

Linea Guida della Associazione dei Medici Diabetologi  
(AMD), della Società Italiana di Diabetologia (SID) e della  
Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica  
(SIEDP)

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*



**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida**  
**Roma, 16 marzo 2022**

## SOMMARIO

<b>LISTA ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI .....</b>	<b>3</b>
<b>GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA .....</b>	<b>4</b>
<b>DICHIARAZIONE POTENZIALI CONFLITTI DI INTERESSE .....</b>	<b>9</b>
<b>PUNTI CHIAVE PER L'INTERPRETAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI.....</b>	<b>11</b>
<b>FINANZIAMENTO DELLA LINEA GUIDA.....</b>	<b>12</b>
<b>SCOPO DELLA LINEA GUIDA.....</b>	<b>13</b>
<b>METODOLOGIA DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA .....</b>	<b>16</b>
<b>SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI .....</b>	<b>22</b>
<b>QUESITI, SINTESI DELLE EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI.....</b>	<b>31</b>
<b>1.1 SCHEMI INSULINICI .....</b>	<b>33</b>
<b>1.2 INSULINA BASALE.....</b>	<b>52</b>
<b>1.3 INSULINA PRANDIALE.....</b>	<b>85</b>
<b>1.4 AGHI PER INSULINA .....</b>	<b>101</b>
<b>1.5 MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE INSULINICA .....</b>	<b>116</b>
<b>1.6 SISTEMI CON AUTOMATISMO .....</b>	<b>140</b>
<b>2.1. MONITORAGGIO IN CONTINUO DEL GLUCOSIO .....</b>	<b>187</b>
<b>2.2 MONITORAGGIO INTERMITTENTE DEL GLUCOSIO.....</b>	<b>204</b>
<b>3.1 ATTIVITÀ FISICA.....</b>	<b>223</b>
<b>4.1 CONTEGGIO DEI CARBOIDRATI.....</b>	<b>239</b>
<b>4.2 TIPO DI DIETA .....</b>	<b>252</b>
<b>5.1 OBIETTIVO DI EMOGLOBINA GLICATA.....</b>	<b>272</b>
<b>5.2 OBIETTIVO DI TIME IN RANGE .....</b>	<b>289</b>
<b>6.1 TRAPIANTO DI ISOLE PANCREATICHE .....</b>	<b>305</b>
<b>7.1 EDUCAZIONE TERAPEUTICA STRUTTURATA .....</b>	<b>326</b>
<b>7.2 TRANSIZIONE PEDIATRIA-ADULTO .....</b>	<b>347</b>
<b>Appendice.....</b>	<b>362</b>

## LISTA ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI

LG: Linea Guida

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

CDI: Conflitto Di Interesse

RCT: Randomized Controlled Trial

OR: Odds Ratio

IC: Intervallo di Confidenza

RR: Rischio Relativo

MD: Mean Difference

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

ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio

BMI: Body Mass Index

RT-CGM: Real-Time Continuous Glucose Monitoring

FGM: Flash Glucose Monitoring

MDI: Multiple Daily Injections

CSII: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion

SAP: Sensor Augmented Pump

TIR: Time in Range

MAGE: Mean Amplitude of Glucose Excursion

GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

COORDINATORE

Basilio Pintaudi

SC Diabetologia, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italia

MEMBRI DEL PANEL

Andrea Pizzini	MMG	Medico di Medicina Generale, Torino
Angela Girelli	Diabetologo	U.O.C Diabetologia – Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia
Daniela Bruttomesso	Diabetologo	U.O.C Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera di Padova
Edoardo Mannucci	Diabetologo	SODc Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze.
Federico Spandonaro	Farmacoeconomista	Università degli studi di Tor Vergata
Giovanni Targher	Diabetologo	U.O.C. di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, A.O.U. Integrata di Verona.
Katja Speese	Infermiera	Azienda Provinciale Servizi Sanitari, Trento
Liliana Indelicato	Psicologa	Azienda Spedaliera Universitaria, Verona
Marilena Vitale	Dietista	Università degli Studi di Napoli Federico II
Riccardo Candido	Diabetologo	Centro diabetologico - Distretto 3, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste, Trieste.
Riccardo Schiaffini	Pediatra	U.O. Endocrinologia e Diabetologia Ospedale Bambino Gesù, Roma
Rita Stara	Rappresentante dei pazienti	

#### EVIDENCE REVIEW TEAM

Antonio Migliore, C.R.E.A Sanità Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità

Massimiliano Orso, C.R.E.A Sanità Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità

Daniela D'Angela, C.R.E.A Sanità Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità

Barbara Polistena, C.R.E.A Sanità Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità

Si ringraziano il Dott. Federico Bertuzzi (SC Diabetologia, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italia) ed il Prof. Lorenzo Piemonti (Diabetes Research Institute, Ospedale San Raffaele, Milano, Italia) per il prezioso contributo alla revisione della sezione relativa al trapianto di isole pancreatiche.

#### REVISORI ESTERNI

Domenico Cucinotta, Prof. Universitario collocato a riposo, in precedenza U.O.C. Diabetologia e Malattie Metaboliche, Messina

Francesco Dotta, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena

Dario Iafusco, Centro di Diabetologia Pediatrica, Università della Campania Vanvitelli

## POLICY PER LA GESTIONE DEL CONFLITTO DI INTERESSE

La valutazione degli interessi dei membri del gruppo di lavoro della LG “La terapia del diabete mellito di tipo 1” è finalizzata alla determinazione dei casi di conflitto di interesse per ciascun PICO e delle misure da intraprendere per la loro gestione nel corso dello sviluppo della LG. Questa valutazione si basa sulla policy per la gestione del conflitto di interessi nello sviluppo delle Linee Guida dell’ISS descritta nel Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. Ogni singolo interesse viene valutato in base alla sua natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all’argomento della LG e di valore finanziario, periodo e durata. La valutazione tiene conto delle seguenti informazioni utili a determinare la misura in cui ci si potrebbe ragionevolmente attendere che l’interesse influenzi il giudizio dell’esperto:

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

Riguardo la tipologia di interesse, si distingue fra:

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

All’interno di questa tipologia, si distingue fra:

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

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

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

Sia gli interessi economici sia gli interessi intellettuali possono essere:

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

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

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

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

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

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

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

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

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



*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

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

- piena partecipazione ai lavori con disclosure pubblica dell'interesse nel documento finale della LG o sul sito in seguito alla pubblicazione della raccomandazione cui l'interesse si riferisce. Si applica per gli interessi considerati relativamente minori.

- esclusione parziale dai lavori, come per esempio esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente l'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale. È utilizzata per permettere ai membri del Panel di accedere alle conoscenze o opinioni degli esperti più qualificati, avendo però presente i loro bias potenziali.

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

- esclusione parziale dai lavori, come per esempio esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente l'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale.

- esclusione totale, cioè la limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo. Si applica quando la natura dell'interesse è troppo significativa rispetto agli obiettivi generali o laddove limitare il coinvolgimento dell'esperto ad una parte dei lavori non avrebbe senso.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante (livello 2 e 3), per decidere la misura da intraprendere è stato considerato il contributo, i compiti e le funzioni dell'esperto nel Panel rispetto alla disponibilità di esperti alternativi con le competenze richieste, ed è stata commisurata la natura, il tipo e la portata dell'interesse (cioè la misura in cui cisi può ragionevolmente attendere che l'interesse influenzi il giudizio dell'esperto), all'adeguatezza delle azioni e opzioni disponibili per garantire l'indipendenza e l'integrità del processo decisionale.

Nei casi in cui l'interesse valutato sia di livello 3 è necessario indicare la motivazione per l'inclusione del membro con CDI rilevante nel Panel.

## DICHIARAZIONE POTENZIALI CONFLITTI DI INTERESSE

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

Di seguito la sintesi delle dichiarazioni dei singoli membri.

## MEMBRI DEL PANEL

Basilio Pintaudi	ha ricevuto compensi per consulenze, attività formative o congressuali da Eli Lilly e Novo Nordisk
Riccardo Candido	ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board da Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, Menarini e Roche; per attività formative o congressuali da Abbott, Eli Lilly, Mundipharma, Novo Nordisk, Sanofi.
Giovanni Targher	ha ricevuto compensi per partecipazione ad advisory board da Novartis.
Edoardo Mannucci	ha ricevuto compensi per formazione interna da Mundipharma; per attività formative o congressuali da Abbott, Eli Lilly e Novo Nordisk.
Daniela Bruttomesso	ha ricevuto compensi per attività formative o congressuali da Abbott, Eli Lilly, Sanofi
Angela Girelli	ha ricevuto compensi per attività formative o congressuali da Eli Lilly
Rita Stara	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.
Katja Speese	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.
Liliana Indelicato	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

Marilena Vitale	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.
Andrea Pizzini	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.
Riccardo Schiaffini	ha ricevuto compensi per attività formative o congressuali da Abbott
Federico Spandonaro	ha ricevuto compensi per attività formative o congressuali da Eli Lilly, Janssen, Sanofi, Servier, Takeda, Allergan, Amgen, Astellas, Boehringer Ingelheim, Gilead, Gore, Janssen, Lundbeck, Nestlé, Novartis, Novonordisk, Sanofi

EVIDENCE REVIEW TEAM

Antonio Migliore, non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

Massimiliano Orso, non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

Daniela D'Angela, ha ricevuto compensi per attività formative o congressuali da Accord HC, Eli Lilly, Allergan, Amgen, Astellas, Bayer, Biogen, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Daiichi Sankyo, Fond. MSD, Ipsen, Janssen, Lundbeck, Nestlé, Novartis, Novonordisk, Sanofi, Takeda, Teva

Barbara Polistena, non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

REVISORI ESTERNI

Domenico Cucinotta, non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

Francesco Dotta, non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

Dario Iafusco, non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

## PUNTI CHIAVE PER L'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.

## 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 Associazione Medici Diabetologi. I membri del Panel non hanno ricevuto alcun compenso per il lavoro svolto nell'elaborazione della Linea Guida.

## SCOPO DELLA LINEA GUIDA

Titolo	La terapia del diabete mellito di tipo 1
Contesto	<p>Il diabete di tipo 1 è una forma autoimmune di diabete la cui prevalenza sta rapidamente aumentando sia in ambito pediatrico che dell'adulto (Atlas IDF, 2017). In Italia le persone con diabete di tipo 1 sono circa 300.000 (Ministero della Salute). Si tratta di una patologia di grande influenza sulla salute pubblica, con un impatto notevole sulla disabilità ed il tasso di ospedalizzazione e, conseguentemente, con rilevanti costi per i sistemi sanitari.</p> <p>In Italia, la cura del diabete di tipo 1 è affidata ad un sistema integrato che comprende in misura prevalente una diffusa rete di servizi specialistici (sia pediatrici che dell'adulto), supportati dai Medici di Medicina Generale, Pediatri di libera scelta e da strutture sanitarie territoriali. Questo sistema produce un'assistenza di buona qualità, se confrontata con altri paesi europei. Peraltro, restano delle importanti aree di miglioramento: esiste ancora una frazione di persone con diabete che non raggiunge gli obiettivi terapeutici e la gestione della terapia, in particolare di quella farmacologica, appare ancora ampiamente eterogenea (AMD, Annali 2018; CINECA, Osservatorio ARNO Diabete 2017). Una significativa variabilità negli esiti di cura e nei costi legati al trattamento risiede nell'utilizzo di strumenti tecnologici (microinfusori di insulina, sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio, strumenti per l'automonitoraggio glicemico) oggi divenuti indispensabili per la cura dei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1. Uno dei motivi dell'eterogeneità è il rapidissimo progresso delle conoscenze, che si fatica a sintetizzare in maniera tempestiva in raccomandazioni cliniche e a diffondere tra i Professionisti.</p> <p>Le due principali Società diabetologiche italiane hanno formulato recentemente (2018) linee guida congiunte sul diabete (SID-AMD, Standard di Cura Italiani per il Diabete</p>

	Mellito, 2018), che non sono state però preventivamente condivise con le altre professionalità coinvolte nella cura del diabete. Inoltre, circolano ampiamente nella comunità scientifica altre linee guida (ACE/AACE, ADA, NICE) formulate in contesti assistenziali profondamente diversi da quello italiano.
Scopo	Lo scopo della Linea Guida è quello di fornire un riferimento per il trattamento, farmacologico e non farmacologico, del diabete di tipo 1.
Prospettiva	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.
Popolazione bersaglio	La popolazione di riferimento è quella delle persone con diabete di tipo 1 in età superiore ai 16 anni. Non verranno considerati in questa Linea Guida, perchè trattati in Linee Guida differenti, i casi di diabete in gravidanza, diabete monogenico MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), diabete sindromico, diabete secondario, diabete mitocondriale e diabete complicato.
Setting	Le raccomandazioni si applicano a pazienti ambulatoriali (non ricoverati in ospedale), sia per le cure primarie che per le cure specialistiche.
Condizioni concomitanti principali	Nessuna
Tipi di intervento	Si esploreranno i seguenti temi: obiettivi terapeutici, terapia nutrizionale, esercizio fisico, interventi educativi, supporto psicologico, terapia farmacologica, monitoraggio del glucosio, uso della tecnologia, trapianto di isole pancreatiche.

	<p>Questi interventi sono in linea di massima rimborsati, con alcune differenze su base regionale relativamente ai dispositivi di infusione continua dell'insulina, ai sistemi per il monitoraggio del glucosio e per la terapia nutrizionale. Comunque, si formuleranno raccomandazioni sulla base delle evidenze disponibili, indipendentemente dal regime di rimborso.</p>
Principali utilizzatori e stakeholders	<p>I soggetti interessati alla Linea Guida sono: medici, infermieri, dietisti ed educatori operanti in strutture specialistiche diabetologiche; medici di medicina generale e loro infermieri; pediatri di libera scelta; infermieri e dietisti territoriali; pazienti.</p>
Principali risorse da considerare	<p>Nella stesura delle Linee Guida, si considereranno le risorse assistenziali esistenti, verificando se specifiche raccomandazioni comportano cambiamenti nell'organizzazione delle cure e tenendo conto, ove disponibili, dei dati di costo/efficacia.</p>
Punti chiave per l'implementazione	<p>L'implementazione della Linea Guida dovrà essere perseguita attraverso:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Una adeguata disseminazione del suo contenuto, anche attraverso siti web e riviste delle Società Scientifiche interessate e corsi di formazione organizzati dalle stesse;</li> <li>2) Una disseminazione attraverso le Regioni, che si auspica possano farsi parte attiva nel processo.</li> </ol>
Documenti esistenti	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito, AMD e SID, 2018<sup>1</sup></li> <li>2) NICE Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management, 2015<sup>2</sup></li> <li>3) American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2021<sup>3</sup></li> </ol>



## METODOLOGIA DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

Il processo di sviluppo e di elaborazione della LG è quello definito nel Manuale metodologico del Sistema Nazionale per le Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (<http://www.snlg-iss.it>). Le diverse fasi di sviluppo sono descritte in maniera sintetica nei paragrafi seguenti.

