18	
Price 2021 ⁸	42	19		12	0.00	-0.54 - 0.54	
Wada 2020 ⁹	41	35		12	-0.03	-0.48 - 0.42	

Figura 3 – Effetti su Time in Range del monitoraggio continuo (CGM) rispetto al monitoraggio glicemico capillare (SBMG) della glicemia in pazienti non trattati con insulina. Funnel plot e metanalisi.



Grado di evidenza (GRADE)

Valutazione delle evidenze								Sintesi dei risultati		
Studi partecipanti	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsione relativa alla pubblicazione	Qualità per dimensione	Qualità complessiva delle prove	Differenza	Intervallo di confidenza (95%)	p
HbA1c (%)										
7 RCT 593	LIEVE (unblindato)	moderata	no	No $I^2 = 0.0\%$	nessuno	Non importante	⊕⊕⊕○ MODERATA	-0.36	-0.53 - -0.19	P<0.001
Time in Range (TIR)										
4 RCT 266	LIEVE (unblindato)	No	no	No $I^2 = 0.0\%$	nessuno	Non importante	⊕⊕⊕○ MODERATA	0.41	0-16 - 0.66	P=0.001
Time below Range (TBR)										
4 RCT 266	LIEVE (unblindato)	No	no	No $I^2 = 0.0\%$	nessuno	Non importante	⊕⊕⊕○ MODERATA	-0.03	-0.28 - 0.21	P=0.78

Evidenze farmaco economiche

La ricerca degli studi di farmacoeconomia è stata effettuata includendo come keyword il controllo glicemico; la selezione degli studi è stata effettuata considerando l'orizzonte temporale dell'analisi, la popolazione target ed escludendo report di valutazione del profilo (anche economico) di specifiche alternative realizzati dalle aziende produttrici degli stessi. La ricerca è stata aggiornata al 31/12/2024 senza trovare studi che modifichino i risultati.

Stringa di ricerca:

Search: self-monitoring blood glucose and "type 2 diabetes" and (economic or cost or cost-effectiveness) Filters: in the last 10 years

("blood glucose self monitoring"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "glucose"[All Fields] AND "self monitoring"[All Fields]) OR "blood glucose self monitoring"[All Fields] OR ("self"[All Fields] AND "monitoring"[All Fields] AND "blood"[All Fields] AND "glucose"[All Fields]) OR "self monitoring blood glucose"[All Fields]) AND "type 2 diabetes"[All Fields] AND ("economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[MeSH Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields] OR ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR ("cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]))

Translations

self-monitoring blood glucose: "blood glucose self-monitoring"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "glucose"[All Fields] AND "self-monitoring"[All Fields]) OR "blood glucose self-monitoring"[All Fields] OR ("self"[All Fields] AND "monitoring"[All Fields] AND "blood"[All Fields] AND "glucose"[All Fields]) OR "self monitoring blood glucose"[All Fields]

economic: "economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields]

cost: "economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]

cost-effectiveness: "cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields] diabetes"[All Fields]

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)
Terapia farmacologica

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
Hellmund 2018 ¹²	Regno Unito, <i>Sterline</i> 2016-2017	FGM vs SMBG	Costo-conseguenza	Costo annuale FGM £1,235, SMBG £1,426 (-£191 con FGM)	-	-	Nel Regno Unito, FGM comporta un risparmio rispetto a SMBG nel diabete di tipo 2
Sierra 2018 ¹³	Stati Uniti, <i>Dollari</i> 2015	CGM con visita medica di monitoraggio vs altri device	Analisi dei costi	Primo anno: CGM \$23,021 Controlli \$21,502 Anno successivo: CGM \$26,525 Controlli \$23,736	-	-	Benefici economici sono stati osservati solo per i pazienti che usano il CGM con visita medica di monitoraggio più di una volta all'anno o al cambio di una terapia
Harris (2023) ¹⁴	Canada, <i>Dollari Canadesi</i> 2023	Free Style Libre CGM vs SMBG in pazienti con T2D e trattati prevalentemente senza insulina (84%)	Costo-utilità (prospettiva: 25 anni)	Can\$ 120,978 f per CGM vs Can\$ 129,069 per SGBM	14.1 QALY per CGM vs 13.6 per SMBG	CGM è dominante	L'utilizzo di Free Style Libre® nei pazienti con T2D comporta maggiori benefici rispetto a SMBG e un risparmio di costi

QALY: Quality Adjusted Life Years.

Bibliografia essenziale

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(Supplement_1):S146-S166. doi: 10.2337/dc25-S007.
2. Ajjan RA, Battelino T, Cos X, Del Prato S, Philips JC, Meyer L, Seufert J, Seidu S. Continuous glucose monitoring for the routine care of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2024 Jul;20(7):426-440. doi: 10.1038/s41574-024-00973-1. Epub 2024 Apr 8.
3. Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess*. Mar 2010;14(12):1-140. doi:10.3310/hta14120
4. NICE. Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. 2015 [cited 2018 Apr 4]. p. 1–57. . Updated Last accessed 31 December 2024. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-1837338615493>.
5. Moon SJ, Kim KS, Lee WJ, et al. Efficacy of intermittent short-term use of a real-time continuous glucose monitoring system in non-insulin-treated patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Jan;25(1):110-120. doi: 10.1111/dom.14852.
6. Aronson R, Brown RE, Chu L, et al. IMpact of flash glucose Monitoring in pEople with type 2 Diabetes Inadequately controlled with non-insulin Antihyperglycaemic ThErapy (IMMEDIATE): A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Apr;25(4):1024-1031. doi: 10.1111/dom.14949.
7. Bergenstal RM, Mullen DM, Strock E, et al. Randomized comparison of self-monitored blood glucose (BGM) versus continuous glucose monitoring (CGM) data to optimize glucose control in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2022 Mar;36(3):108106. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108106.
8. Price DA, Deng Q, Kipnes M, Beck SE. Episodic Real-Time CGM Use in Adults with Type 2 Diabetes: Results of a Pilot Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther*. 2021 Jul;12(7):2089-2099. doi: 10.1007/s13300-021-01086-y.
9. Wada E, Onoue T, Kobayashi T, et al. Flash glucose monitoring helps achieve better glycemic control than conventional self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Jun;8(1):e001115. doi: 10.1136/bmjdr-2019-001115.
10. Ssemmondo E, Shah N, Newham M, et al. Effect of introduction of intermittently scanned continuous glucose monitoring on glycaemic control in individuals living with type 2 diabetes mellitus treated with non-insulin therapies-A randomised controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Dec 11. doi: 10.1111/dom.16116.
11. Cox DJ, Banton T, Moncrief M, et al. Minimizing Glucose Excursions (GEM) With Continuous Glucose Monitoring in Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *J Endocr Soc*. 2020 Aug 18;4(11):bvaa118. doi: 10.1210/jendso/bvaa118.
12. Hellmund R, Weitgasser R, Blissett D. Cost Calculation for a Flash Glucose Monitoring System for Adults with Type 2 Diabetes Mellitus Using Intensive Insulin - a UK Perspective. *Eur Endocrinol*. Sep 2018;14(2):86-92. doi:10.17925/ee.2018.14.2.86
13. Sierra JA, Shah M, Gill MS, et al. Clinical and economic benefits of professional CGM among people with type 2 diabetes in the United States: analysis of claims and lab data. *J Med Econ*. Mar 2018;21(3):225-230. doi:10.1080/13696998.2017.1390474.
14. Harris SB, Levrat-Guillen F. Use of the FreeStyle Libre system and diabetes treatment progression in T2DM: Results from a retrospective cohort study using a Canadian private payer claims database. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Jun;25(6):1704-1713. doi: 10.1111/dom.15025.

9.5 Dichiarazione di impegno e conformità

Il Panel dichiara di non pubblicare né divulgare la presente Linea Guida in tutto o in parte, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linee guida comunicate all'Istituto Superiore di Sanità.