### Sviluppo dei quesiti clinici

I quesiti clinici sono stati sviluppati dal panel utilizzando l'impostazione PICOS (*Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study type*). Il panel multidisciplinare ha individuato i seguenti quesiti:

#### *1. Terapia farmacologica*

1.1 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 è preferibile l'utilizzo di schemi insulinici basal bolus o di insuline pre-miscelate?

1.2 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 che utilizzano schemi basal bolus è preferibile usare come insulina basale un analogo lento dell'insulina o l'insulina umana NPH?

1.3 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 in terapia insulinica intensiva è preferibile usare analoghi rapidi dell'insulina o insulina umana regolare?

1.4 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 che utilizzano schemi basal bolus è preferibile usare un ago per insulina corto o lungo?

1.5 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 è preferibile l'utilizzo di microinfusore di insulina o di terapia insulinica multiiniettiva?

1.6 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 è preferibile l'utilizzo di sistemi costituiti da microinfusore e sensore con automatismo oppure sistemi senza automatismo?

#### *2. Monitoraggio del glucosio*

2.1 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 è preferibile l'utilizzo di real time-CGM o di SMBG?

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

2.2 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 è preferibile l'utilizzo di FGM o di SMBG?

*3. Attività fisica*

3.1 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 è preferibile praticare attività fisica esclusivamente aerobica o contro resistenza?

*4. Terapia nutrizionale*

4.1 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 è vantaggioso utilizzare la tecnica del conteggio dei carboidrati?

4.2 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 è preferibile utilizzare una dieta a basso o alto indice glicemico?

*5. Obiettivi del trattamento*

5.1 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 un controllo glicemico intensivo rispetto al controllo standard è più efficace nel ridurre il rischio di complicanze microangiopatiche, di malattia cardiovascolare e di ipoglicemia?

5.2 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 un time in range pari o superiore al 70% rispetto ad un time in range minore del 70% è più efficace nel controllo dei livelli di emoglobina glicata, del grado di variabilità glicemica e nel prevenire l'insorgenza e/o la progressione di complicanze microangiopatiche?

*6. Trapianto di isole pancreatiche*

6.1 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 instabile quali sono le indicazioni per il trapianto di isole pancreatiche?

*7. Terapia educativa*

7.1 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 l'utilizzo di programmi di educazione strutturata è più efficace rispetto a fornire informazioni in modo non strutturato?

7.2 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 in età adolescenziale è utile eseguire un processo di transizione strutturato dalla diabetologia pediatrica a quella dell'adulto?

## Selezione degli esiti

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

È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle seguenti banche datibibliografiche 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 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. Non sono stati applicati limiti di lingua. 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.
- 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).
- Sintesi quantitativa dei risultati per ogni esito. Come misura di effetto è stato utilizzato il Mantel-Haenzel Odd Ratio relativo per esiti dicotomici (MH-OR) e il weighted mean difference per quelli continui (WMD) con limiti di confidenza al 95%. Sono sempre stati utilizzati modelli “random-effect”; i modelli “fixed-effect”, quando impiegati, sono stati utilizzati per effettuare analisi di sensibilità.
- Valutazione della eterogeneità (Test  $I^2$ ) e del bias di pubblicazione (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 GRADE<sup>4</sup> ed elaborazione delle tabelle di evidenza GRADE.
- Sintesi dei risultati nei framework Evidence to Decision (EtD) utilizzando lo strumento GRADEPro Guideline Development tool (<https://gradepro.org>). I framework EtD<sup>5</sup> 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: metanalisi 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](http://epigear.com/index_files/metaxl.html))

## Sviluppo delle raccomandazioni

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

- Tabelle di evidenza per ogni capitolo
- Risultati (forest 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.

## Revisione esterna della Linea Guida

Il panel 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 30, 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 o della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica. 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.

## Aggiornamento della linea guida

Le revisioni sistematiche della letteratura su cui si basa l'attuale versione delle linee guida saranno aggiornate (con la stessa modalità di ricerca) almeno una volta all'anno, a partire dall'approvazione della linea guida. L'Evidence Review Team e il Panel valuteranno se le nuove evidenze modificano il bilancio rischi/benefici o la qualità delle evidenze complessive in maniera tale da determinare un cambiamento della formulazione della linea guida, della sua forza o del suo grado di evidenza.

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

Almeno una volta all'anno, il Panel nominato da AMD, SID e SIEDP valuterà l'eventuale necessità di modificare, aggiornare, aggiungere o sopprimere quesiti, oltre che di modificare gli outcome di interesse e/o il loro peso. In caso di cambiamento dei quesiti e/o degli outcome critici, si provvederà a ripetere l'intera valutazione per giungere ad una nuova raccomandazione.

## SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

### *1. Terapia farmacologica*

1.1 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 è preferibile l'utilizzo di schemi insulinici basal-bolus o di insuline pre-miscelate?

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 si suggerisce di utilizzare schemi insulinici basal-bolus rispetto a schemi con insuline pre-miscelate.

*Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: bassa.*

1.2 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 che utilizzano schemi basal bolus è preferibile usare come insulina basale un analogo lento dell'insulina o l'insulina umana NPH?

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 che utilizzano schemi insulinici basal-bolus si raccomanda di utilizzare come insulina basale un analogo lento dell'insulina rispetto a insulina umana NPH.

*Raccomandazione forte a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: moderata.*

1.3 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 in terapia insulinica intensiva è preferibile usare analoghi rapidi dell'insulina o insulina umana regolare?

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 in terapia insulinica intensiva si raccomanda di usare come insulina prandiale un analogo rapido dell'insulina.

*Raccomandazione forte a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: moderata.*

1.4 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 che utilizzano schemi insulinici basal bolus è preferibile usare un ago per insulina corto o lungo?

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 in terapia multiniettiva si suggerisce di utilizzare un ago per insulina non più lungo di 4 mm.

*Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: moderata.*

1.5 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 è preferibile l'utilizzo di microinfusore di insulina o di terapia insulinica multiiniettiva?

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 scompensato si raccomanda di offrire al paziente l'opzione di una terapia insulinica mediante microinfusore di insulina rispetto alla terapia



insulinica multiniettiva per i vantaggi sui livelli di emoglobina glicata, le ipoglicemie severe, la qualità di vita e la soddisfazione per il trattamento.

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 non scompensato si suggerisce di offrire al paziente l'opzione di una terapia insulinica mediante microinfusore di insulina rispetto alla terapia insulinica multiniettiva per i vantaggi su variabilità glicemica, qualità di vita e soddisfazione per il trattamento.

*Raccomandazione forte a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: moderata.*

1.6 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 è preferibile l'utilizzo di sistemi costituiti da microinfusore e sensore con automatismo oppure sistemi senza automatismo?

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 scompensato nonostante l'utilizzo di microinfusore e sensore si raccomanda l'utilizzo di sistemi costituiti da microinfusore e sensore con automatismo rispetto all'uso di sistemi senza automatismo.

*Raccomandazione forte a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: alta.*

## *2. Monitoraggio del glucosio*

2.1 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 è preferibile l'utilizzo di real-time Continuous Glucose Monitoring (rt-CGM) o di automonitoraggio glicemico capillare (SMBG, Self Monitoring of Blood Glucose)?

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 scompensato e/o con ipoglicemie severe si raccomanda di utilizzare sistemi di monitoraggio in continuo real-time rispetto all'automonitoraggio glicemico capillare.

*Raccomandazione forte a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: moderata.*

2.2 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 è preferibile l'utilizzo di un monitoraggio intermittente del glucosio (FGM, Flash Glucose Monitoring) o di automonitoraggio glicemico capillare (SMBG)?

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 in buon controllo si suggerisce l'opzione di utilizzare sistemi di monitoraggio intermittente del glucosio (FGM, Flash Glucose Monitoring) rispetto ai sistemi di autocontrollo capillare della glicemia.

*Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: moderata.*

### 3. Attività fisica

3.1 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 è preferibile svolgere attività fisica esclusivamente aerobica o contro resistenza?

In soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1 il panel suggerisce di praticare attività fisica esclusivamente aerobica o contro resistenza.

*Raccomandazione condizionata di non differenza tra intervento e controllo*

*Qualità delle prove: bassa.*

### 4. Terapia nutrizionale

4.1 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 è vantaggioso utilizzare la tecnica del conteggio dei carboidrati?

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 si suggerisce di utilizzare la tecnica del conteggio dei carboidrati per stimare l'esatto quantitativo di insulina da somministrare in occasione dei pasti.

*Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: bassa.*

4.2 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 è preferibile utilizzare una dieta a basso o alto indice glicemico?

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 si suggerisce di utilizzare una dieta non esclusivamente a basso indice glicemico.

*Raccomandazione condizionata di non differenza tra intervento e controllo*

*Qualità delle prove: molto bassa.*

### *5. Obiettivi del trattamento*

5.1 In soggetti con diabete mellito di tipo 1, un controllo glicemico intensivo rispetto al controllo standard è più efficace nel ridurre il rischio di complicanze microangiopatiche, di malattia cardiovascolare e di ipoglicemia?

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 si raccomanda un controllo glicemico intensivo, con obiettivo di emoglobina glicata compresa tra 48 e 53 mmol/mol (6.5%-7.0%), al fine di ridurre il rischio di complicanze microangiopatiche, di malattia cardiovascolare e di ipoglicemia.

*Raccomandazione forte a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: alta.*

5.2 In soggetti con diabete mellito di tipo 1, un time in range pari o superiore al 70% rispetto ad un time in range minore del 70% è più efficace nel controllo dei livelli di emoglobina glicata, del grado di variabilità glicemica e nel prevenire l'insorgenza e/o la progressione di complicanze microangiopatiche?

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 si raccomanda di avere come obiettivo il raggiungimento di un tempo in range (livelli di glucosio compresi tra 70 e 180 mg/dl) pari o superiore al 70% per i vantaggi sui livelli di emoglobina glicata, il grado di variabilità glicemica, l'insorgenza e/o la

progressione di complicanze microangiopatiche.

*Raccomandazione forte a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: moderata.*

## *6. Trapianto di isole pancreatiche*

6.1 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 instabile quali sono le indicazioni per il trapianto di isole pancreatiche?

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 instabile, nonostante la migliore terapia insulinica ottimizzata possibile, si suggerisce di avviare la valutazione per trapianto di isole pancreatiche.

*Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: moderata.*

## *7. Terapia educativa*

7.1 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 l'utilizzo di programmi di educazione terapeutica strutturata è più efficace rispetto a fornire informazioni in modo non strutturato?

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 non controllato si consiglia l'utilizzo di programmi di educazione strutturata rispetto a fornire informazioni in modo non strutturato.

*Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: moderata.*

7.2 In soggetti con diabete mellito di tipo 1 in età adolescenziale è utile eseguire un processo di transizione strutturato dalla diabetologia pediatrica a quella dell'adulto?

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 seguiti in un setting di cura pediatrico si suggerisce di effettuare un processo di transizione strutturato dalla diabetologia pediatrica a quella dell'adulto.

*Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: moderata.*

## Bibliografia essenziale

1. Standard Italiani per la cura del diabete mellito <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf>. Last accessed on June, 11st 2021.
2. NICE Guideline 2015 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17> Last accessed on June, 11st 2021.
3. Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes care* 2021; 44(Suppl 1).
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)* 2008; 336(7650): 924-6.
5. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ (Clinical research ed)* 2016; 353: i2016.

# QUESITI, SINTESI DELLE EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI



## Terapia farmacologica

## 1.1 SCHEMI INSULINICI

Pazienti con diabete di tipo 1, confronto tra schemi insulinici basal-bolus e insuline pre-miscelate.

Quesito

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 è preferibile l'utilizzo di schemi insulinici basal-bolus o di insuline pre-miscelate?

Outcomes

*Critici:* Emoglobina glicata (8)

Ipoglicemia (9)

Qualità della vita (8)

Soddisfazione per il trattamento (8)

*Importanti:* Peso corporeo (5)

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 1
<i>Intervento</i>	Schemi insulinici basal-bolus
<i>Confronto</i>	Insuline pre-miscelate
<i>Outcome critici</i>	Emoglobina glicata, Ipoglicemia, Qualità della vita, Soddisfazione per il trattamento
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	<p>Lo schema insulinico somministrato per via esogena che meglio riproduce la fisiologica secrezione pancreatica di insulina è il cosiddetto schema "basal-bolus". Esso consiste nel somministrare una quota di insulina "basale" che rappresenta l'insulina necessaria a coprire il fabbisogno insulinico soprattutto durante il periodo notturno e nel periodo inter-prandiale. Le insuline basali disponibili sono la isofano umana (NPH, Neutral Protamine Hagedorn) oppure gli analoghi lenti (detemir, degludec, glargine U100, glargine U300). In aggiunta a questa viene somministrata in occasione dei pasti un altro tipo di insulina, che rappresenta la componente "bolus" dello schema, necessaria a coprire l'escursione glicemica derivante dall'assorbimento dei carboidrati assunti al pasto. Le insuline prandiali disponibili sono la umana regolare e gli analoghi rapidi</p>	

	<p>dell'insulina (aspart, faster aspart, lispro, glulisina). Pur essendo ampiamente utilizzato in pratica clinica, lo schema basal bolus non è l'unico schema insulinico disponibile. Vi è infatti la possibilità di schemi insulinici alternativi comprendenti insuline pre-miscelate. Le insuline pre-miscelate sono costituite da formulazioni contenenti nella stessa siringa o penna un tipo di insulina ad azione rapida (umana regolare o analoghi rapidi dell'insulina), sostanzialmente come quella che negli schemi basal bolus viene somministrata ai pasti, ed un tipo di insulina ad azione più lenta rappresentata da insulina isofano.</p> <p>Gli schemi basal bolus offrono teoricamente un'importante flessibilità nello stile di vita; di contro, gli schemi con pre-miscelate sono attrattivi per la necessità di un numero minore di somministrazioni di insulina al dì.</p> <p>Gli schemi con pre-miscelate prevedono infatti un'iniezione pre-colazione che copre la colazione (componente ad azione rapida) ed il pranzo (componente</p>	
--	---	--