Il Panel dichiara che la presente Linea Guida è conforme alle raccomandazioni cliniche con le leggi italiane vigenti, le norme e i regolamenti delle agenzie regolatorie e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

9.6 Moduli di dichiarazione di interessi compilati e firmati

Dichiarazione di impegno

Nome e cognome:

Titolo della linea guida: **diabete di tipo 2**

1- Impegno

Nel contribuire allo sviluppo della Linea Guida:

- Agirò in piena indipendenza nell'interesse pubblico e farò dichiarazioni complete su qualsiasi interesse di tipo economico, scientifico o di altra natura che mi riguardi, a prescindere dal fatto che possa essere considerato o meno pregiudizievole per la mia indipendenza;
- Parteciperò alle riunioni del Panel in qualità di stakeholder esperto e non come 'esperto della società scientifica' sul **diabete tipo 2**;
- Parteciperò a tutte le riunioni previste dalla Linea Guida;
- Utilizzerò il *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>, nonché altri documenti relativi al progetto che mi saranno inviati, e mi impegnerò a svolgere il lavoro come descritto in tali documenti;
- Mi impegnerò a rispettare le scadenze indicate dai coordinatori della Linea Guida;
- Contribuirò con le mie capacità scientifiche e personali alla produzione della Linea Guida;
- Mi impegnerò a rispettare la confidenzialità di quanto verrà discusso e deciso dal Panel;
- Nel caso in cui fossi contattato dai 'media', da altre parti interessate o dal pubblico su un argomento di competenza del Panel e/o relativo alla Linea Guida, contatterò immediatamente il coordinatore del panel Andrea Giaccari (andrea.giaccari@unicatt.it) per essere autorizzato.

Durata: La validità della presente dichiarazione decorre dalla data della firma del presente documento fino alla divulgazione delle raccomandazioni formulate dal Panel.

2- Diritti d'autore dei documenti

I membri del Panel e di tutti gli altri soggetti coinvolti nella produzione della Linea Guida possono ricevere dal Comitato Tecnico Scientifico pubblicazioni e riviste scientifiche protette da diritti d'autore in forma di opuscoli o per posta elettronica.

Se riceverò tali documenti, potrò fare un uso limitato di riviste e pubblicazioni scientifiche, ma non potrò in nessun modo:

- Distribuire copie di articoli e riviste a terzi;
- Utilizzare articoli o riviste per scopi commerciali;
- Utilizzare il materiale per scopi diversi da quelli dell'assegnazione del Panel.

Roma,

25/7/2024

Firma:



Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS

(Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf; ultimo accesso: 6/2/2019)

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *'Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG'*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte, firmato e inviato per e-mail all'indirizzo: cne-csnlg@iss.it.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC.

La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata), può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni e al processo).

Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi potenzialmente rilevanti dichiarati sarà pubblicata nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro.

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o il convivente e i figli minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Il presente modulo deve essere debitamente compilato, stampato, firmato, digitalizzato e inviato al seguente indirizzo e-mail:

Nome e Cognome: Claudia Castellano

Codice Fiscale: CSTCLD72C511462Z

Titolo di studio: Maturità Scientifica-Diploma di Infermiera-Master 1^a Livello in Management e Funzioni di Coordinamento delle Professioni Sanitarie

Ente/organizzazione di appartenenza: Azienda USL di Modena- Ospedale di Sassuolo

E-mail: castellano.claudia@unimore.it claudia-castellano@tiscali.it

Argomento/titolo della Linea Guida: Diabete tipo 2

Ruolo previsto nella produzione della Linea Guida (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi: Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere /assistente sociale /ecc.
Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Stakeholders

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle che seguono.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

1a Impiego

Sì ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse

Specificare l'impiego: ad es. Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse

Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.

Soggetto cui si riferisce l'interesse

Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro

Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

1b	Consulenza	Si ☐	No ☒
Se "Si" compilare la seguente tabella			
Interesse Specificare la consulenza			
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro			
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo			
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.			

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Sì ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse

Specificare sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse

Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.

Soggetto cui si riferisce l'interesse

Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro

Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse

Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale.

Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo

Periodo di riferimento dell'interesse

Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida

Sì ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse

Specificare borse di studio o altre forme, ecc

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse

Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.

Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3. INVESTIMENTI			
<i>Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?</i> <i>Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.</i>			
3a	Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli	Sì ☐	No ☒
Se "Sì" compilare la seguente tabella			
Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc			
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro			

Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3b	Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc.	Si ☐	No ☒
Se "Si" compilare la seguente tabella			
Interesse Specificare interessi			
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro			
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo			
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.			

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE			
<i>Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?</i>			
4a	Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso)	Sì ☐	No ☒
<i>Se "Sì" compilare la seguente tabella</i>			
Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc			
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro			
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo			
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.			

4b	Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo	Sì ☐	No ☒
<i>Se "Sì" compilare la seguente tabella</i>			
Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc			

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Se la risposta a una qualsiasi delle domande che seguono (da 5a a 6d) è SI, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando la tabella riportata a pagina 7. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a** *Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 5b** *Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a** *Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?* Si ☐ No ☒
- 6b** *Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alla copertura dei costi di viaggio in relazione ai lavori di questa Linea Guida? (non applicabile nella fase di selezione pubblica)* Si ☐ No ☒
- 6c** *Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 6d** *Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?* Si ☐ No ☒

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data (gg/mm/aa): 25/07/2024

Firma 

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data (gg/mm/aa): 25/07/2024

Firma 

I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data (gg/mm/aa): 25/07/2024

Firma 

Dichiarazione di impegno

Nome e cognome:

TITOLO della linea guida: **diabete di tipo 2**

1- Impegno

Nel contribuire allo sviluppo della Linea Guida:

- Agirò in piena indipendenza nell'interesse pubblico e farò dichiarazioni complete su qualsiasi interesse di tipo economico, scientifico o di altra natura che mi riguardi, a prescindere dal fatto che possa essere considerato o meno pregiudizievole per la mia indipendenza;
- Parteciperò alle riunioni del Panel in qualità di stakeholder esperto e non come 'esperto della società scientifica' sul **diabete tipo 2**;
- Parteciperò a tutte le riunioni previste dalla Linea Guida;
- Utilizzerò il *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>, nonché altri documenti relativi al progetto che mi saranno inviati, e mi impegnerò a svolgere il lavoro come descritto in tali documenti;
- Mi impegnerò a rispettare le scadenze indicate dai coordinatori della Linea Guida;
- Contribuirò con le mie capacità scientifiche e personali alla produzione della Linea Guida;
- Mi impegnerò a rispettare la confidenzialità di quanto verrà discusso e deciso dal Panel;
- Nel caso in cui fossi contattato dai 'media', da altre parti interessate o dal pubblico su un argomento di competenza del Panel e/o relativo alla Linea Guida, contatterò immediatamente il coordinatore del panel Andrea Giaccari (andrea.giaccari@unicatt.it) per essere autorizzato.

Durata: La validità della presente dichiarazione decorre dalla data della firma del presente documento fino alla divulgazione delle raccomandazioni formulate dal Panel.

2- Diritti d'autore dei documenti

I membri del Panel e di tutti gli altri soggetti coinvolti nella produzione della Linea Guida possono ricevere dal Comitato Tecnico Scientifico pubblicazioni e riviste scientifiche protette da diritti d'autore in forma di opuscoli o per posta elettronica.

Se riceverò tali documenti, potrò fare un uso limitato di riviste e pubblicazioni scientifiche, ma non potrò in nessun modo:

- Distribuire copie di articoli e riviste a terzi;
- Utilizzare articoli o riviste per scopi commerciali;
- Utilizzare il materiale per scopi diversi da quelli dell'assegnazione del Panel.

Roma,

23/7/2024

Firma:



CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data (gg/mm/aa): 23/07/2024

Firma



DICHIARAZIONE

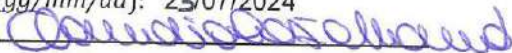
Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: (gg/mm/aa): 23/07/2024

Firma



I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: (gg/mm/aa): 23/07/2024

Firma



Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS

(Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf; ultimo accesso: 6/2/2019)

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *'Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG'*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte, firmato e inviato per e-mail all'indirizzo: cnecc-snlgl@iss.it.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC.

La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata), può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni e al processo).

Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi potenzialmente rilevanti dichiarati sarà pubblicata nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro.