La terapia del diabete mellito di tipo 1

	<p>ad azione ritardata) e una seconda iniezione prima del pasto serale la cui componente ad azione rapida copre la cena e la cui componente ad azione ritardata copre il periodo notturno. Lo svantaggio di tali regimi include la necessità che si debba prevedere sin dal mattino cosa si mangerà a pranzo, che si debba fare uno spuntino prima di andare a letto e che, il più delle volte, vi sia un rischio elevato di controllo notturno inadeguato.</p>	
<p>Effetti favorevoli</p> <p><i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderati	<p><i>Emoglobina glicata</i></p> <p>Non si evidenzia alcun effetto significativo sui livelli di emoglobina glicata quando complessivamente considerati tutti i trials randomizzati controllati che prevedevano l'uso di insulina pre-miscelata sia nel contesto di schemi insulinici a 4 somministrazioni giornaliere (una o più delle quali era rappresentata da insulina pre-miscelata) sia nel contesto di schemi insulinici costituiti solo da insuline pre-miscelate.</p>	<p>Sono state prese in considerazione solo terapie autorizzate in Italia.</p> <p>La ricerca sistematica della letteratura disponibile ha evidenziato come gli studi randomizzati controllati sull'argomento siano piuttosto datati, essendo ormai gli schemi terapeutici contenenti insuline pre-miscelate minimamente utilizzati in pratica clinica.</p>

	<p>Se considerati gli studi che prevedevano schemi con solo insuline pre-miscelate si osservava una significativa riduzione della emoglobina glicata quando veniva utilizzato uno schema basal bolus (MD - 0.50 IC95% -0.93, -0.07).</p> <p><i>Soddisfazione per il trattamento</i></p> <p>La soddisfazione per il trattamento è stata esplorata negli studi considerati attraverso la valutazione di treatment satisfaction e regimen acceptance.</p> <p>E' stata evidenziata una più alta soddisfazione per il trattamento nel caso di schemi multiniettivi basal bolus (MD -15.10 IC95% -15.47, -14.73).</p> <p><i>Qualità della vita</i></p> <p>Nessuno degli studi considerati riportava dati relativi alla qualità della vita, uno degli outcomes che era stato definito come critico.</p>	
<p>Effetti sfavorevoli</p> <p><i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Non è stata rilevata nessuna differenza significativa tra schemi basal bolus e	

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<p>schemi con insulina premiscelata sul rischio di ipoglicemie severe quando considerate nell'intera giornata (OR 0.61, IC95% 0.24-1.56). Si evidenzia invece un effetto protettivo a vantaggio degli schemi basal bolus sugli episodi di ipoglicemia quando considerato il solo periodo notturno (OR 0.06, IC95% 0.00-1.07).</p>	
<p>Grado di evidenza</p> <p><i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Basso	Basso per gli outcome critici considerati	
<p>Valore</p> <p><i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	<p>Nessuna evidenza di incertezza. Il raggiungimento di adeguati livelli di HbA1c, evitando il più possibile gli episodi ipoglicemici, è già indicato tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 1 dalle principali linee guida<sup>1-3</sup>.</p>	
<p>Bilancio degli effetti</p> <p><i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a	Nessun miglioramento della HbA1c ma	

favore dell'intervento	riduzione del rischio di ipoglicemie	
Risorse necessarie <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Risparmio moderato	<p>Una recente review sistematica ha sintetizzato la letteratura specifica sulla costo efficacia degli analoghi dell'insulina rispetto alle insuline pre-miscelate <sup>4</sup>. Sono stati ricercati sistematicamente gli studi di costo-efficacia pubblicati sugli analoghi dell'insulina per il trattamento di pazienti con diabete mellito. Le insuline pre-miscelate rappresentavano il trattamento di confronto in diversi studi considerati. La ricerca è stata effettuata consultando i principali database e i rapporti delle agenzie di valutazione delle tecnologie sanitarie. La valutazione della qualità dei dati è stata eseguita utilizzando le linee guida CHEERS (Consolidated Health Economic Assessment Reporting Standards) per i cui risultati si rimanda alla pubblicazione <sup>4</sup>.</p> <p>Solo 17 studi hanno coinvolto pazienti</p>	



*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<p>con diabete mellito di tipo 1: tutti erano studi di modellizzazione e 12 sono stati condotti in Canada. I rapporti incrementali di costo-efficacia (ICER) per analoghi dell'insulina a breve durata d'azione andavano da dominante a \$US 435,913 per quality-adjusted life-year (QALY) guadagnato, gli ICER per analoghi dell'insulina bifasica variavano da dominante a \$US 57,636 per QALY guadagnato e gli ICER per analoghi dell'insulina a lunga durata d'azione variavano da dominante a \$ 599,863 USD per QALY guadagnato. Lo studio ha concluso che le prove attuali indicano che gli analoghi rapidi e a lunga durata d'azione dell'insulina, utilizzati negli schemi basal bolus, sono costo-efficaci per il trattamento del diabete mellito di tipo 1.</p>	
<p>Grado di evidenza sulle risorse necessarie</p> <p><i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i></p>		
<p>Giudizio</p>	<p>Evidenza</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
<p>Moderato</p>	<p>Le prove attuali indicano che gli analoghi dell'insulina in un contesto di terapia basal bolus sono costo-efficaci per il trattamento del diabete mellito di</p>	

	tipo 1.	
Costo-efficacia		
<i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	Le prove attuali indicano che gli analoghi dell'insulina in un contesto di terapia basal bolus sono costo-efficaci per il trattamento del diabete mellito di tipo 1.	
Equità		
<i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente aumentata	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 sì	Non esistono evidenze disponibili.	
Fattibilità		
<i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	Non sono necessarie risorse aggiuntive rispetto a quelle dalla pratica clinica routinaria.	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No <input type="checkbox"/>	Probab. No <input type="checkbox"/>	Probab. Si <input type="checkbox"/>	Si <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti favorevoli	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Moderati <input checked="" type="checkbox"/>	Grandi <input type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti sfavorevoli	Grandi <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Grado di evidenza	Molto bassa <input type="checkbox"/>	Bassa <input checked="" type="checkbox"/>	Moderata <input type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>			Nessuno studio <input type="checkbox"/>
Valore	Molto rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. non rilevante <input checked="" type="checkbox"/>	Non rilevante <input type="checkbox"/>			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input checked="" type="checkbox"/>	A favore <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Risorse necessarie	Elevate <input type="checkbox"/>	Moderate <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input checked="" type="checkbox"/>	Moderato risparmio <input type="checkbox"/>	Ampio risparmio <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Evidenza su risorse	Molto bassa <input type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input checked="" type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>			Nessuno studio <input type="checkbox"/>
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	A favore <input checked="" type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Equità	Ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. nessun impatto <input type="checkbox"/>	Probab. aumentata <input checked="" type="checkbox"/>	Aumentata <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Accettabilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Fattibilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input type="checkbox"/>	Si <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE

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

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 si suggerisce di utilizzare schemi insulinici basal bolus rispetto a schemi con insuline pre-miscelate.

### Motivazione della raccomandazione

Diversi trials clinici randomizzati hanno evidenziato vantaggi sul rischio di ipoglicemia e sulla soddisfazione per il trattamento quando i soggetti partecipanti utilizzavano schemi insulinici basal bolus rispetto a schemi insulinici continui insuline pre-miscelate. Seppur non evidente un vantaggio in termini di significativa riduzione di emoglobina glicata l'utilizzo di schemi basal-bolus è risultato essere costo-efficace.

### Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza distinti per soggetti con diabete ben controllato, con diabete scompensato e con storia di ipoglicemia severa. Tale carenza di dati è verosimilmente attribuibile alla mancanza di studi clinici di intervento che prevedano in uno dei bracci di trattamento insuline pre-miscelate, il cui utilizzo in setting assistenziali come quello italiano appare essere minimale.

Dove c'era eterogeneità tra gli studi nelle metanalisi eseguite per gli esiti critici si è convenuto che questa sarebbe stata esplorata usando i sottogruppi predefiniti nel protocollo.

HbA1c: è stata eseguita un'analisi per sottogruppo in accordo alla tipologia di insulina utilizzata in ciascuno studio. Questa analisi ha dimostrato che l'uso di diversi tipi di insulina non ha spiegato l'eterogeneità tra gli studi. Per quanto riguarda l'HbA1c al basale, questa era molto più alta nello studio di Herz (circa 11%), ma quando lo studio Herz è stato rimosso dalla metanalisi, è rimasta una significativa eterogeneità (ovvero, l'HbA1c al basale non ha spiegato le differenze negli effetti tra gli studi).

Dose o regime insulinico: tutti gli studi hanno utilizzato diversi farmaci nello schema basal bolus, inoltre, gli studi Fanelli e Janssen hanno utilizzato diversi regimi di insulina premiscelata rispetto agli altri studi della meta-analisi. I diversi farmaci e regimi utilizzati potrebbero essere una possibile spiegazione dell'eterogeneità tra gli studi.

Età dei partecipanti: l'età media dei partecipanti nei trials inclusi nella meta-analisi era molto simile, ciò non spiegherebbe alcuna eterogeneità tra gli studi.

Ipoglicemia al basale: lo studio di Herz e quello di Fanelli hanno entrambi escluso i pazienti con storia di ipoglicemia grave, mentre gli altri studi considerati non lo hanno fatto. Tuttavia, quando questi studi sono stati rimossi dalla meta-analisi, l'eterogeneità è rimasta statisticamente significativa.

#### Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'utilizzo di schemi insulinici basal-bolus e, di contro, degli svantaggi associati all'uso di insuline pre-miscelate. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

Per i soggetti con controllo della glicemia non ottimale e caratterizzato da ampie oscillazioni glicemiche occorre verificare:

- tecnica di iniezione
- siti di iniezione
- capacità di autocontrollo
- conoscenze e capacità di autogestione
- natura dello stile di vita
- difficoltà psicologiche e psicosociali
- possibili cause organiche come la gastroparesi.

Occorre fornire linee guida e protocolli chiari a tutti gli adulti con diabete di tipo 1 per aiutarli a regolare adeguatamente le dosi di insulina durante i periodi di malattia.

#### Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione della linea guida possono essere condotti valutando la proporzione di soggetti trattati con insuline pre-miscelate sul totale dei soggetti insulino-trattati. Tale monitoraggio può essere fatto mediante la consultazione di database già esistenti<sup>5-6</sup>.

#### Priorità di ricerca

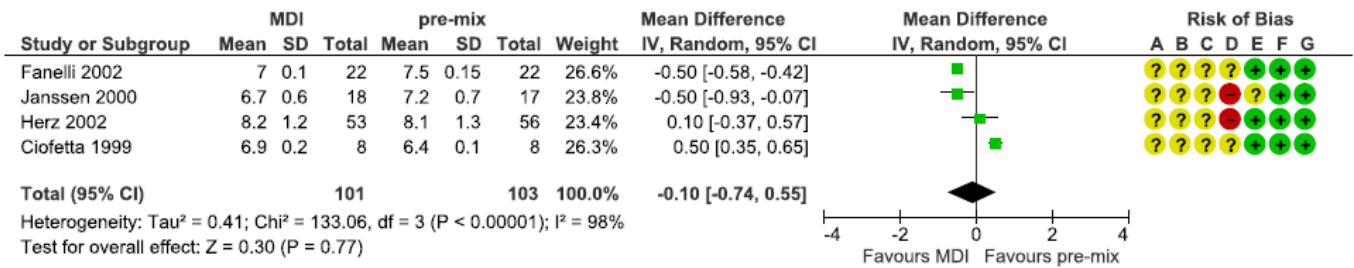
Nessuna.

## EVIDENZE A SUPPORTO

Per i metodi con la quale è stata effettuata la ricerca delle evidenze per redigere la presente raccomandazione si rimanda alla Appendice.

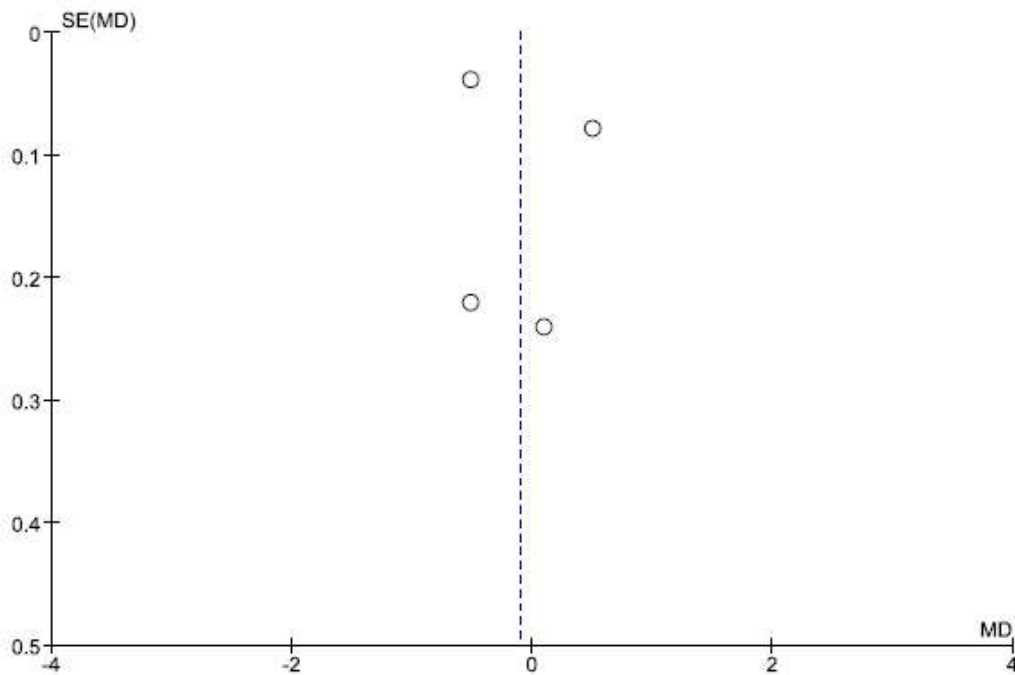
La terapia del diabete mellito di tipo 1

Figura 1 - Effetti dell'utilizzo di schemi insulinici basal-bolus rispetto a insuline pre-miscelate sui livelli di emoglobina glicata.



Risk of bias legend

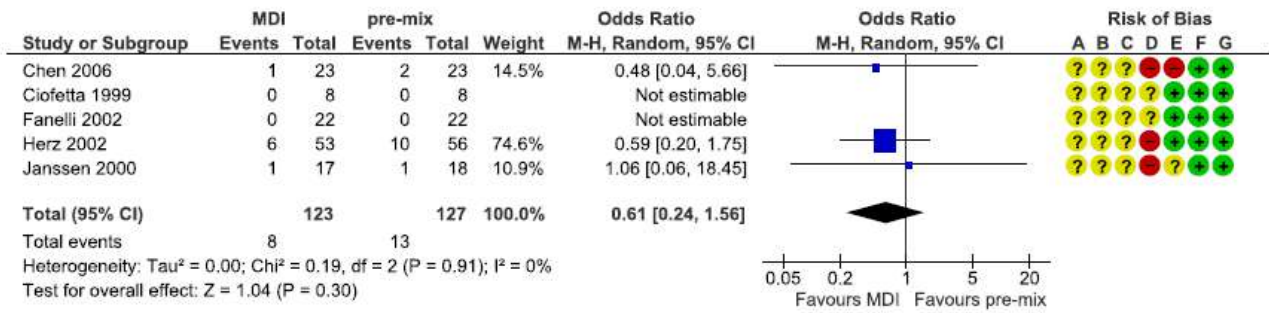
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)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





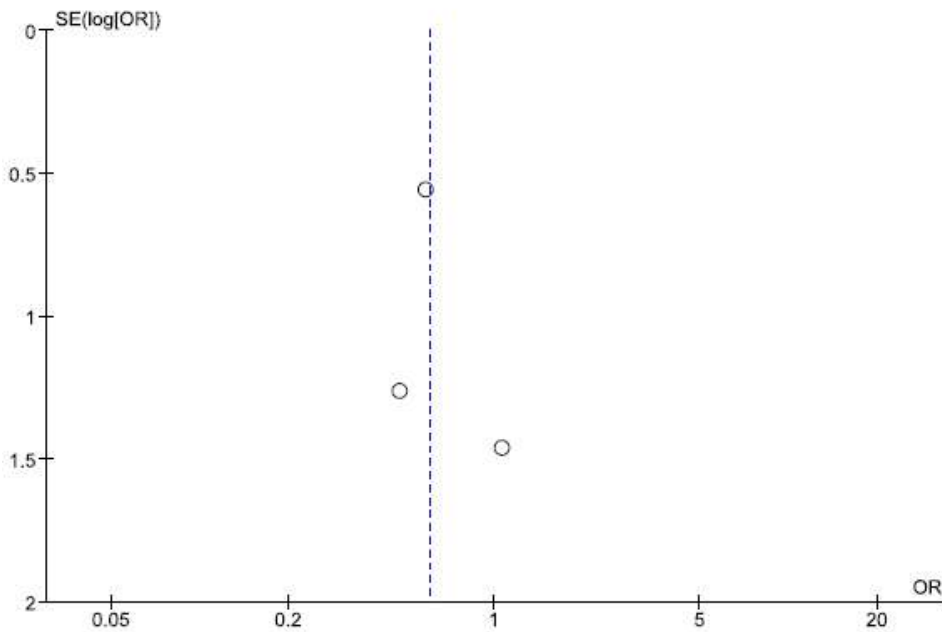
La terapia del diabete mellito di tipo 1

Figura 2 - Effetti dell'utilizzo di schemi insulinici basal-bolus rispetto a insuline pre-miscelate sugli eventi ipoglicemici totali.



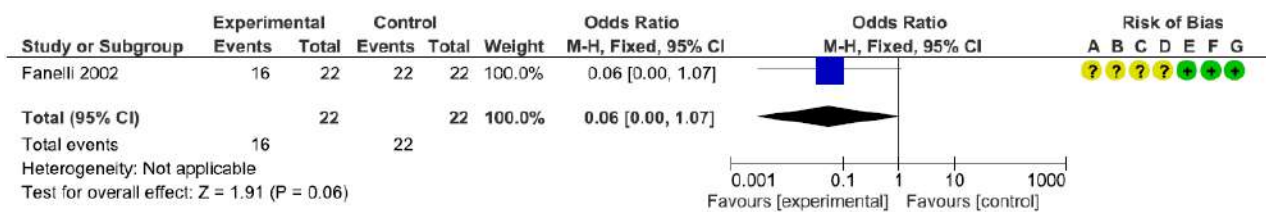
Risk of bias legend

- (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



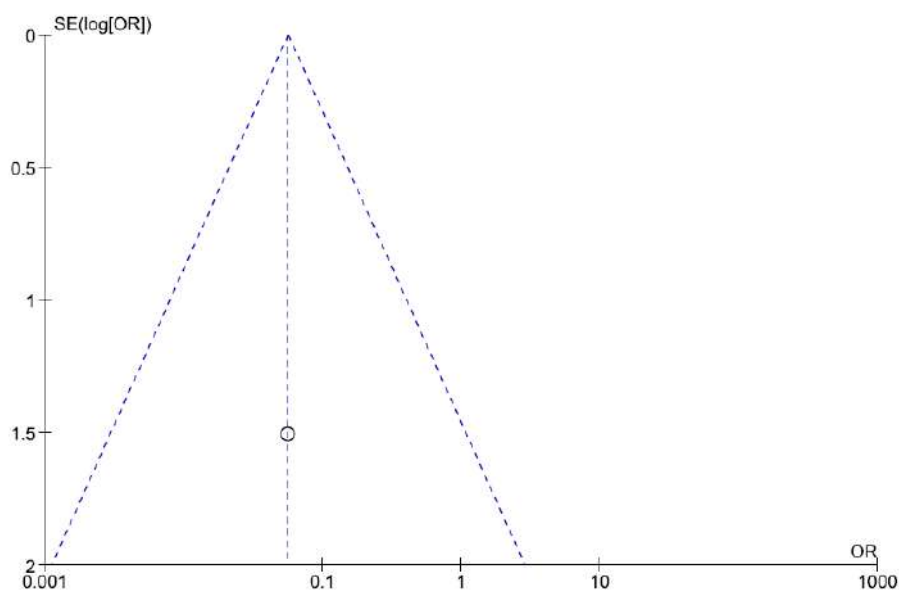
La terapia del diabete mellito di tipo 1

Figura 3 - Effetti dell'utilizzo di schemi insulinici basal-bolus rispetto a insuline pre-miscelate sugli eventi ipoglicemici notturni.



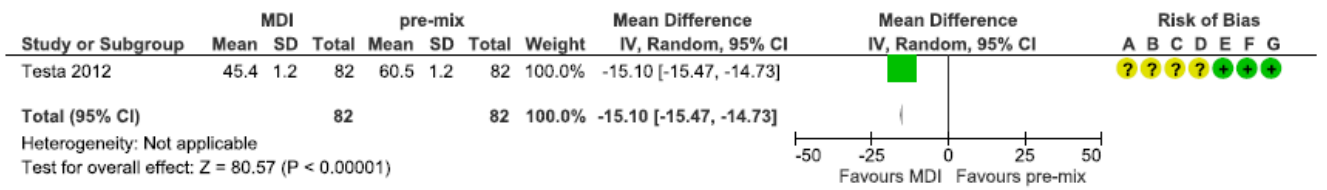
Risk of bias legend

- (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



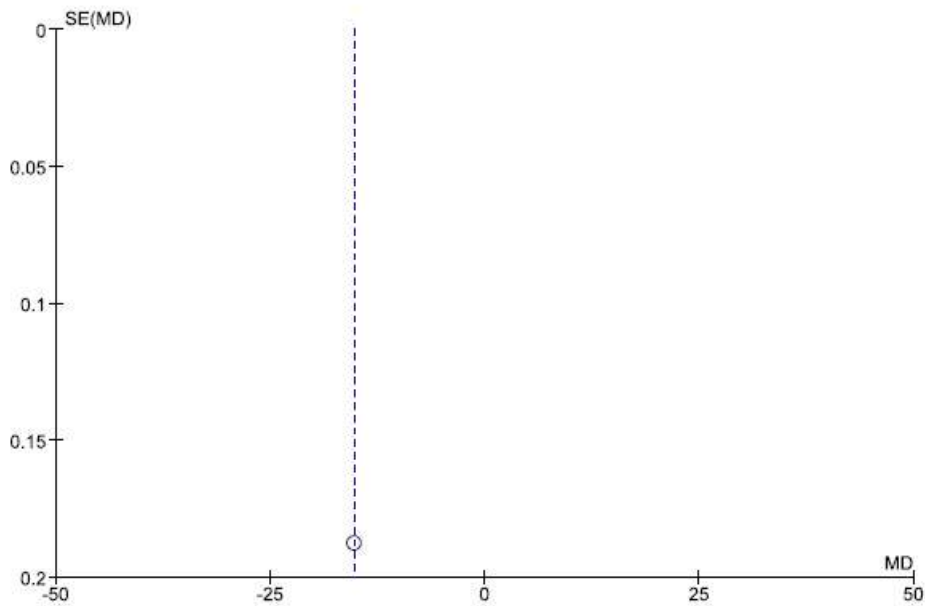
La terapia del diabete mellito di tipo 1

Figura 4 - Effetti dell'utilizzo di schemi insulinici basal-bolus rispetto a insuline pre-miscelate sulla soddisfazione per il trattamento.







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)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	schemi insulinici basal bolus	insuline pre-miscelate	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
HbA1c												
4	randomised trials	very serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	101	103	-	mean 0.1 higher (0.74 lower to 0.55 higher)	 LOW	CRITICAL
Ipoglicemia severa												
5	randomised trials	very serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	8/123 (6.5%)	13/127 (10.2%)	OR 0.61 (0.24 to 1.56)	37 fewer per 1,000 (from 76 fewer to 49 more)	 LOW	CRITICAL
Ipoglicemia notturna												
1	randomised trials	very serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	22/22 (100.0%)	16/22 (72.7%)	OR 0.06 (0.00 to 1.07)	589 fewer per 1,000 (from -- to 13 more)	 LOW	CRITICAL
Soddisfazione per il trattamento												
1	randomised trials	very serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	82	82	-	MD 15.1 lower (15.47 lower to 14.73 lower)	 LOW	CRITICAL

a. la randomizzazione e l'allocazione non sono adeguatamente descritte o riportate in alcuni studi

## 1.2 INSULINA BASALE

Pazienti con diabete di tipo 1, confronto tra analoghi lenti dell'insulina e insulina umana NPH.

Quesito

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 che utilizzano schemi basal bolus è preferibile usare come insulina basale un analogo lento dell'insulina o l'insulina umana NPH?

Outcomes

*Critici:* Ipoglicemia (9)

*Importanti:* Peso corporeo (6)

HbA1c (6)

Qualità della vita (6)

Soddisfazione per il trattamento (6)

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 1
<i>Intervento</i>	Analogo lento dell'insulina
<i>Confronto</i>	Insulina umana NPH
<i>Outcome critici</i>	Ipoglicemia
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	<p>Nel caso del diabete mellito di tipo 1, essendo la secrezione insulinica pressochè assente, occorre garantire una ottimale insulinizzazione basale nelle 24 ore. In particolare, l'azione dell'insulina basale è determinante nel coprire il fabbisogno insulinico nei periodi interprandiali e nel periodo notturno.</p> <p>Una carenza, anche relativa, di insulina basale può esporre in taluni casi al rischio di chetoacidosi. L'azione ipoglicemizzante deve comunque essere bilanciata per il rischio di episodi di ipoglicemia. Questi ultimi possono tra l'altro verificarsi dopo attività fisica o consumo di bevande alcoliche, situazioni prevalentemente determinate dalla limitata flessibilità delle insuline basali.</p> <p>Le insuline basali attualmente disponibili in Italia sono: insulina umana isofano ad azione intermedia (Neutral Protamine Hagedorn, NPH), analoghi</p>	

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<p>dell'insulina di prima (detemir, glargine U100) e di seconda (glargine U300, degludec) generazione che rispetto all'insulina NPH hanno una durata d'azione più prolungata, profili di azione senza picco e minore variabilità glicemica giornaliera. Le insuline di più recente generazione sono gravate da costi maggiori rispetto alle precedenti formulazioni. L'aumento del costo dovrebbe comunque essere bilanciato dal potenziale miglioramento del controllo glicemico e dal ridotto rischio di ipoglicemia.</p> <p>Nel caso di utilizzo di insulina basale del tipo NPH, detemir o glargine U100 a volte non si riesce ad ottimizzare i profili glicemici con una monosomministrazione giornaliera. Per questo motivo occorre talvolta ricorrere a regimi basali che prevedono la somministrazione di insulina basale due volte al giorno.</p>	
<p>Effetti favorevoli</p> <p><i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderati	E' stata osservata una riduzione	La ricerca sistematica della letteratura

	<p>significativa del rischio di ipoglicemie severe con l'utilizzo di analoghi lenti dell'insulina rispetto all'insulina umana NPH (OR 0.64, IC95% 0.50-0.82).</p>	<p>disponibile ha evidenziato come gli studi randomizzati controllati sull'argomento siano piuttosto datati, essendo ormai gli schemi terapeutici contenenti insulina umana NPH minimamente utilizzati in pratica clinica.</p> <p>Si sottolinea inoltre come solidi dati di letteratura abbiano dimostrato una significativa superiorità da parte degli analoghi lenti di nuova generazione (degludec e glargine U300) rispetto a quelli di vecchia generazione (detemir e glargine U100) nella riduzione del rischio ipoglicemico<sup>7-8</sup>.</p>
<p>Effetti sfavorevoli</p> <p><i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	<p>Riduzione statisticamente e clinicamente significativa del rischio di ipoglicemie severe con l'utilizzo di analoghi lenti dell'insulina rispetto all'insulina umana NPH (OR 0.64, IC95% 0.50-0.82).</p>	
<p>Grado di evidenza</p> <p><i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderato	Moderato per gli outcome critici	



	considerati	
<p>Valore</p> <p><i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Il raggiungimento di adeguati livelli di HbA1c, evitando il più possibile gli episodi ipoglicemici, è già indicato tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 1 dalle principali linee guida <sup>1-3</sup> .	
<p>Bilancio degli effetti</p> <p><i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	Riduzione significativa del rischio di ipoglicemie	
<p>Risorse necessarie</p> <p><i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Risparmio moderato	La ricerca di letteratura specifica sulle evidenze economiche ha prodotto un solo risultato <sup>9</sup> . Sono stati ricercati sistematicamente gli studi di costo-efficacia pubblicati sugli analoghi lenti dell'insulina per il trattamento di pazienti con diabete mellito di tipo 1. L'insulina umana NPH rappresentava il	

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<p>trattamento di confronto. La ricerca è stata effettuata consultando i principali database e i rapporti delle agenzie di valutazione delle tecnologie sanitarie.</p> <p>Lo studio si basava sulle caratteristiche dei pazienti e sull'effetto dei trattamenti a due anni considerando il confronto insulina detemir vs. insulina NPH. Esso ha concluso che le prove attuali indicano che gli analoghi lenti dell'insulina sono costo-efficaci per il trattamento del diabete mellito di tipo 1.</p>	
<p>Grado di evidenza sulle risorse necessarie</p> <p><i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderato	Le prove attuali indicano che gli analoghi lenti dell'insulina in un contesto di terapia basal bolus sono costo-efficaci per il trattamento del diabete mellito di tipo 1.	
<p>Costo-efficacia</p> <p><i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	Le prove attuali indicano che gli analoghi lenti dell'insulina in un contesto di terapia basal bolus sono costo-efficaci per il trattamento del	

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	diabete mellito di tipo 1.	
<p>Equità</p> <p><i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente aumentata	Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti.	
<p>Accettabilità</p> <p><i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili	
<p>Fattibilità</p> <p><i>L'intervento è fattibile?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	Non sono necessarie risorse aggiuntive rispetto a quelle dalla pratica clinica routinaria.	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No <input type="checkbox"/>	Probab. No <input type="checkbox"/>	Probab. Si <input type="checkbox"/>	Si <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti favorevoli	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Grandi <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti sfavorevoli	Grandi <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Grado di evidenza	Molto bassa <input type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input checked="" type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>			Nessuno studio <input type="checkbox"/>
Valore	Molto rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. non rilevante <input type="checkbox"/>	Non rilevante <input checked="" type="checkbox"/>			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	A favore <input checked="" type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Risorse necessarie	Elevate <input type="checkbox"/>	Moderate <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Moderato risparmio <input type="checkbox"/>	Ampio risparmio <input checked="" type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Evidenza su risorse	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	A favore <input checked="" type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Equità	Ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. nessun impatto <input type="checkbox"/>	Probab. aumentata <input checked="" type="checkbox"/>	Aumentata <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Accettabilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Fattibilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input type="checkbox"/>	Si <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE

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

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 che utilizzano schemi insulinici basal-bolus si raccomanda di utilizzare come insulina basale un analogo lento dell'insulina rispetto a insulina umana NPH.