Il presente modulo deve essere debitamente compilato, stampato, firmato, digitalizzato e inviato al seguente indirizzo e-mail:

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o il convivente e i figli minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Periodo di riferimento dell'interesse

Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

1b ConsulenzaSi ☐No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare la consulenza
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso)

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a *Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 5b *Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a *Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?* Si ☐ No ☒
- 6b *Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alla copertura dei costi di viaggio in relazione ai lavori di questa Linea Guida? (non applicabile nella fase di selezione pubblica)* Si ☐ No ☒
- 6c *Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 6d *Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?* Si ☐ No ☒

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

22/07/2024
Data (gg/mm/aa):

Firma Ilvana Cum

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

22/07/2024
Data: (gg/mm/aa):

Firma Ilvana Cum

I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

22/07/2024
Data: (gg/mm/aa):

Firma Ilvana Cum

Dichiarazione di impegno

Nome e cognome:

Titolo della linea guida: **diabete di tipo 2**

1- Impegno

Nel contribuire allo sviluppo della Linea Guida:

- Agirò in piena indipendenza nell'interesse pubblico e farò dichiarazioni complete su qualsiasi interesse di tipo economico, scientifico o di altra natura che mi riguardi, a prescindere dal fatto che possa essere considerato o meno pregiudizievole per la mia indipendenza;
- Parteciperò alle riunioni del Panel in qualità di stakeholder esperto ~~DIETISTA~~ e non come 'esperto della società scientifica' sul **diabete tipo 2**;
- Parteciperò a tutte le riunioni previste dalla Linea Guida;
- Utilizzerò il *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>, nonché altri documenti relativi al progetto che mi saranno inviati, e mi impegnerò a svolgere il lavoro come descritto in tali documenti;
- Mi impegnerò a rispettare le scadenze indicate dai coordinatori della Linea Guida;
- Contribuirò con le mie capacità scientifiche e personali alla produzione della Linea Guida;
- Mi impegnerò a rispettare la confidenzialità di quanto verrà discusso e deciso dal Panel;
- Nel caso in cui fossi contattato dai 'media', da altre parti interessate o dal pubblico su un argomento di competenza del Panel e/o relativo alla Linea Guida, contatterò immediatamente il coordinatore del panel Andrea Giaccari (andrea.giaccari@unicatt.it) per essere autorizzato.

Durata: La validità della presente dichiarazione decorre dalla data della firma del presente documento fino alla divulgazione delle raccomandazioni formulate dal Panel.

2- Diritti d'autore dei documenti

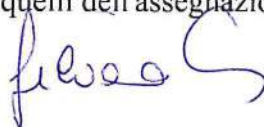
I membri del Panel e di tutti gli altri soggetti coinvolti nella produzione della Linea Guida possono ricevere dal Comitato Tecnico Scientifico pubblicazioni e riviste scientifiche protette da diritti d'autore in forma di opuscoli o per posta elettronica.

Se riceverò tali documenti, potrò fare un uso limitato di riviste e pubblicazioni scientifiche, ma non potrò in nessun modo:

- Distribuire copie di articoli e riviste a terzi;
- Utilizzare articoli o riviste per scopi commerciali;
- Utilizzare il materiale per scopi diversi da quelli dell'assegnazione del Panel.

Roma, 22.07.2024

Firma:



Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS

(Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf; ultimo accesso: 6/2/2019)

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *'Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG'*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte, firmato e inviato per e-mail all'indirizzo: cnecc-snlg@iss.it.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC.

La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata), può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni e al processo).

Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi potenzialmente rilevanti dichiarati sarà pubblicata nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro.

Il presente modulo deve essere debitamente compilato, stampato, firmato, digitalizzato e inviato al seguente indirizzo e-mail:

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o il convivente e i figli minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nome e Cognome: GIAN PAOLO FADINI

Codice Fiscale: FDNGPL79B13L483V

Titolo di studio: LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

Ente/organizzazione di appartenenza: UNIVERSITA' DI PADOVA

E-mail: gianpaolo.fadini@unipd.it

Argomento/titolo della Linea Guida: La terapia del diabete tipo 2

Ruolo previsto nella produzione della Linea Guida (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi: Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.
Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Revisore esterno

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle che seguono.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

1a Impiego

Sì ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare l'impiego: ad es. Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo

Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

1b Consulenza

Si ☒

No ☐

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare la consulenza
Consulenza su farmaci per il trattamento del diabete tipo 2
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Boehringer, Lilly, Novo Nordisk, Sanofi
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Me medesimo
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.
Attuale

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

**2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida**

Si ☒

No ☐

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare borse di studio o altre forme, ecc
Partecipazione a congressi

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Lilly, Novo Nordisk
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
me medesimo
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.
Attuale

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si ☐ No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro

Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc.

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare interessi
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso)

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Se la risposta a una qualsiasi delle domande che seguono (da 5a a 6d) è SI, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando la tabella riportata a pagina 7. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a *Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 5b *Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a *Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?* Si ☐ No ☒
- 6b *Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alla copertura dei costi di viaggio in relazione ai lavori di questa Linea Guida? (non applicabile nella fase di selezione pubblica)* Si ☐ No ☒
- 6c *Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 6d *Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?* Si ☐ No ☒

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data (gg/mm/aa): 22/07/24

Firma



DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: (gg/mm/aa): 22/07/2024

Firma



I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: (gg/mm/aa):

22/07/2024

Firma



Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS

(Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf; ultimo accesso: 6/2/2019)

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte, firmato e inviato per e-mail all'indirizzo: cne-csnlg@iss.it.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC.

La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata), può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni e al processo).

Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi potenzialmente rilevanti dichiarati sarà pubblicata nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro.

Il presente modulo deve essere debitamente compilato, stampato, firmato, digitalizzato e inviato al seguente indirizzo e-mail:

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o il convivente e i figli minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nome e Cognome: Marco Gallo

Codice Fiscale: GLLMRC67T29L219T

Titolo di studio: Laurea in Medicina e Chirurgia - Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Ricambio

Ente/organizzazione di appartenenza: AOU SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria

E-mail: marco.gallo@ospedale.al.it

Argomento/titolo della Linea Guida: Diabetè di tipo 2

Ruolo previsto nella produzione della Linea Guida (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi: Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale /ecc.
Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di endocrinologo/diabeteologo

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle che seguono.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

1a Impiego

Sì ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare l'impiego: ad es. Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo

Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

1b Consulenza

Si ☒

No ☐

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare la consulenza
compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
MSD Italia
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
me medesimo
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
€ 1200 per consulenza scientifica
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.
Non attuale: 7/2023

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Si ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

**2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida**

Si ☒

No ☐

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare borse di studio o altre forme, ecc
compensi per attività formative o congressuali

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Guidotti, IBSA, Lusofarmaco e Novo Nordisk
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
me medesimo
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
importo variabile tra € 650-900 per attività formativa; € 6000~ come travel grant per partecipazione a congresso internazionale (da Guidotti)
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.
2023-2024

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli

Sì ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro

Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Sì ☐ No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare interessi
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso)

Sì ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo

Sì ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Se la risposta a una qualsiasi delle domande che seguono (da 5a a 6d) è SI, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando la tabella riportata a pagina 7. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a *Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 5b *Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a *Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?* Si ☐ No ☒
- 6b *Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alla copertura dei costi di viaggio in relazione ai lavori di questa Linea Guida? (non applicabile nella fase di selezione pubblica)* Si ☐ No ☒
- 6c *Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 6d *Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?* Si ☐ No ☒

Domande 5-6

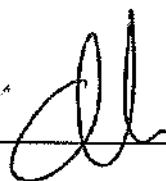
Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data (gg/mm/aa): 23/07/2024

Firma _____



DICHIARAZIONE

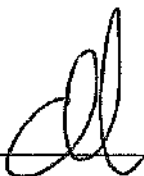
Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: (gg/mm/aa): 23/07/2024

Firma _____



I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: (gg/mm/aa): 23/07/24

Firma _____



Dichiarazione di impegno

Nome e cognome: Marco Gallo

Titolo della linea guida: **diabete di tipo 2**

1- Impegno

Nel contribuire alle attività del Panel della Linea Guida:

- Agirò in piena indipendenza nell'interesse pubblico e farò dichiarazioni complete su qualsiasi interesse di tipo economico, scientifico o di altra natura che mi riguardi, a prescindere dal fatto che possa essere considerato o meno pregiudizievole per la mia indipendenza;
- Parteciperò al Panel in qualità di esperto diabetologo e non come 'esperto della società scientifica' sul **diabete di tipo 2**.
- Parteciperò regolarmente alle riunioni previste dalla Linea Guida e contribuirò attivamente al lavoro del Panel;
- Mi impegnerò a partecipare ad almeno il 75% delle riunioni ed obbligatoriamente alla riunione di insediamento del Panel prevista per il 24 luglio 2024 e a tutte le votazioni delle raccomandazioni, pena esclusione dal Panel;
- Utilizzerò il *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>, nonché altri documenti relativi al progetto che mi saranno inviati, e mi impegnerò a svolgere il lavoro come descritto in tali documenti;
- Mi impegnerò a rispettare le scadenze indicate dai coordinatori della Linea Guida;
- Contribuirò con le mie capacità scientifiche e personali al lavoro del Panel;
- Mi atterrò alle norme sul rimborso delle spese di viaggio previste dall'Istituto Superiore di Sanità;
- Mi impegnerò a rispettare la confidenzialità di quanto verrà discusso e deciso dal Panel;
- Nel caso in cui fossi contattato dai 'media', da altre parti interessate o dal pubblico su un argomento di competenza del Panel e/o relativo alla Linea Guida, contatterò immediatamente il coordinatore del panel Andrea Giaccari (andrea.giaccari@unicatt.it) per essere autorizzato.

Durata: La validità della presente dichiarazione decorre dalla data della firma del presente documento fino alla divulgazione delle raccomandazioni formulate dal Panel.

2- Diritti d'autore dei documenti

I membri del Panel possono ricevere dal Comitato Tecnico Scientifico pubblicazioni e riviste scientifiche protette da diritti d'autore in forma di opuscoli o per posta elettronica.

Se riceverò tali documenti, potrò fare un uso limitato di riviste e pubblicazioni scientifiche, ma non potrò in nessun modo:

- Distribuire copie di articoli e riviste a terzi;
- Utilizzare articoli o riviste per scopi commerciali;
- Utilizzare il materiale per scopi diversi da quelli dell'assegnazione del Panel.

Roma, 22 luglio 2024

Firma:

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS

(Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf; ultimo accesso: 6/2/2019)

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *'Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG'*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte, firmato e inviato per e-mail all'indirizzo: cnecc-snlg@iss.it.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC.

La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata), può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni e al processo).

Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi potenzialmente rilevanti dichiarati sarà pubblicata nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro.

Il presente modulo deve essere debitamente compilato, stampato, firmato, digitalizzato e inviato al seguente indirizzo e-mail:

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o il convivente e i figli minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nome e Cognome: Andrea Giaccari

Codice Fiscale: GCCNDR60E08H501S

Titolo di studio: Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione e Dottorato di Ricerca in Endocrinologia

Ente/organizzazione di appartenenza: Società Italiana di Diabetologia

E-mail: andrea.giaccari@unicatt.it

Argomento/titolo della Linea Guida: diabete tipo 2

Ruolo previsto nella produzione della Linea Guida (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi: Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

coordinatore panel

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle che seguono.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

1a Impiego

Sì ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare l'impiego: ad es. Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo

Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

1b Consulenza

Si ☒

No ☐

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare la consulenza
Advisory Board, Speaker's Fee
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Novo-Nordisk, AstraZeneca, Eli-Lilly
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
me medesimo
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
5000
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.
attuale (solo Novo-Nordisk)



2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

**2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida**

Si ☒

No ☐

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare borse di studio o altre forme, ecc
Partecipazione a Congresso Europeo

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Novo-Nordisk
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
me medesimo
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
non noto, solo spese di viaggio
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.
settembre 2024

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro



Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si ☐ No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare interessi
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.



4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso)

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc



Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Se la risposta a una qualsiasi delle domande che seguono (da 5a a 6d) è SI, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando la tabella riportata a pagina 7. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.



5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a *Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 5b *Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a *Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?* Si ☐ No ☒
- 6b *Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alla copertura dei costi di viaggio in relazione ai lavori di questa Linea Guida? (non applicabile nella fase di selezione pubblica)* Si ☐ No ☒
- 6c *Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 6d *Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?* Si ☐ No ☒



Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	



CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data (gg/mm/aa): 21/07/24

Firma



DICHIARAZIONE

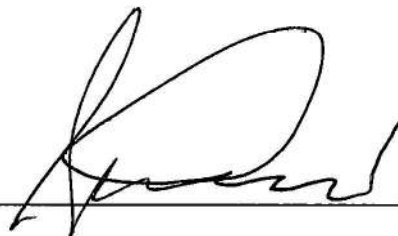
Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: (gg/mm/aa): 21/07/24

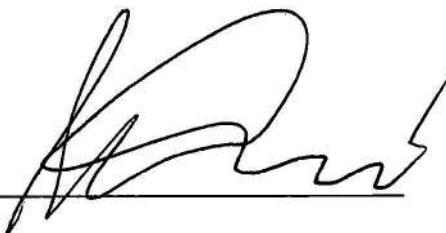
Firma



I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: (gg/mm/aa): 21/07/24

Firma



Dichiarazione di impegno

Nome e cognome: **Andrea GIACCARI**

Titolo della linea guida: **diabete di tipo 2**

1- Impegno

Nel contribuire alle attività del Panel della Linea Guida:

- Agirò in piena indipendenza nell'interesse pubblico e farò dichiarazioni complete su qualsiasi interesse di tipo economico, scientifico o di altra natura che mi riguardi, a prescindere dal fatto che possa essere considerato o meno pregiudizievole per la mia indipendenza;
- Parteciperò al Panel in qualità di esperto e non come 'esperto della società scientifica' sul **diabete di tipo 2**.
- Parteciperò regolarmente alle riunioni previste dalla Linea Guida e contribuirò attivamente al lavoro del Panel;
- Mi impegnerò a partecipare ad almeno il 75% delle riunioni ed obbligatoriamente alla riunione di insediamento del Panel prevista per il 24 luglio 2024 e a tutte le votazioni delle raccomandazioni, pena esclusione dal Panel;
- Utilizzerò il *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>, nonché altri documenti relativi al progetto che mi saranno inviati, e mi impegnerò a svolgere il lavoro come descritto in tali documenti;
- Mi impegnerò a rispettare le scadenze indicate dai coordinatori della Linea Guida;
- Contribuirò con le mie capacità scientifiche e personali al lavoro del Panel;
- Mi atterrò alle norme sul rimborso delle spese di viaggio previste dall'Istituto Superiore di Sanità;
- Mi impegnerò a rispettare la confidenzialità di quanto verrà discusso e deciso dal Panel;
- Nel caso in cui fossi contattato dai 'media', da altre parti interessate o dal pubblico su un argomento di competenza del Panel e/o relativo alla Linea Guida, contatterò immediatamente il coordinatore del panel Andrea Giaccari (andrea.giaccari@unicatt.it) per essere autorizzato.

Durata: La validità della presente dichiarazione decorre dalla data della firma del presente documento fino alla divulgazione delle raccomandazioni formulate dal Panel.

2- Diritti d'autore dei documenti

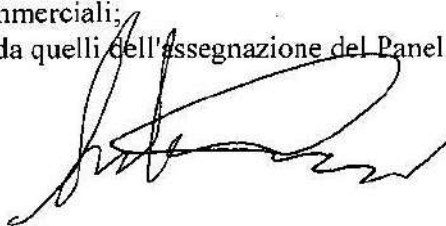
I membri del Panel possono ricevere dal Comitato Tecnico Scientifico pubblicazioni e riviste scientifiche protette da diritti d'autore in forma di opuscoli o per posta elettronica.

Se riceverò tali documenti, potrò fare un uso limitato di riviste e pubblicazioni scientifiche, ma non potrò in nessun modo:

- Distribuire copie di articoli e riviste a terzi;
- Utilizzare articoli o riviste per scopi commerciali;
- Utilizzare il materiale per scopi diversi da quelli dell'assegnazione del Panel.