### Motivazione della raccomandazione

Diversi trials clinici randomizzati hanno evidenziato vantaggi sul rischio di ipoglicemia quando i soggetti partecipanti utilizzavano schemi insulinici basal bolus comprensivi di analoghi lenti dell'insulina rispetto a schemi insulinici contenenti insulina NPH. L'utilizzo di analoghi lenti dell'insulina è risultato essere costo-efficace.

### Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Dove c'era eterogeneità tra gli studi nelle metanalisi eseguite per gli outcome critici (in questo caso solo l'ipoglicemia) si è convenuto che questa sarebbe stato esplorata usando i sottogruppi predefiniti nel protocollo.

HbA1c al basale: non è stato possibile esplorarla perchè i livelli di HbA1c erano simili nella maggior parte degli studi (tra 7.5% e 8.5%) e in nessuno studio era inferiore a 7.0%.

Dose o regime insulinico: per quanto riguarda la dose non vi era eterogeneità in quanto tutti gli studi hanno utilizzato uno stretto protocollo di titolazione dell'insulina. Per quanto riguarda il regime insulinico, alcuni studi hanno utilizzato schemi insulinici comprendenti le stesse insuline ma con numero diverso di somministrazione al dì (detemir una o due volte al dì; NPH per lo più due volte al dì). Nel confronto detemir versus NPH il regime insulinico aumentava l'eterogeneità tra gli studi. Nel confronto glargine versus NPH il regime insulinico spiegava l'eterogeneità tra gli studi.

Età dei partecipanti: l'età media dei partecipanti nei trials inclusi nella meta-analisi era molto simile (35-45 anni), ciò non spiegherebbe alcuna eterogeneità tra gli studi.

Ipoglicemia al basale: non riportata nella maggior parte degli studi.

Peso al basale: non è stato possibile esplorare tale dato poichè si evidenziava eterogeneità di rilevazione. In alcuni studi era presente, infatti, solo il peso espresso in Kg e in altri studi era presente, invece il BMI.

#### Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'utilizzo di analoghi lenti dell'insulina e, di contro, degli svantaggi associati all'uso di insulina NPH. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

Per i soggetti con controllo della glicemia non ottimale e caratterizzato da ampie oscillazioni glicemiche occorre verificare:

- tecnica di iniezione
- siti di iniezione
- capacità di autocontrollo
- conoscenze e capacità di autogestione
- natura dello stile di vita
- difficoltà psicologiche e psicosociali
- possibili cause organiche come la gastroparesi.

Occorre fornire linee guida e protocolli chiari a tutti gli adulti con diabete di tipo 1 per aiutarli a regolare adeguatamente le dosi di insulina durante i periodi di malattia.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione della linea guida possono essere condotti valutando la proporzione di soggetti trattati con analoghi lenti dell'insulina sul totale dei soggetti in terapia insulinica basale. Tale monitoraggio può essere fatto mediante la consultazione di database già esistenti<sup>5-6</sup>.

Priorità di ricerca

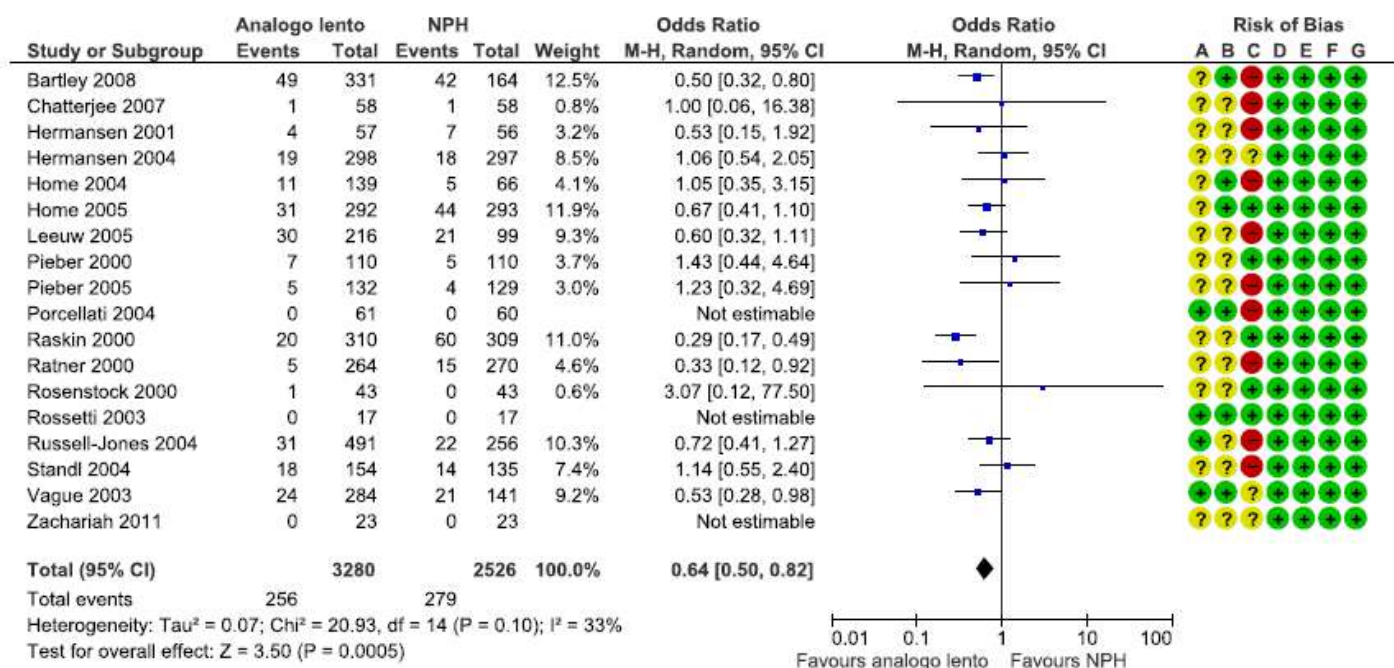
Nessuna.



## EVIDENZE A SUPPORTO

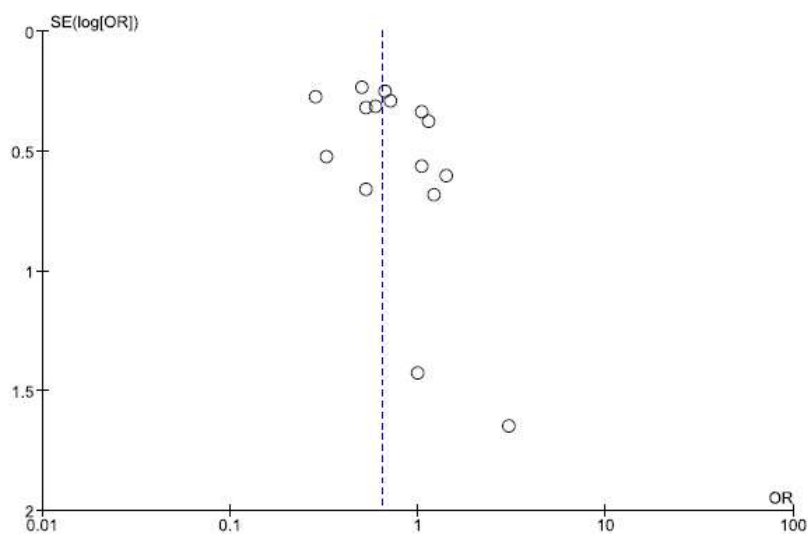
Per i metodi con la quale è stata effettuata la ricerca delle evidenze per redigere la presente raccomandazione si rimanda alla Appendice.

Figura 1 - Effetti dell'utilizzo di analoghi lenti dell'insulina rispetto a insulina NPH sugli eventi ipoglicemici.



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)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	analogo lento dell'insulina	insulina umana NPH	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Ipglicemie severe

18	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	256/3280 (7.8%)	279/2526 (11.0%)	OR 0.64 (0.50 to 0.82)	37 fewer per 1,000 (from 52 fewer to 18 fewer)	 MODERATE	CRITICAL
----	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	-----------------	------------------	------------------------	--	---	----------

a. la randomizzazione e l'allocazione non sono adeguatamente descritte o riportate in alcuni studi

EVIDENZE ECONOMICHE

Autori	Titolo	Obiettivo dichiarato	Prospettiva dell'analisi	Valuta	Orizzonte temporale	Tasso di sconto	Fonti dati efficacia e sicurezza	Fonti dati economici	Costo incrementale: calcolato come il costo medio associato a una strategia meno il costo medio della strategia di confronto	Effetto incrementale (QALY): calcolato come la media di QALY associati a una strategia meno la media QALY della strategia di confronto	Cost effectiveness (€/£/\$ per QALY guadagnato); rapporto incrementale e di costo-efficacia (ICER), calcolato come il costo incrementale e diviso gli effetti incrementali	Conclusioni salienti (degli autori)
--------	--------	----------------------	--------------------------	--------	---------------------	-----------------	----------------------------------	----------------------	--	--	--	-------------------------------------

La terapia del diabete mellito di tipo 1

Dawoud 2017	Basal Insulin Regimens for Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: A Cost-Utility Analysis	To assess the cost-effectiveness of basal insulin regimens for adults with type 1 diabetes mellitus in England.	The UK National Health Service and personal and social services perspective	GBP 2013	lifetime	3,5%	Le stime di efficacia comparativa sono basate su una revisione sistematica di trial clinici e su una network metanalisi bayesiana.	Le impostazioni predefinite del IMS CORE Diabetes Model (CDM) sono state aggiornate per riflettere i costi correnti del Regno Unito e la pratica clinica, ove appropriato. Tutti i costi da fonti pubblicate prima del 2013 sono stati inflazionati al 2013 utilizzando l'hospital and community health services index 2012/2013.	- iNPH (once daily) [iNPH (od)]: NA (comparator) - iNPH (twice daily) [iNPH (bid)]: £ 617 pro capite/lifetime - iGlarg 100 IU (once daily) [iGlarg (od)]: £ 961 pro capite/lifetime - iDet (once daily) [iDet (od)]: £ 959 pro capite/lifetime - iDet (twice daily) [iDet (bid)]: £ 1.255 pro capite/lifetime - iNPH (four times daily) [iNPH (qid)]: £ 2.970 pro capite/lifetime - iDegl (once daily) [iDegl (od)]: £ 3.840 pro capite/lifetime	- iNPH (once daily) [iNPH (od)]: NA (comparator) - iNPH (twice daily) [iNPH (bid)]: 0,03 - iGlarg 100 IU (once daily) [iGlarg (od)]: 0,11 - iDet (once daily) [iDet (od)]: 0,09 - iDet (twice daily) [iDet (bid)]: 0,16 - iNPH (four times daily) [iNPH (qid)]: - 0,23 - iDegl (once daily) [iDegl (od)]: 0,05	- iNPH (once daily) [iNPH (od)]: NA (comparator) - iNPH (twice daily) [iNPH (bid)]: 0,03 - iGlarg 100 IU (once daily) [iGlarg (od)]: 0,11 - iDet (once daily) [iDet (od)]: 0,09 - iDet (twice daily) [iDet (bid)]: £ 7.844/QALY - iNPH (four times daily) [iNPH (qid)]: 0,16 - iDegl (once daily) [iDegl (od)]: 0,05	<i>iDet (bid) is the most cost-effective regimen, providing the highest QALY gain and NMB. iGlarg (od) and iDet (od) are possible options for those for whom the iDet (bid) regimen is not acceptable or does not achieve required glycemic control.</i>
-------------	--	---	---	----------	----------	------	--	---	--	--	--	--

La terapia del diabete mellito di tipo 1

Evans 2015	Insulin degludec early clinical experience: does the promise from the clinical trials translate into clinical practice—a case-based evaluation	<i>Using insulin degludec as an example, we present an interim analysis describing how the decision to prescribe insulin degludec to patients experiencing treatment-limiting problems on their previous basal insulin was supported by initial clinical and economic outcomes at a single centre in the UK.</i>	non descritta	GBP 2013	lifetime	3,5%	I dati di efficacia sono stati reperiti consultando le cartelle cliniche dei pazienti inclusi nello studio retrospettivo	IMS CORE Diabetes Model (CDM)	Costo pro capite/anno insulina (media e deviazione standard): - IGlar/IDet profile: £ 821,6 (£ 192,8) - IDeg profile: £ 1148,9 (£ 366,3)	CDM lifetime analysis IDeg vs IGlar/IDet IDeg was dominant (cost savings with additional health benefit) Predicted cost per QALY = £ 10.754	<i>Initial health economic evaluation suggested that the decision to prescribe IDeg in this phenotypic group of T1D patients represented good value for money.</i>
------------	--	--	---------------	----------	----------	------	--	-------------------------------	--	--	--

La terapia del diabete mellito di tipo 1

Evans 2015	Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine in a basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes mellitus in the UK	<i>The aim of this study was to evaluate the cost-effectiveness of insulin degludec (IDeg) vs insulin glargine (IGlar) as part of a basal-bolus treatment regimen in adults with T1DM, using a short-term economic model.</i>	UK National Health Service	GBP 2013	12 mesi	Poiché l'orizzonte temporale era di 12 mesi non è stato applicato o nessun tasso di sconto	clinical trial data	I costi di insulina, aghi, SMBG test strips e lancette sono basati sui prezzi pubblicati nel Monthly Index of Medical Specialties (MIMS), novembre 2013. I costi degli eventi ipoglicemici severi e non severi sono stati stimati dagli autori sulla base delle tariffe applicate in UK negli anni 2011-2013.	Costo incrementale (IDeg-IGlar): + £ 138,44 pro capite/anno	Incremental QALYs (IDeg-IGlar): 0,0082	ICER (costo/QALY): £ 16.894,70	<i>For patients with T1DM who are treated with a basal-bolus insulin regimen, IDeg is a cost-effective treatment option compared with IGlar. IDeg may be particularly cost-effective for sub-groups of patients, such as those suffering from recurrent nocturnal hypoglycemia and those with impaired awareness of hypoglycemia.</i>
------------	--	---	----------------------------	----------	---------	--	---------------------	--	---	--	--------------------------------	---

La terapia del diabete mellito di tipo 1

Evans 2017	Cost-effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus	<i>To estimate the cost-effectiveness of insulin degludec (IDeg) versus insulin glargine U100 (IGlar U100) and new-to-market basal insulin analogues in patients with diabetes in order to aid decision-making in a complex basal insulin market.</i>	UK National Health Service	GBP 2015	12 mesi	Poiché l'orizzonte temporale era di 12 mesi non è stato applicato o nessun tasso di sconto	IDeg clinical trial programme	I costi dell'insulina e degli aghi sono basati sui prezzi pubblicati nel Monthly Index of Medical Specialties (MIMS), ottobre 2016. I costi degli eventi ipoglicemici severi e non severi sono stati stimati dalla letteratura.	Costo incrementale (IDeg-IGlar U100): - £ 41,23 pro capite/anno	Incremental QALYs (IDeg-IGlar U100): 0,0044	ICER (costo/QALY): IDeg dominante rispetto a IGlar U100	<i>IDeg is a cost-effective alternative to IGlar U100 for patients with diabetes in the UK, and it also likely to be cost-effective versus two new-to-market basal insulin analogues.</i>
Evans 2018	Cost-Effectiveness of Insulin Degludec vs. Insulin Glargine U100 in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in a UK Setting	<i>Here we report a cost-effectiveness analysis (CEA) of a novel basal insulin analogue, insulin degludec (degludec), from a UK perspective. The analysis is based on data from two unique, randomised, two-period crossover trials (SWITCH 1 in T1DM and</i>	UK National Health Service	GBP 2018	12 mesi	Poiché l'orizzonte temporale era di 12 mesi non è stato applicato o nessun tasso di sconto	dati clinici provenienti dai trial SWITCH 1 e SWITCH 2	I costi dell'insulina e degli aghi sono basati sui prezzi pubblicati nel Monthly Index of Medical Specialties (MIMS), aprile 2018. I costi degli eventi ipoglicemici severi e non severi sono stati stimati dalla letteratura.	Costo incrementale (IDeg-IGlar U100): + £ 23 pro capite/anno	Incremental QALYs (IDeg-IGlar U100): 0,0232	ICER (costo/QALY): £ 984	<i>The within-trial analysis has the added value of being able to include doses and event rates directly from the trials. This short-term economic analysis estimated that IDeg would be cost-effective relative to IGlar U100 in</i>



La terapia del diabete mellito di tipo 1

		SWITCH 2 in T2DM).										both type 1 and type 2 diabetes mellitus in the UK.
Haldrup 2020	Cost-effectiveness of switching to insulin degludec from other basal insulins in real-world clinical practice in Italy	<i>The aim of this study was to evaluate the cost-effectiveness of switching to insulin degludec (degludec) vs continuing previous basal insulin, in Italian patients with type 1 (T1D) or type 2 (T2D) diabetes, using a long-term economic model.</i>	healthcare payer perspective	EUR 2017	lifetime	3%	I dati clinici sono basati su uno studio europeo, multicentrico, retrospettivo, osservazionale, basato sulla revisione delle cartelle cliniche	I costi delle insuline erano basati sui prezzi di listino ufficiali italiani. I costi dell'uso delle risorse, inclusi gli aghi e i test di misurazione automatica della glicemia (SMBG), sono stati presi dalla letteratura.	Degludec – altre insuline basali: € –6.310 pro capite/lifetime	Degludec – altre insuline basali: 0,781	Degludec – altre insuline basali: Degludec dominante rispetto alle precedenti insuline basali	<i>Under routine care, switching to degludec is dominant, compared with continuing previous basal insulin, in Italian patients with T1D or T2D.</i>

La terapia del diabete mellito di tipo 1

Karamat 2018	Clinical and Cost Implications of Insulin Degludec in Patients with Type 1 Diabetes and Problematic Hypoglycemia: A Quality Improvement Project	<i>To assess the real-life clinical benefits and cost implications of switching from another basal insulin to insulin degludec (degludec) in patients with type 1 diabetes (T1D) on basal-bolus regimens with recurrent hypoglycemia and/or hypoglycemia unawareness.</i>	non descritta	GBP 2016	non descritto	non descritto	I dati dei registri ospedalieri e del West Midlands Ambulance Service sono stati utilizzati per stimare la variazione del numero di eventi ipoglicemici gravi verificatisi nel periodo di 6 mesi prima e dopo il passaggio a degludec.	I costi degli eventi ipoglicemici e dell'insulina basale sono stati ricavati dai prezzi di listino del Regno Unito [in sterline (GBP), in base ai costi e ai valori del 2016].	Degludec – glargine U100: € – £ 91,75 pro capite/anno	non descritto	non descritto	<i>In patients with T1D, switching to degludec was associated with an improvement in HbA1c and reductions in basal insulin dose, severe hypoglycemia, and DKA. When used in appropriate patients, degludec could lead to significant cost savings.</i>
--------------	---	---	---------------	----------	---------------	---------------	--	--	---	---------------	---------------	--

La terapia del diabete mellito di tipo 1

Lalic 2018	Cost-Effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U100 in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in Serbia	<i>This study investigates the cost-effectiveness of insulin degludec versus insulin glargine U100 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in Serbia.</i>	healthcare payer perspective, the Serbian Health Insurance Fund (RFZO)	RSD 2016	12 mesi	Poiché l'orizzonte temporale era di 12 mesi non è stato applicato o nessun tasso di sconto	trial clinici	I costi di insulina, aghi e test SMBG erano basati sui prezzi ufficiali RFZO al novembre 2017. Per i costi delle complicanze del diabete (ricovero ospedaliero e ambulanza) e per i SMBG vengono citati il "HNF Rulebook" (senza referenza) e il sito <a href="http://www.vma.mod.gov.rs/cenovnik-vma.pdf">http://www.vma.mod.gov.rs/cenovnik-vma.pdf</a> .	Costo degludec - glargine U100: 11.990,32 RSD (valuta serba) pro capite/anno, corrispondente a 228,38 € (Italia, 2020).	0,0287	417.586 RSD/QALY (corrispondenti a 7.954 €/QALY, Italia 2020)	<i>Degludec is a cost-effective alternative to glargine U100 for patients with T1DM and T2DM in Serbia. Degludec may particularly benefit those suffering from hypoglycemia or where the patient would benefit from the option of flexible dosing.</i>
---------------	--	--	--	----------	---------	--	---------------	---	---	--------	---	--

La terapia del diabete mellito di tipo 1

Landstedt-Hallin 2017	Cost-effectiveness of switching to insulin degludec from other basal insulins: Evidence from Swedish real-world data	<i>Health economic analysis from a health care and societal point of view was conducted to assess cost-effectiveness of insulin degludec (IDeg) after switching from other basal insulins in people with type 1 diabetes.</i>	Prospettiva del settore sanitario (costi diretti) e prospettiva sociale (costi indiretti)	SEK 2013	lifetime	3%	Dati provenienti dallo studio osservazionale prospettico condotto su 476 pazienti consecutivi e dati di letteratura	IMS CORE Diabetes Model (CDM)	- costi diretti: degludec - altre insuline basali: SEK -22.757 pro capite/lifetime (corrispondenti a 1.966 €, Italia 2020) - costi indiretti: degludec - altre insuline basali: SEK -16.395 pro capite/lifetime (corrispondenti a 1.417 €, Italia 2020)	insulina degludec - altre insuline basali: +0,54	insulina degludec dominante rispetto alle altre insuline basali (sia per i costi diretti che indiretti)	<i>Based on this prospective, real-world, follow-up and using the CDM, it was estimated that switching to IDeg from other basal insulin translated into QALY gains including improved life-expectancy and health-related quality-of-life, as well as dominant ICER, meaning cost-savings for the healthcare system. However, the study is limited by its observational design. Extrapolation into the future is only estimated since the</i>
-----------------------	--	---	---	----------	----------	----	---	-------------------------------	--	--	---	--

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

												<i>actual treatment effect cannot be projected with certainty.</i>
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

La terapia del diabete mellito di tipo 1

Lee 2020	Cost-effectiveness of long-acting insulin analogues versus intermediate/long-acting human insulin for type 1 diabetes: a population-based cohort following over 10 years	<i>This study assessed the cost-effectiveness of long-acting insulin analogues (LAIAs) versus intermediate/long-acting human insulin (LAHI) for patients with type 1 diabetes (T1D) in real-world clinical practice.</i>	third-party payer and healthcare sector perspectives	GBP 2013	10 anni (2004–2013)	non descritto	claims data of a nationwide diabetes cohort (Longitudinal Cohort of Diabetes Patients)	claims files in Taiwan's National Health Insurance Research Database (NHIRD)	From third-party payer perspective: LAIA-ILAH: -99 £ pro capite/annoFrom healthcare sector perspective: LAIA-ILAH: -102 £ pro capite/annoL'analisi di costo-efficacia ha mostrato che l'utilizzo di LAIAs vs ILAH ha comportato un risparmio in termini di eventi evitabili: ipoglicemia che richiede l'intervento medico: rispetto a ILAH, 12 pazienti dovrebbero essere trattati con LAIA per 5,84 anni per prevenire un caso di ipoglicemia che richiede l'intervento medico, che consentirebbe di risparmiare rispettivamente 6.924 GBP	non descritto	non descritto	<i>This real-world evidence reveals that compared with ILAH, the greater pharmaceutical costs associated with LAIAs for patients with T1D could be substantially offset by savings from averted hypoglycemia or diabetes-related complications.</i>
-------------	--	--	--	-------------	------------------------	---------------	--	--	---	---------------	---------------	---







La terapia del diabete mellito di tipo 1

Mezquita-Raya 2017	COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF INSULIN DEGLUDEC COMPARED WITH INSULIN GLARGINE U100 FOR THE MANAGEMENT OF TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS – FROM THE SPANISH NATIONAL HEALTH SYSTEM PERSPECTIVE	<i>The objective of this study was to assess the cost-effectiveness of insulin degludec versus insulin glargine, from the Spanish NHS in three groups of patients.</i>	Servizio Sanitario Nazionale spagnolo	EUR 2016	12 mesi	Poiché l'orizzonte temporale era di 12 mesi non è stato applicato o nessun tasso di sconto	trial clinici	Costo insulina: Spanish Medication Database; Costo aghi, SMBG test strips e lancette stabiliti dal Ministero della Salute, servizi sociali ed equità spagnolo; Costo di eventi ipoglicemici: basato su uno studio osservazionale.	IDeg - IGlar: 1,11 € pro capite/anno	IDeg - IGlar: 0,0211	IDeg - IGlar: 52,70 €/QALY	<i>This analysis demonstrates that degludec is a cost-effective option in the Spanish NHS, when used in patients currently treated with long-acting insulin.</i>
Morales 2015	Cost-Effectiveness Analysis of Insulin Detemir Compared to Neutral Protamine Hagedorn (NPH) in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in Spain	<i>To estimate the short-term (1-year) cost effectiveness of insulin detemir (IDet) versus neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients initiating insulin treatment with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and type 2 diabetes</i>	Servizio Sanitario Nazionale spagnolo	EUR 2014	12 mesi	IDet: 7,5%	Tassi di ipoglicemia: studi osservazionali; Ipoglicemia, rapporti IDet/NPH: metanalisi	Costi dei farmaci e di gestione della ipoglicemia non severa: costi di rimporso del Servizio sanitario spagnolo	IDet - NPH: range € 145–192 pro capite/anno (in base a tre tassi di ipoglicemia non severa: 29%, 35,5%, 88%)	IDet - NPH: range 0,025–0,076 QALYs	IDet - NPH: range €1.910/QALY and €7.682/QALY	<i>IDet was a cost-effective alternative to NPH insulin in the first year of treatment of patients with T1DM and patients with T2DM in Spain, with ICERs under the threshold value commonly accepted in Spain</i>

La terapia del diabete mellito di tipo 1

		<i>mellitus (T2DM) in Spain.</i>										(€30,000/QALY).
Pederse n-Bjergaard 2016	Short-term cost-effectiveness of insulin detemir and insulin aspart in people with type 1 diabetes who are prone to recurrent severe hypoglycemia	<i>Based on the data of the HypoAna trial (ClinicalTrials.gov NCT00346996), a short-term cost-effectiveness analysis was conducted comparing an all insulin analogue regimen with an all human insulin regimen in people with type 1 diabetes who are prone to recurrent severe hypoglycemia.</i>	non descritta	DKK 2015 (GBP 2015)	12 mesi	non descritto	trial clinico (HypoAna study)	Costi dei farmaci: Danish Health and Medicine Agency; Visite mediche: Statens Serum Institut (SSI) e DSI Institut for Sundhedsvæsen; Aghi e lancette: Nomeco's price list.	Analogo dell'insulina - insulina umana: +1.860 DKK (180 GBP) pro capite/anno	Analogo dell'insulina - insulina umana: +0,0672	Analogo dell'insulina - insulina umana: 27.685 DKK (2.674 GBP) per QALY	<i>The analysis shows that treating people with type 1 diabetes who are prone to recurrent severe hypoglycemia with an insulin analogue regimen is cost-effective compared with a human insulin regimen.</i>