Roma, 22 luglio 2024

Firma:



Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS

(Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf; ultimo accesso: 6/2/2019)

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte, firmato e inviato per e-mail all'indirizzo: cnecc-snlg@iss.it.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC.

La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata), può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni e al processo).

Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi potenzialmente rilevanti dichiarati sarà pubblicata nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro.

Il presente modulo deve essere debitamente compilato, stampato, firmato, digitalizzato e inviato al seguente indirizzo e-mail:

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o il convivente e i figli minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nome e Cognome: Mara Lastretti

Codice Fiscale: LSTMRA81D45I452X

Titolo di studio: Psicologa, Psicoterapeuta PhD Neuroscienze e Psichiatria

Ente/organizzazione di appartenenza: Ordine Psicologi Lazio

E-mail: mara.lastretti@gmail.com

Argomento/titolo della Linea Guida: Diabete di tipo 2

Ruolo previsto nella produzione della Linea Guida (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi: Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

PSICOLOGA

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle che seguono.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

1a Impiego

Sì ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare l'impiego: ad es. Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo

Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

1b Consulenza

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare la consulenza
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

**2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida**

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare borse di studio o altre forme, ecc

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro

Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc.
 Si ☐ No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare interessi
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso)

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Se la risposta a una qualsiasi delle domande che seguono (da 5a a 6d) è SI, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando la tabella riportata a pagina 7. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a *Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 5b *Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a *Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?* Si ☐ No ☒
- 6b *Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alla copertura dei costi di viaggio in relazione ai lavori di questa Linea Guida? **(non applicabile nella fase di selezione pubblica)*** Si ☐ No ☒
- 6c *Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 6d *Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?* Si ☐ No ☒

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data (gg/mm/aa): 22/07/24

Firma _____



DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: (gg/mm/aa): 22/07/24

Firma _____



I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: (gg/mm/aa): 22/07/24

Firma _____



Dichiarazione di impegno

Nome e cognome: Mara Lastretti

Titolo della linea guida: **diabete di tipo 2**

1- Impegno

Nel contribuire allo sviluppo della Linea Guida:

- Agirò in piena indipendenza nell'interesse pubblico e farò dichiarazioni complete su qualsiasi interesse di tipo economico, scientifico o di altra natura che mi riguardi, a prescindere dal fatto che possa essere considerato o meno pregiudizievole per la mia indipendenza;
- Parteciperò alle riunioni del Panel in qualità di stakeholder esperto Psicologo e non come 'esperto della società scientifica' sul **diabete tipo 2**;
- Parteciperò a tutte le riunioni previste dalla Linea Guida;
- Utilizzerò il *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>, nonché altri documenti relativi al progetto che mi saranno inviati, e mi impegnerò a svolgere il lavoro come descritto in tali documenti;
- Mi impegnerò a rispettare le scadenze indicate dai coordinatori della Linea Guida;
- Contribuirò con le mie capacità scientifiche e personali alla produzione della Linea Guida;
- Mi impegnerò a rispettare la confidenzialità di quanto verrà discusso e deciso dal Panel;
- Nel caso in cui fossi contattato dai 'media', da altre parti interessate o dal pubblico su un argomento di competenza del Panel e/o relativo alla Linea Guida, contatterò immediatamente il coordinatore del panel Andrea Giaccari (andrea.giaccari@unicatt.it) per essere autorizzato.

Durata: La validità della presente dichiarazione decorre dalla data della firma del presente documento fino alla divulgazione delle raccomandazioni formulate dal Panel.

2- Diritti d'autore dei documenti

I membri del Panel e di tutti gli altri soggetti coinvolti nella produzione della Linea Guida possono ricevere dal Comitato Tecnico Scientifico pubblicazioni e riviste scientifiche protette da diritti d'autore in forma di opuscoli o per posta elettronica.

Se riceverò tali documenti, potrò fare un uso limitato di riviste e pubblicazioni scientifiche, ma non potrò in nessun modo:

- Distribuire copie di articoli e riviste a terzi;
- Utilizzare articoli o riviste per scopi commerciali;
- Utilizzare il materiale per scopi diversi da quelli dell'assegnazione del Panel.

Roma, 22/7/2024

Firma:



Dichiarazione di impegno

Nome e cognome:

Titolo della linea guida: **diabete di tipo 2**

1- Impegno

Nel contribuire allo sviluppo della Linea Guida:

- Agirò in piena indipendenza nell'interesse pubblico e farò dichiarazioni complete su qualsiasi interesse di tipo economico, scientifico o di altra natura che mi riguardi, a prescindere dal fatto che possa essere considerato o meno pregiudizievole per la mia indipendenza;
- Parteciperò alle riunioni del Panel in qualità di stakeholder esperto **medico di medicina generale** e non come 'esperto della società scientifica' sul **diabete tipo 2**;
- Parteciperò a tutte le riunioni previste dalla Linea Guida;
- Utilizzerò il *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>, nonché altri documenti relativi al progetto che mi saranno inviati, e mi impegnerò a svolgere il lavoro come descritto in tali documenti;
- Mi impegnerò a rispettare le scadenze indicate dai coordinatori della Linea Guida;
- Contribuirò con le mie capacità scientifiche e personali alla produzione della Linea Guida;
- Mi impegnerò a rispettare la confidenzialità di quanto verrà discusso e deciso dal Panel;
- Nel caso in cui fossi contattato dai 'media', da altre parti interessate o dal pubblico su un argomento di competenza del Panel e/o relativo alla Linea Guida, contatterò immediatamente il coordinatore del panel Andrea Giaccari (andrea.giaccari@unicatt.it) per essere autorizzato.

Durata: La validità della presente dichiarazione decorre dalla data della firma del presente documento fino alla divulgazione delle raccomandazioni formulate dal Panel.

2- Diritti d'autore dei documenti

I membri del Panel e di tutti gli altri soggetti coinvolti nella produzione della Linea Guida possono ricevere dal Comitato Tecnico Scientifico pubblicazioni e riviste scientifiche protette da diritti d'autore in forma di opuscoli o per posta elettronica.

Se riceverò tali documenti, potrò fare un uso limitato di riviste e pubblicazioni scientifiche, ma non potrò in nessun modo:

- Distribuire copie di articoli e riviste a terzi;
- Utilizzare articoli o riviste per scopi commerciali;
- Utilizzare il materiale per scopi diversi da quelli dell'assegnazione del Panel.

Roma, 23/07/2024

Firma:

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS

(Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf; ultimo accesso: 6/2/2019)

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *'Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG'*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte, firmato e inviato per e-mail all'indirizzo: cne-csnlg@iss.it.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC.

La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata), può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni e al processo).

Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi potenzialmente rilevanti dichiarati sarà pubblicata nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro.

Il presente modulo deve essere debitamente compilato, stampato, firmato, digitalizzato e inviato al seguente indirizzo e-mail:

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o il convivente e i figli minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nome e Cognome: Marcello Monesi

Codice Fiscale: MNSMCL71S15L359D

Titolo di studio: Laurea in Medicina e Chirurgia

Ente/organizzazione di appartenenza: AUSL Ferrara

E-mail: m.monesi@ausl.fe.it

Argomento/titolo della Linea Guida: Linee Guida Terapia Diabete tipo 2 AMD SID

Ruolo previsto nella produzione della Linea Guida (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi: Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.
Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

membro del Panel di esperti in qualità di diabetologo

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle che seguono.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

1a Impiego

Sì ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare l'impiego: ad es. Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo

Periodo di riferimento dell'interesse

Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

1b ConsulenzaSì ☐No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse

Specificare la consulenza

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse

Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.

Soggetto cui si riferisce l'interesse

Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro

Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse

Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale.

Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo

Periodo di riferimento dell'interesse

Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

**2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida**

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare borse di studio o altre forme, ecc

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro

Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3b *Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc.* Si ☐ No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare interessi
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso)

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Se la risposta a una qualsiasi delle domande che seguono (da 5a a 6d) è SI, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando la tabella riportata a pagina 7. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a *Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 5b *Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a *Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?* Si ☐ No ☒
- 6b *Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alla copertura dei costi di viaggio in relazione ai lavori di questa Linea Guida? (non applicabile nella fase di selezione pubblica)* Si ☐ No ☒
- 6c *Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 6d *Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?* Si ☐ No ☒

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data (gg/mm/aa): 01/08/24

Firma



DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: (gg/mm/aa): 01/08/24

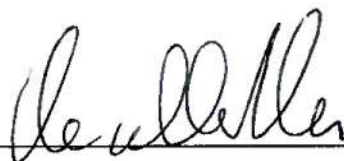
Firma



I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: (gg/mm/aa): 01/08/24

Firma



Dichiarazione di impegno

Nome e cognome:

Titolo della linea guida: **diabete di tipo 2**

1- Impegno

Nel contribuire alle attività del Panel della Linea Guida:

- Agirò in piena indipendenza nell'interesse pubblico e farò dichiarazioni complete su qualsiasi interesse di tipo economico, scientifico o di altra natura che mi riguardi, a prescindere dal fatto che possa essere considerato o meno pregiudizievole per la mia indipendenza;
- Parteciperò al Panel in qualità di esperto diabetologo e non come 'esperto della società scientifica' sul **diabete di tipo 2**.
- Parteciperò regolarmente alle riunioni previste dalla Linea Guida e contribuirò attivamente al lavoro del Panel;
- Mi impegnerò a partecipare ad almeno il 75% delle riunioni ed obbligatoriamente alla riunione di insediamento del Panel prevista per il 24 luglio 2024 e a tutte le votazioni delle raccomandazioni, pena esclusione dal Panel;
- Utilizzerò il *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>, nonché altri documenti relativi al progetto che mi saranno inviati, e mi impegnerò a svolgere il lavoro come descritto in tali documenti;
- Mi impegnerò a rispettare le scadenze indicate dai coordinatori della Linea Guida;
- Contribuirò con le mie capacità scientifiche e personali al lavoro del Panel;
- Mi atterrò alle norme sul rimborso delle spese di viaggio previste dall'Istituto Superiore di Sanità;
- Mi impegnerò a rispettare la confidenzialità di quanto verrà discusso e deciso dal Panel;
- Nel caso in cui fossi contattato dai 'media', da altre parti interessate o dal pubblico su un argomento di competenza del Panel e/o relativo alla Linea Guida, contatterò immediatamente il coordinatore del panel Andrea Giaccari (andrea.giaccari@unicatt.it) per essere autorizzato.

Durata: La validità della presente dichiarazione decorre dalla data della firma del presente documento fino alla divulgazione delle raccomandazioni formulate dal Panel.

2- Diritti d'autore dei documenti

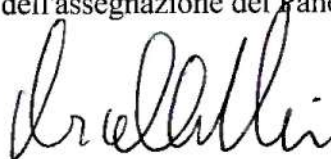
I membri del Panel possono ricevere dal Comitato Tecnico Scientifico pubblicazioni e riviste scientifiche protette da diritti d'autore in forma di opuscoli o per posta elettronica.

Se riceverò tali documenti, potrò fare un uso limitato di riviste e pubblicazioni scientifiche, ma non potrò in nessun modo:

- Distribuire copie di articoli e riviste a terzi;
- Utilizzare articoli o riviste per scopi commerciali;
- Utilizzare il materiale per scopi diversi da quelli dell'assegnazione del Panel.

Roma, 22 luglio 2024

Firma:



Dichiarazione di impegno

Nome e cognome:

Titolo della linea guida: **diabete di tipo 2**

1- Impegno

Nel contribuire allo sviluppo della Linea Guida:

- Agirò in piena indipendenza nell'interesse pubblico e farò dichiarazioni complete su qualsiasi interesse di tipo economico, scientifico o di altra natura che mi riguardi, a prescindere dal fatto che possa essere considerato o meno pregiudizievole per la mia indipendenza;
- Parteciperò alle riunioni del Panel in qualità di stakeholder esperto e non come 'esperto della società scientifica' sul **diabete tipo 2**;
- Parteciperò a tutte le riunioni previste dalla Linea Guida;
- Utilizzerò il *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>, nonché altri documenti relativi al progetto che mi saranno inviati, e mi impegnerò a svolgere il lavoro come descritto in tali documenti;
- Mi impegnerò a rispettare le scadenze indicate dai coordinatori della Linea Guida;
- Contribuirò con le mie capacità scientifiche e personali alla produzione della Linea Guida;
- Mi impegnerò a rispettare la confidenzialità di quanto verrà discusso e deciso dal Panel;
- Nel caso in cui fossi contattato dai 'media', da altre parti interessate o dal pubblico su un argomento di competenza del Panel e/o relativo alla Linea Guida, contatterò immediatamente il coordinatore del panel Andrea Giaccari (andrea.giaccari@unicatt.it) per essere autorizzato.

Durata: La validità della presente dichiarazione decorre dalla data della firma del presente documento fino alla divulgazione delle raccomandazioni formulate dal Panel.

2- Diritti d'autore dei documenti

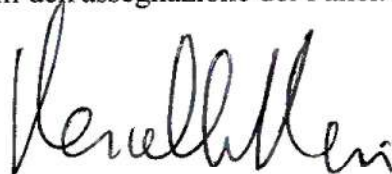
I membri del Panel e di tutti gli altri soggetti coinvolti nella produzione della Linea Guida possono ricevere dal Comitato Tecnico Scientifico pubblicazioni e riviste scientifiche protette da diritti d'autore in forma di opuscoli o per posta elettronica.

Se riceverò tali documenti, potrò fare un uso limitato di riviste e pubblicazioni scientifiche, ma non potrò in nessun modo:

- Distribuire copie di articoli e riviste a terzi;
- Utilizzare articoli o riviste per scopi commerciali;
- Utilizzare il materiale per scopi diversi da quelli dell'assegnazione del Panel.

Roma, 22 luglio 2024

Firma:



Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS

(Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf; ultimo accesso: 6/2/2019)

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *'Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG'*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte, firmato e inviato per e-mail all'indirizzo: cnecc-snlg@iss.it.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC.

La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata), può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni e al processo).

Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi potenzialmente rilevanti dichiarati sarà pubblicata nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro.

Il presente modulo deve essere debitamente compilato, stampato, firmato, digitalizzato e inviato al seguente indirizzo e-mail:

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o il convivente e i figli minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nome e Cognome: Raffaele Napoli

Codice Fiscale: NPLRFL59R24D615X

Titolo di studio: Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Medicina Interna

Ente/organizzazione di appartenenza: Università degli Studi Federico II di Napoli

E-mail: napoli@unina.it

Argomento/titolo della Linea Guida: La terapia del diabete mellito di tipo 2

Ruolo previsto nella produzione della Linea Guida (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi: Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro del panel di esperti in qualità di medico diabetologo

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle che seguono.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

1a Impiego

Sì ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare l'impiego: ad es. Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapista in struttura convenzionata dal SSN, ecc.
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo

Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

1b Consulenza

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare la consulenza
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Si ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

**2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida**

Si ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare borse di studio o altre forme, ecc

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro

Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc.
 Si ☐ No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare interessi
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso)

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Se la risposta a una qualsiasi delle domande che seguono (da 5a a 6d) è SI, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando la tabella riportata a pagina 7. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a *Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 5b *Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a *Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?* Si ☐ No ☒
- 6b *Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alla copertura dei costi di viaggio in relazione ai lavori di questa Linea Guida? (non applicabile nella fase di selezione pubblica)* Si ☐ No ☒
- 6c *Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 6d *Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?* Si ☐ No ☒

Domande 5-6

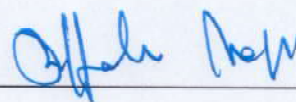
Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data (gg/mm/aa): 23/07/2024

Firma



DICHIARAZIONE

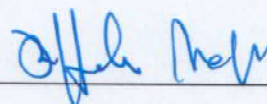
Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: (gg/mm/aa): 23/07/24