La terapia del diabete mellito di tipo 1

Pollock 2017	A short-term cost-utility analysis of insulin degludec versus insulin glargine in patients with type 1 or type 2 diabetes in Denmark	<i>The aim of the present study was to evaluate the cost-effectiveness of insulin degludec relative to insulin glargine in patients with: type 1 diabetes (T1D), type 2 diabetes receiving basal-only therapy (T2DBOT), and type 2 diabetes receiving basal-bolus therapy (T2DBB) in Denmark.</i>	Danish healthcare payer	DKK 2016	12 mesi	Poiché l'orizzonte temporale era di 12 mesi non è stato applicato o nessun tasso di sconto	Dati di letteratura (Östenson 2014 e Vora 2014)	Costi delle insuline: <a href="http://www.medicinpriser.dk">www.medicinpriser.dk</a> (June 20, 2016 to July 3, 2016); Costi degli aghi/SMBG tests: Nomedco - <a href="http://service.nomedco.dk/webdoc/mrkkat.pdf">http://service.nomedco.dk/webdoc/mrkkat.pdf</a> (May 3, 2016); Costi dell'assistenza per ipoglicemia severa: dati DRG e dati letteratura	insulin degludec - insulin glargine: -1.493 DKK pro capite/anno	insulin degludec - insulin glargine: +0,0036	insulin degludec dominante rispetto a insulin glargine	<i>Insulin degludec reduces incidence of hypoglycemia and improves quality of life in patients with diabetes. Over a one-year time horizon, insulin degludec resulted in cost savings relative to insulin glargine in T1D and T2DBOT cohorts, while being cost-effective in T2DBB.</i>
--------------	--	---	-------------------------	----------	---------	--	---	---	---	--	--	--

La terapia del diabete mellito di tipo 1

Pollock 2018	Evaluating the cost-effectiveness of insulin detemir versus neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes in the UK using a short-term modeling approach	<i>To estimate the short-term cost-effectiveness of insulin detemir (IDet) versus neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin based on the incidence of non-severe hypoglycemia and changes in body weight in subjects with type 1 diabetes (T1D) or type 2 diabetes (T2D) in the UK.</i>	UK health care payer	GBP 2016	12 mesi	Poiché l'orizzonte temporale era di 12 mesi non è stato applicato o nessun tasso di sconto	Dati di letteratura (Frier 2016 e CADTH 2018)	Costi dei farmaci: British National Formulary; Costi di aghi, SMBG test strips e lancette: NHS Business Services Authority; Costi di gestione di eventi ipoglicemici: dati di letteratura (Chubb 2015).	Idet-NPH: +60 £ pro capite/anno	Idet-NPH: +0,099	Idet-NPH: 610 £/QALY	<i>Short-term health economic evaluation showed IDet to be a cost-effective alternative to NPH insulin in the UK due to lower rates of non-severe hypoglycemia (T1D and T2D) and reduced weight gain (T2D only).</i>
--------------	--	--	----------------------	----------	---------	--	---	---	---------------------------------	------------------	----------------------	--

La terapia del diabete mellito di tipo 1

Russel 2019	Cost-effectiveness of insulin degludec versus insulin glargine U100 in adults with type 1 and type 2 diabetes mellitus in Bulgaria	<i>This analysis evaluates the cost-effectiveness of insulin degludec (degludec) versus biosimilar insulin glargine U100 (glargine U100) in patients with type 1 (T1DM) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Bulgaria.</i>	Bulgarian National Health Insurance Fund	BGN 2018	12 mesi	Poiché l'orizzonte temporale era di 12 mesi non è stato applicato o nessun tasso di sconto	dati di letteratura	Costi insulina: pharmacy selling price; Costi aghi e SMBG test: out-of-pocket; Costo eventi ipoglicemia: dati di letteratura (Lalic 2018).	Degludec - Glargine U100: +69,37 BGN pro capite/anno	Degludec - Glargine U100: +0,0154	Degludec - Glargine U100: 4.499 BGN/QALY	<i>Degludec is a cost-effective alternative to biosimilar glargine U100 for patients with T1DM and T2DM in Bulgaria. Degludec could be of particular benefit to those patients suffering recurrent hypoglycemia and those who require additional flexibility in the dosing of insulin.</i>
----------------	--	--	--	----------	---------	--	---------------------	--	--	-----------------------------------	--	--

### 1.3 INSULINA PRANDIALE

Pazienti con diabete di tipo 1, confronto tra analoghi rapidi dell'insulina e insulina umana regolare.

Quesito

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 in terapia insulinica intensiva è preferibile usare analoghi rapidi dell'insulina o insulina umana regolare?

Outcomes

*Critici:* Ipoglicemia (9)

HbA1c (8)

*Importanti:* Peso corporeo (6)

Qualità della vita (6)

Soddisfazione per il trattamento (6)

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 1
<i>Intervento</i>	Analogo rapido dell'insulina
<i>Confronto</i>	Insulina umana regolare
<i>Outcome critici</i>	Ipoglicemia, HbA1c
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	<p>Nel caso del diabete mellito di tipo 1, essendo la secrezione insulinica pressochè assente, occorre garantire una ottimale insulinizzazione nelle 24 ore. In particolare, l'azione dell'insulina che viene somministrata in occasione dei pasti è determinante nel coprire il fabbisogno insulinico nel periodo postprandiale.</p> <p>L'azione ipoglicemizzante deve comunque essere bilanciata, calcolando esattamente la dose insulinica necessaria, per il rischio di possibili episodi di ipoglicemia o di iperglicemia post-prandiali. Le caratteristiche ottimali di una formulazione di insulina prandiale dovrebbero quindi essere: rapidità di azione, efficacia al raggiungimento del picco di azione, durata d'azione non molto prolungata.</p> <p>Le insuline prandiali attualmente disponibili in Italia sono: umana regolare;</p>	

	analoghi rapidi dell'insulina (aspart, faster aspart, lispro, glulisina).	
Effetti favorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Grandi	<p><i>Ipoglicemie</i></p> <p>Riduzione significativa del rischio di ipoglicemie severe con l'utilizzo di analoghi rapidi dell'insulina rispetto all'insulina umana regolare (OR 0.77, IC95% 0.60- 0.98).</p> <p><i>Emoglobina glicata</i></p> <p>Riduzione significativa dei livelli di emoglobina glicata (MD -0.26, IC95% - 0.36, -0.16) con l'utilizzo di analoghi rapidi dell'insulina rispetto all'insulina umana regolare.</p>	<p>La ricerca sistematica della letteratura disponibile ha evidenziato come gli studi randomizzati controllati sull'argomento siano piuttosto datati, essendo ormai gli schemi terapeutici contenenti insulina umana regolare minimamente utilizzati in pratica clinica.</p> <p>Una metanalisi di RCTs<sup>10</sup> ha evidenziato come in trials in cui veniva utilizzato l'analogo rapido dell'insulina il vantaggio dell'utilizzo di microinfusori di insulina fosse più basso in termini di HbA1c rispetto ai trials in cui veniva utilizzata insulina umana regolare (MD - 0.29 [- 0.46; - 0.13] vs - 1.93 [- 1.84; - 0.42]% rispettivamente; p = 0.02).</p>
Effetti sfavorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevanti	Riduzione significativa del rischio di	



*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	ipoglicemie severe con l'utilizzo di analoghi rapidi dell'insulina rispetto all'insulina umana regolare (OR 0.77, IC95% 0.60-0.98).	
<p>Grado di evidenza</p> <p><i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderato	Moderato per gli outcome critici considerati	In tutti gli studi i dosaggi insulinici dei farmaci sia del gruppo di intervento che del gruppo di confronto erano titolati al fine del raggiungimento del target glicemico desiderato.
<p>Valore</p> <p><i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Il raggiungimento di adeguati livelli di HbA1c, evitando il più possibile gli episodi ipoglicemici, è già indicato tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 1 dalle principali linee guida <sup>1-3</sup> .	
<p>Bilancio degli effetti</p> <p><i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	Riduzione significativa degli eventi ipoglicemici.	

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	Riduzione dei livelli di emoglobina glicata.	
Risorse necessarie <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Risparmio ampio	L'utilizzo di analoghi rapidi dell'insulina si è dimostrato essere cost-effective rispetto all'insulina umana regolare con un guadagno di 4.427€/QALY <sup>11</sup> .	
Grado di evidenza sulle risorse necessarie <i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Alto	Le prove attuali indicano che gli analoghi rapidi dell'insulina in un contesto di terapia basal-bolus sono costo-efficaci per il trattamento del diabete mellito di tipo 1.	
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	Le prove attuali indicano che gli analoghi rapidi dell'insulina in un contesto di terapia basal-bolus sono costo-efficaci per il trattamento del diabete mellito di tipo 1.	
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente aumentata	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 sì	Non esistono evidenze disponibili	
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	Non sono necessarie risorse aggiuntive rispetto a quelle dalla pratica clinica routinaria.	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No <input type="checkbox"/>	Probab. No <input type="checkbox"/>	Probab. Si <input type="checkbox"/>	Si <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti favorevoli	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Grandi <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti sfavorevoli	Grandi <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Grado di evidenza	Molto bassa <input type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input checked="" type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>			Nessuno studio <input type="checkbox"/>
Valore	Molto rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. non rilevante <input type="checkbox"/>	Non rilevante <input checked="" type="checkbox"/>			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	A favore <input checked="" type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Risorse necessarie	Elevate <input type="checkbox"/>	Moderate <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Moderato risparmio <input type="checkbox"/>	Ampio risparmio <input checked="" type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Evidenza su risorse	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	A favore <input checked="" type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Equità	Ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. nessun impatto <input checked="" type="checkbox"/>	Probab. aumentata <input type="checkbox"/>	Aumentata <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Accettabilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Fattibilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input type="checkbox"/>	Si <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE

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

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 in terapia insulinica intensiva si raccomanda di usare come insulina prandiale un analogo rapido dell'insulina.

### Motivazione della raccomandazione

Diversi trials clinici randomizzati hanno evidenziato vantaggi sul rischio di ipoglicemia e sui livelli di emoglobina glicata quando i soggetti partecipanti utilizzavano schemi insulinici basal-bolus comprensivi di analoghi rapidi dell'insulina rispetto a schemi insulinici contenenti insulina NPH. L'utilizzo di analoghi rapidi dell'insulina è risultato essere costo-efficace.

### Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Non è stata riscontrata eterogeneità tra gli studi nelle metanalisi eseguite per gli outcome critici (in questo caso emoglobina glicata e ipoglicemia), pertanto non si sono esplorati i sottogruppi predefiniti nel protocollo.

### Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'utilizzo di analoghi rapidi dell'insulina e, di contro, degli svantaggi associati all'uso di insulina umana regolare. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

Per i soggetti con controllo della glicemia non ottimale e caratterizzato da ampie oscillazioni glicemiche occorre verificare:

- tecnica di iniezione

- siti di iniezione
- capacità di autocontrollo
- conoscenze e capacità di autogestione
- natura dello stile di vita
- difficoltà psicologiche e psicosociali
- possibili cause organiche come la gastroparesi.

Occorre fornire linee guida e protocolli chiari a tutti gli adulti con diabete di tipo 1 per aiutarli a regolare adeguatamente le dosi di insulina durante i periodi di malattia.

#### Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione della linea guida possono essere condotti valutando la proporzione di soggetti trattati con analoghi rapidi dell'insulina sul totale dei soggetti insulino-trattati con terapia insulinica prandiale. Tale monitoraggio può essere fatto mediante la consultazione di database già esistenti<sup>5-6</sup>.

#### Priorità di ricerca

Nessuna.

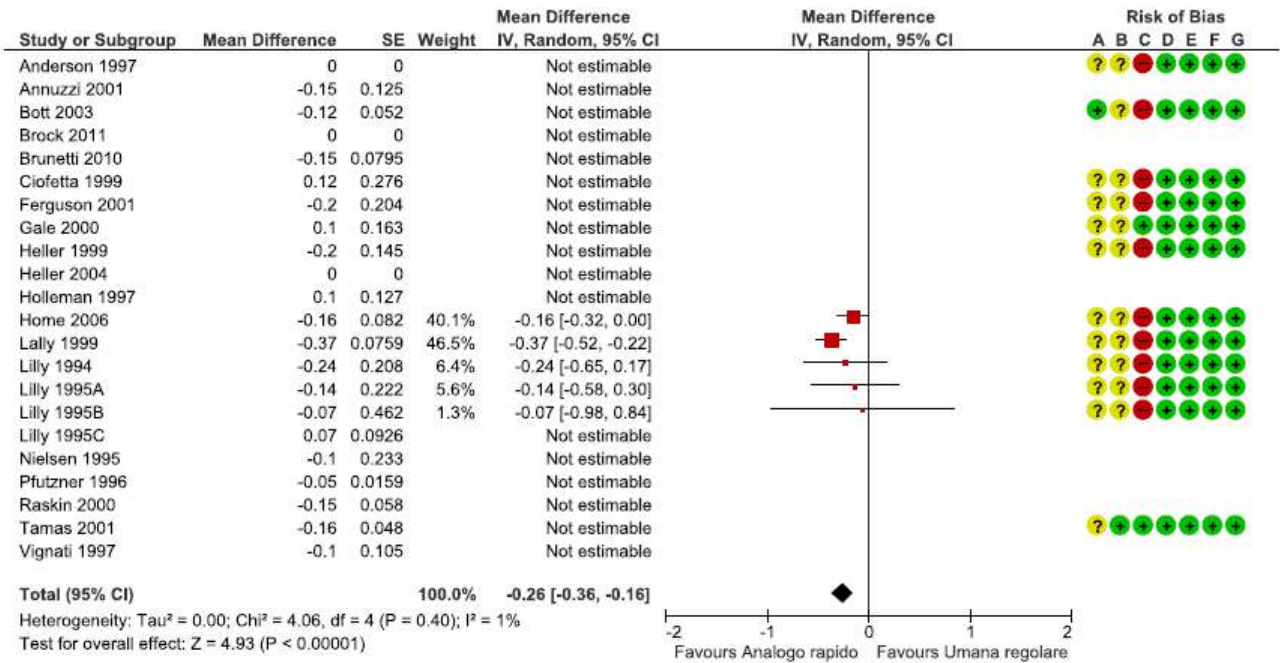
## EVIDENZE A SUPPORTO

Per i metodi con la quale è stata effettuata la ricerca delle evidenze per redigere la presente raccomandazione si rimanda alla Appendice.