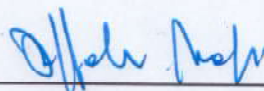
Firma



I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: (gg/mm/aa): 23/07/24

Firma



Dichiarazione di impegno

Nome e cognome: **Raffaele Napoli**

Titolo della linea guida: **diabete di tipo 2**

1- Impegno

Nel contribuire alle attività del Panel della Linea Guida:

- Agirò in piena indipendenza nell'interesse pubblico e farò dichiarazioni complete su qualsiasi interesse di tipo economico, scientifico o di altra natura che mi riguardi, a prescindere dal fatto che possa essere considerato o meno pregiudizievole per la mia indipendenza;
- Parteciperò al Panel in qualità di esperto diabetologo e non come 'esperto della società scientifica' sul **diabete di tipo 2**.
- Parteciperò regolarmente alle riunioni previste dalla Linea Guida e contribuirò attivamente al lavoro del Panel;
- Mi impegnerò a partecipare ad almeno il 75% delle riunioni ed obbligatoriamente alla riunione di insediamento del Panel prevista per il 24 luglio 2024 e a tutte le votazioni delle raccomandazioni, pena esclusione dal Panel;
- Utilizzerò il *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>, nonché altri documenti relativi al progetto che mi saranno inviati, e mi impegnerò a svolgere il lavoro come descritto in tali documenti;
- Mi impegnerò a rispettare le scadenze indicate dai coordinatori della Linea Guida;
- Contribuirò con le mie capacità scientifiche e personali al lavoro del Panel;
- Mi atterrò alle norme sul rimborso delle spese di viaggio previste dall'Istituto Superiore di Sanità;
- Mi impegnerò a rispettare la confidenzialità di quanto verrà discusso e deciso dal Panel;
- Nel caso in cui fossi contattato dai 'media', da altre parti interessate o dal pubblico su un argomento di competenza del Panel e/o relativo alla Linea Guida, contatterò immediatamente il coordinatore del panel Andrea Giaccari (andrea.giaccari@unicatt.it) per essere autorizzato.

Durata: La validità della presente dichiarazione decorre dalla data della firma del presente documento fino alla divulgazione delle raccomandazioni formulate dal Panel.

2- Diritti d'autore dei documenti

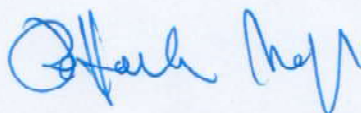
I membri del Panel possono ricevere dal Comitato Tecnico Scientifico pubblicazioni e riviste scientifiche protette da diritti d'autore in forma di opuscoli o per posta elettronica.

Se riceverò tali documenti, potrò fare un uso limitato di riviste e pubblicazioni scientifiche, ma non potrò in nessun modo:

- Distribuire copie di articoli e riviste a terzi;
- Utilizzare articoli o riviste per scopi commerciali;
- Utilizzare il materiale per scopi diversi da quelli dell'assegnazione del Panel.

Roma, 22 luglio 2024

Firma:



Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS

(Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf; ultimo accesso: 6/2/2019)

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *'Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG'*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte, firmato e inviato per e-mail all'indirizzo: cnecc-snlg@iss.it.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC.

La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata), può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni e al processo).

Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi potenzialmente rilevanti dichiarati sarà pubblicata nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro.

Il presente modulo deve essere debitamente compilato, stampato, firmato, digitalizzato e inviato al seguente indirizzo e-mail:

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o il convivente e i figli minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nome e Cognome: Antonio Nicolucci

Codice Fiscale: NCLNTN59B08L218N

Titolo di studio: Laurea in Medicina e Chirurgia, specializzazione in Medicina Interna

Ente/organizzazione di appartenenza: CORESEARCH SRL

E-mail: nicolucci@coresearch.it

Argomento/titolo della Linea Guida: Terapia del Diabete Mellito di Tipo 2

Ruolo previsto nella produzione della Linea Guida (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi: Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Revisore Esterno

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle che seguono.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

1a Impiego

Sì ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare l'impiego: ad es. Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Ripartire il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo

Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

1b Consulenza

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare la consulenza
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Sì ☒

No ☐

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti
Finanziamenti per attività di ricerca
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Novo Nordisk, Theras, Sanofi
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Ente di appartenenza
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.
Attuale

**2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida**

Sì ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare borse di studio o altre forme, ecc

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro

Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si ☐ No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare interessi
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso)

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Se la risposta a una qualsiasi delle domande che seguono (da 5a a 6d) è SI, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando la tabella riportata a pagina 7. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a *Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 5b *Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a *Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?* Si ☐ No ☒
- 6b *Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alla copertura dei costi di viaggio in relazione ai lavori di questa Linea Guida? (non applicabile nella fase di selezione pubblica)* Si ☐ No ☒
- 6c *Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 6d *Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?* Si ☐ No ☒

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data (gg/mm/aa): 25/07/24

Firma



DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: (gg/mm/aa): 24/07/24

Firma



I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: (gg/mm/aa):

Firma



THEORY

The theory of the present work is based on the assumption that the system of the present work is a system of the present work.

The theory of the present work is based on the assumption that the system of the present work is a system of the present work.

The theory of the present work is based on the assumption that the system of the present work is a system of the present work.

The theory of the present work is based on the assumption that the system of the present work is a system of the present work.

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS

(Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf; ultimo accesso: 6/2/2019)

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte, firmato e inviato per e-mail all'indirizzo: cnecc-snlg@iss.it.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC.

La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata), può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni e al processo).

Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi potenzialmente rilevanti dichiarati sarà pubblicata nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro.

Il presente modulo deve essere debitamente compilato, stampato, firmato, digitalizzato e inviato al seguente indirizzo e-mail:

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o il convivente e i figli minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nome e Cognome: Gianluca Perseghin

Codice Fiscale: PRSGLC64D20F704A

Titolo di studio: Laurea in Medicina e Chirurgia - Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Ricambio

Ente/organizzazione di appartenenza: Università degli Studi di Milano-Bicocca e Policlinico di Monza

E-mail: gianluca.perseghin@unimib.it - gianluca.perseghin@policlinicodimonza.it

Argomento/titolo della Linea Guida: Dt2

Ruolo previsto nella produzione della Linea Guida (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi: Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.
Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Revisore esterno

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle che seguono.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

1a Impiego

Sì ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare l'impiego: ad es. Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo

Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

1b Consulenza

Si ☐

No ☐

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare la consulenza
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Sì ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

**2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida**

Sì ☒

No ☐

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare borse di studio o altre forme, ecc
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Honorarium as a speaker in Scientific Events Lilly, Novo Nordisk, Travel Grants Lilly, Novo Nordisk, Scientific advisory boards Novo Nordisk,
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Me medesimo
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Novo Nordisk: Advisory Board 23/01/2024 importo giornaliero €1020.00 oltre iva Novo Nordisk: Advisory Board 12/04/2024 importo giornaliero €1020.00 oltre iva Lilly: convegno Tempestività ed efficacia per cambiare la storia della malattia diabetica 30-31/05/2024. Importo totale €3.600
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.
Novo Nordisk: Advisory Board 23/01/2024 Non attuale Novo Nordisk: Advisory Board 12/04/2024 Non attuale Lilly: convegno 30-31/05/2024 Non attuale

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli

Sì ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc.

Si ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare interessi
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo

Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso)

Sì ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo

Sì ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Se la risposta a una qualsiasi delle domande che seguono (da 5a a 6d) è SI, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando la tabella riportata a pagina 7. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a *Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 5b *Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a *Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?* Si ☐ No ☒
- 6b *Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alla copertura dei costi di viaggio in relazione ai lavori di questa Linea Guida? (non applicabile nella fase di selezione pubblica)* Si ☐ No ☐
- 6c *Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 6d *Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?* Si ☐ No ☒

Domande 5-6

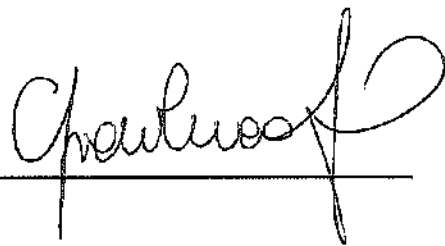
Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data (gg/mm/aa): 22/07/24

Firma _____



DICHIARAZIONE

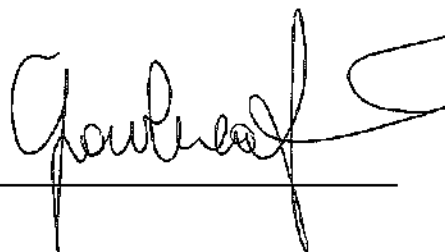
Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: (gg/mm/aa): 22/07/24

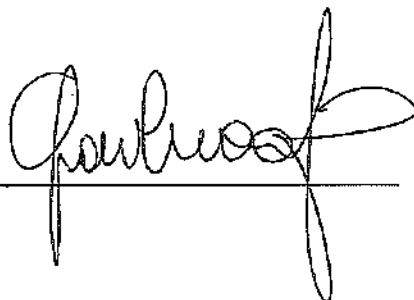
Firma _____



I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: (gg/mm/aa): 22/07/2024

Firma _____



APPENDICE 5 – Modulo per la dichiarazione dei conflitti d'interesse



Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG

(Tradotto e adattato da: <https://www.who.int/about/ethics/declarations-of-interest>, ultimo accesso: 4/12/2024)

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini, tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione di una LG sono tenuti a dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnatigli dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS).

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo di LG, si rimanda al cap. 2.7 del *"Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica"*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG prodotte dall'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte, firmato e inviato, per e-mail all'indirizzo del fornito dal soggetto che propone la LG.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting.

La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal CTS che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata), può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni e al processo).

Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi potenzialmente rilevanti dichiarati sarà pubblicata nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro.

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS, e a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per "familiari" si intende il coniuge o il convivente e i figli minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre "altre parti" possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, amici amministrativi o dipartimentali.

Nome e Cognome: BASILIO PINTAUDI

Codice Fiscale: PNTBSL81M27F158K

Titolo di studio: MEDICO

Ente/organizzazione di appartenenza: OSIEMCE MIGUANA MILANO

E-mail: BASILIO.PINTAUDI@OSIEMCEMIGUANA.IT

Argomento/titolo della LG: LA TERAPIA DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

MEMBRO DEL PANEL DI ESPERTI IN QUALITÀ DI DIABETOLOGO

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego

Sì ☐

No ☒

1b Consulenza

Sì ☐

No ☒

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Sì ☐

No ☒

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come, ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)

Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente LG

Sì ☐

No ☒

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli

Sì ☐

No ☒

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di amministrazione, ecc.

Sì ☐

No ☒

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso)

Si

☐

No

☒

4b Know-how o/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo

Si

☐

No

☒

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione?

Si

☐

No

☒

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?

Si

☐

No

☒

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?

Si

☐

No

☒

6b Escludendo l'ISS, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? (non applicabile nella fase di selezione pubblica)

Si

☐

No

☒

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG?

Si

☐

No

☒

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?

Si

☐

No

☒

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale" indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 04/07/2025

Firma 

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 04/07/2025

Firma 

I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 04/07/2025

Firma 

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS

(Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf; ultimo accesso: 6/2/2019)

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *'Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG'*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte, firmato e inviato per e-mail all'indirizzo: cne-snlg@iss.it.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC.

La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata), può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni e al processo).

Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi potenzialmente rilevanti dichiarati sarà pubblicata nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro.

Il presente modulo deve essere debitamente compilato, stampato, firmato, digitalizzato e inviato al seguente indirizzo e-mail:

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o il convivente e i figli minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nome e Cognome: Elena Succurro

Codice Fiscale: SCCLNE78T60D122G

Titolo di studio: Laurea in Medicina e Chirurgia

Ente/organizzazione di appartenenza: Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro

E-mail: succurro@unicz.it

Argomento/titolo della Linea Guida: La terapia del diabete mellito di tipo 2

Ruolo previsto nella produzione della Linea Guida (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi: Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale /ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro del panel di esperti in qualità di diabetologo

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle che seguono.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

1a Impiego

Sì ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare l'impiego: ad es. Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapista in struttura convenzionata dal SSN, ecc.
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo

Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

1b Consulenza

Si ☒

No ☐

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare la consulenza
1. Consulenza scientifica per Advisory board 2. Consulenza in qualità di relatore
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
1. Novo Nordisk 2. Abbott S.r.l.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
1. me medesimo 2. me medesimo
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
1. € 1012,00 2. € 560,00
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.
1. Non attuale- 4 Dicembre 2023 2. Non attuale- 30 Ottobre 2023

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Si ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

**2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida**

Si ☐

No ☒

Se "Sì" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare borse di studio o altre forme, ecc

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro

Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si ☐ No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare interessi
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso)

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo

Si ☐

No ☒

Se "Si" compilare la seguente tabella

Interesse Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc

Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
Soggetto cui si riferisce l'interesse Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
Periodo di riferimento dell'interesse Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Se la risposta a una qualsiasi delle domande che seguono (da 5a a 6d) è SI, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando la tabella riportata a pagina 7. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a *Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 5b *Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a *Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?* Si ☐ No ☒
- 6b *Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alla copertura dei costi di viaggio in relazione ai lavori di questa Linea Guida? **(non applicabile nella fase di selezione pubblica)*** Si ☐ No ☒
- 6c *Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente Linea Guida?* Si ☐ No ☒
- 6d *Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?* Si ☐ No ☒

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data (gg/mm/aa): 23/07/2024

Firma E. Quasariano

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: (gg/mm/aa): 23/07/24

Firma E. Quasariano

I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: (gg/mm/aa): 23/07/24

Firma E. Quasariano

Dichiarazione di impegno

Nome e cognome:

Titolo della linea guida: **La terapia del diabete mellito di tipo 2**

1- Impegno

Nel contribuire alle attività del Panel della Linea Guida:

- Agirò in piena indipendenza nell'interesse pubblico e farò dichiarazioni complete su qualsiasi interesse di tipo economico, scientifico o di altra natura che mi riguardi, a prescindere dal fatto che possa essere considerato o meno pregiudizievole per la mia indipendenza;
- Parteciperò al Panel in qualità di esperto diabetologo e non come 'esperto della società scientifica' sul **diabete di tipo 2**.
- Parteciperò regolarmente alle riunioni previste dalla Linea Guida e contribuirò attivamente al lavoro del Panel;
- Mi impegnerò a partecipare ad almeno il 75% delle riunioni ed obbligatoriamente alla riunione di insediamento del Panel prevista per il 24 luglio 2024 e a tutte le votazioni delle raccomandazioni, pena esclusione dal Panel;
- Utilizzerò il *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>, nonché altri documenti relativi al progetto che mi saranno inviati, e mi impegnerò a svolgere il lavoro come descritto in tali documenti;
- Mi impegnerò a rispettare le scadenze indicate dai coordinatori della Linea Guida;
- Contribuirò con le mie capacità scientifiche e personali al lavoro del Panel;
- Mi atterrò alle norme sul rimborso delle spese di viaggio previste dall'Istituto Superiore di Sanità;
- Mi impegnerò a rispettare la confidenzialità di quanto verrà discusso e deciso dal Panel;
- Nel caso in cui fossi contattato dai 'media', da altre parti interessate o dal pubblico su un argomento di competenza del Panel e/o relativo alla Linea Guida, contatterò immediatamente il coordinatore del panel Andrea Giaccari (andrea.giaccari@unicatt.it) per essere autorizzato.

Durata: La validità della presente dichiarazione decorre dalla data della firma del presente documento fino alla divulgazione delle raccomandazioni formulate dal Panel.

2- Diritti d'autore dei documenti

I membri del Panel possono ricevere dal Comitato Tecnico Scientifico pubblicazioni e riviste scientifiche protette da diritti d'autore in forma di opuscoli o per posta elettronica.

Se riceverò tali documenti, potrò fare un uso limitato di riviste e pubblicazioni scientifiche, ma non potrò in nessun modo:

- Distribuire copie di articoli e riviste a terzi;
- Utilizzare articoli o riviste per scopi commerciali;
- Utilizzare il materiale per scopi diversi da quelli dell'assegnazione del Panel.

Catanzaro, 23 luglio 2024

Firma: *Elia Soavino*