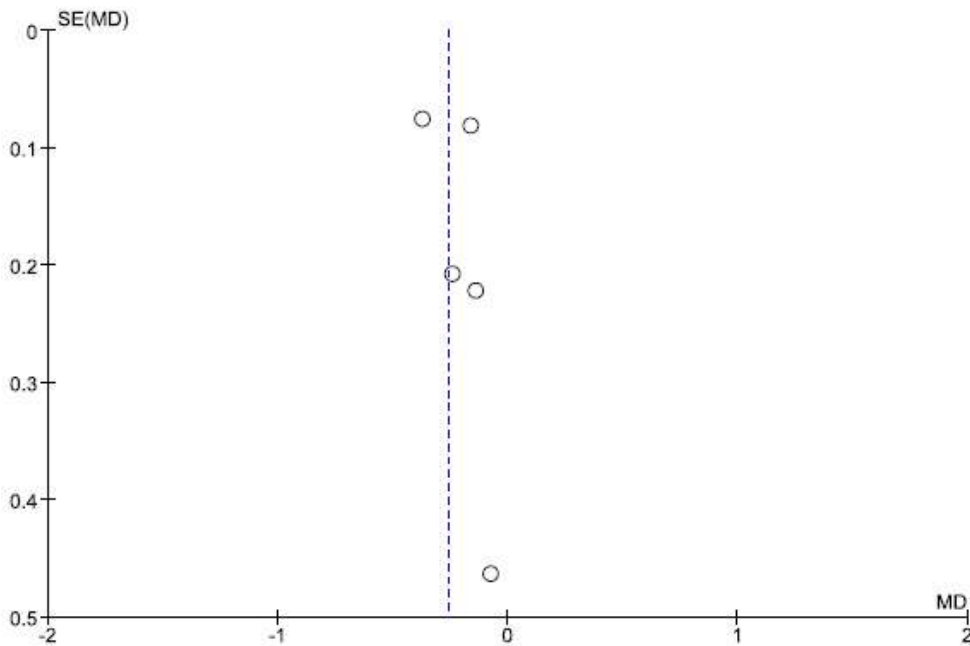
La terapia del diabete mellito di tipo 1

Figura 1 - Effetti dell'utilizzo di analoghi rapidi dell'insulina rispetto a insulina umana regolare sui livelli di emoglobina glicata.



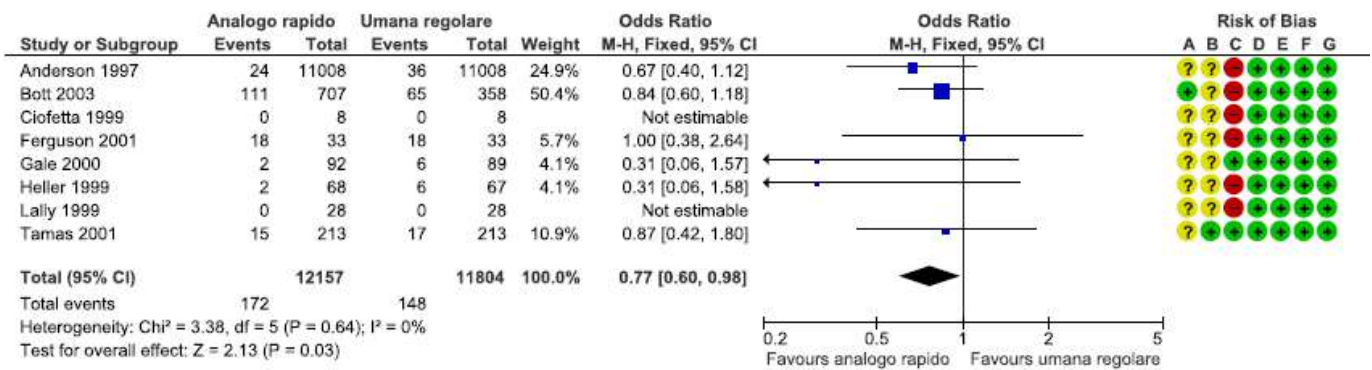
Risk of bias legend

- (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



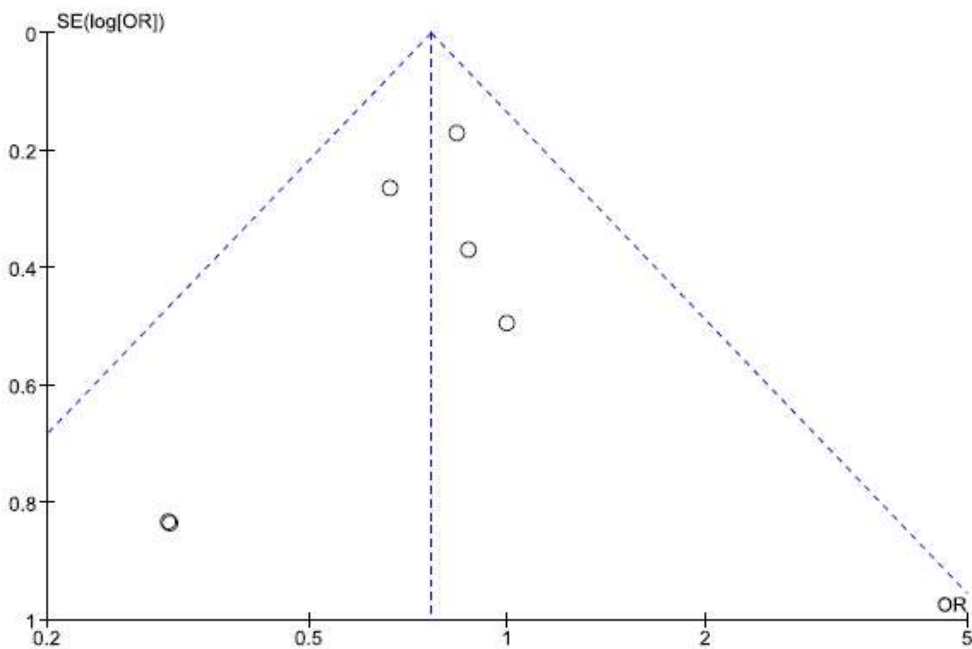
La terapia del diabete mellito di tipo 1

Figura 2 - Effetti dell'utilizzo di analoghi rapidi dell'insulina rispetto a insulina umana regolare sugli eventi ipoglicemici.



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



La terapia del diabete mellito di tipo 1

Grado di evidenza (GRADE)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	analoghi rapidi dell'insulina	insulina umana regolare	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

HbA1c

5	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	807	436	-	MD 0.26 lower (36 lower to 16 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--------------------------------------	------------------	----------

Ipoglicemia severa

8	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	172/12157 (1.4%)	148/11804 (1.3%)	OR 0.77 (0.60 to 0.98)	3 fewer per 1,000 (from 5 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	------------------	------------------	------------------------	---	------------------	----------

a. la randomizzazione e l'allocazione non sono adeguatamente descritte o riportate in alcuni studi

EVIDENZE ECONOMICHE

Autori	Titolo	Obiettivo dichiarato	Prospettiva dell'analisi	Valuta	Orizzonte temporale	Tasso di sconto	Fonti dati efficacia e sicurezza	Fonti dati economici	Costo incrementale: calcolato come il costo medio associato a una strategia meno il costo medio della strategia di confronto	Effetto incrementale (QALY): calcolato come la media di QALY associati a una strategia meno la media QALY della strategia di confronto	Cost effectiveness (€/£/\$ per QALY guadagnato): rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER), calcolato come il costo incrementale diviso gli effetti incrementali	Conclusioni salienti (degli autori)
Russell-Jones 2017	Projected long-term outcomes in patients with type 1 diabetes treated with fast-acting insulin aspart vs conventional insulin aspart in the UK setting	To assess the impact of faster aspart vs insulin aspart on long-term clinical outcomes and costs for patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) in the UK setting.	healthcare payer perspective	GBP 2015	lifetime (fino a 70 anni)	3,5%	Trial clinico ONSET 1 (Russell-Jones 2017)	Costi dei farmaci: trial clinico ONSET 1 (Russell-Jones 2017); Costi aghi, lancette e SMBG test strips: the Monthly Index of Medical Specialities; Costi complicanze diabete: dati di letteratura.	faster aspart - insulin aspart: - 1.715 £ pro capite/lifetime	faster aspart - insulin aspart: 0,13	faster aspart dominante rispetto a insulin aspart	Faster aspart was associated with improved clinical outcomes and cost savings vs insulin aspart for patients with T1DM in the UK setting.

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

Valentine 2018	Treating Type 1 Diabetes Mellitus with a Rapid-Acting Analog Insulin Regimen vs. Regular Human Insulin in Germany: A Long-Term Cost-Effectiveness Evaluation	<i>The aim of the present study was to evaluate the cost effectiveness of rapid-acting analog insulin relative to regular human insulin in adults with type 1 diabetes mellitus in Germany.</i>	German healthcare payer	EUR 2015	50 anni	3%	dati di letteratura	Costi insulina: Rote Liste Service GmbH. Die Rote Liste. 2018. <a href="http://online.rote-liste.de/">http://online.rote-liste.de/</a> ; Costi complicanze diabete: dati di letteratura relativi al contesto tedesco.	rapid-acting analog insulin - regular human insulin: +4.490 € pro capite/50 anni	rapid-acting analog insulin - regular human insulin: +1,01	rapid-acting analog insulin - regular human insulin: 4.427 €/QALY	<i>Rapid-acting analog insulin is associated with beneficial outcomes in patients with type 1 diabetes and is likely to be considered cost effective in the German setting vs. regular human insulin.</i>
----------------	--	---	-------------------------	----------	---------	----	---------------------	---	--	--	---	---

#### 1.4 AGHI PER INSULINA

Pazienti con diabete di tipo 1, confronto tra aghi per insulina corti o lunghi

Quesito

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 che utilizzano schemi insulinici basal bolus è preferibile usare un ago per insulina corto o lungo?

Outcomes

*Critici:*

Ipoglicemia (7)

Lipodistrofie (7)

Dolore (7)

*Importanti:* nessuno

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 1
<i>Intervento</i>	Ago per insulina corto
<i>Confronto</i>	Ago per insulina lungo
<i>Outcome critici</i>	Ipoglicemia, lipodistrofie, dolore
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	<p>I soggetti con diabete di tipo 1 che non utilizzano un microinfusore di insulina necessitano di autosomministrarsi l'insulina più volte al giorno tramite iniezioni sottocutanee. Tali iniezioni vengono effettuate con penne di insulina pre-riempite cui viene agganciato un ago monouso. E' importante non somministrare l'insulina molto in profondità, a livello intramuscolare, per il rischio di aumentata variabilità di assorbimento che può determinare importanti squilibri glicemici ed ipoglicemia. Allo stesso modo andrebbero evitate le aree di lipoiptrofia, dovute ad un accumulo di tessuto adiposo causato da un uso eccessivo di un singolo sito. Sono attualmente disponibili diverse tipologie di aghi per insulina che si distinguono per lunghezza e diametro (gauge). La scelta dell'ago rimane comunque personalizzabile per il singolo paziente.</p>	

	<p>Gli aghi più corti (<math>\leq 4</math> mm) sono probabilmente più attraenti per il paziente, ma l'influenza delle diverse lunghezze dell'ago sul controllo della glicemia a lungo e breve termine, sugli eventi ipoglicemici, su sanguinamento e lividi, eventuale perdita di insulina durante l'iniezione e percezione del dolore è incerta.</p>	
<p>Effetti favorevoli</p> <p><i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Vario	<p>Nessuna differenza tra aghi corti (<math>\leq 4</math> mm) e aghi lunghi (<math>&gt;4</math> mm) sulle ipoglicemie severe (OR 1.00 IC95% 0.44-2.28) nè sulle ipoglicemie sintomatiche (OR 0.79 IC95% 0.52-1.22).</p>	<p>La ricerca sistematica della letteratura disponibile ha evidenziato come gli studi randomizzati controllati che abbiano confrontato lunghezze di ago superiori ai 4 mm siano piuttosto datati. Le ricerche più recenti si sono focalizzate sul confronto tra aghi corti e con gauge più alto.</p>
<p>Effetti sfavorevoli</p> <p><i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	<p>Il dolore per l'iniezione, valutato con la scala VAS (Visual Analogue Scale), è risultato essere significativamente ridotto con gli aghi da 4 mm quando</p>	<p>Quando sono stati confrontati in un contesto di RCT con disegno crossover aghi di lunghezza pari a 4 mm e gauge 32G con aghi di lunghezza pari a 3.5 mm</p>



*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<p>confrontati con aghi da 5 mm (MD -11.9 SD 46.3 p=0.02) o da 8 mm (MD -23.3 SD 35.2 p&lt;0.001).</p> <p>Nessuno degli studi considerati riportava dati relativi a lipodistrofie, uno degli outcomes che erano stati definiti come critici.</p>	<p>e gauge 34G l'effetto sulla percezione del dolore era equivalente. Anche sull'outcome ipoglicemia non vi erano differenze tra i gruppi<sup>12</sup>.</p> <p>Una riduzione significativa della percezione del dolore misurato attraverso la scala VAS è stata evidenziata a favore degli aghi da 4 mm e gauge 32G nel confronto con aghi lunghi 4 mm e gauge 33G. Anche sull'outcome ipoglicemia non vi erano differenze tra i gruppi<sup>13</sup>.</p>
<p>Grado di evidenza</p> <p><i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderato	Moderato per gli outcome critici considerati	
<p>Valore</p> <p><i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	<p>Nessuna evidenza di incertezza. La necessità di evitare il verificarsi di episodi ipoglicemici, ridurre quanto più possibile il dolore in sede di somministrazione insulinica sottocutanea ed evitare che si creino aree di lipoatrofia sono già indicati tra gli</p>	

	obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 1 dalle principali linee guida <sup>1-3</sup> .	
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	Nessun effetto sulla riduzione del rischio di ipoglicemie ma riduzione del dolore in fase di iniezione.	
Risorse necessarie <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Risparmio moderato	Nelle valutazioni economiche disponibili rispetto all'ago più lungo, quello più corto ha ridotto l'HbA1C in media dello 0,11% e ha ridotto il rischio di eventi ipoglicemici del 17%. Un risparmio netto di \$ 27 per paziente basato su un ago più corto è derivato dalla diminuzione degli eventi avversi, mentre i costi degli aghi sono stati aumentati di \$ 9 durante il periodo di prova. Includendo la presenza di retinopatia nelle stime di costo-efficacia, l'ago più corto ha prodotto un risparmio netto di \$ 320 per paziente a causa della riduzione delle complicanze e la	

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<p>valutazione economica ha rivelato che l'ago più corto può far risparmiare totalmente \$ 338 per paziente rispetto a quello più lungo. Includendo l'assenza di retinopatia nelle stime di costo-efficacia, il risparmio netto è stato di \$ 129 per paziente a causa della riduzione delle complicanze e il risparmio totale è stato di \$ 147 per paziente<sup>14</sup>.</p>	
<p>Grado di evidenza sulle risorse necessarie</p> <p><i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderato	<p>Le prove attuali indicano che gli aghi corti per insulina in un contesto di terapia basal-bolus sono costo-efficaci per il trattamento del diabete mellito di tipo 1.</p>	
<p>Costo-efficacia</p> <p><i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	<p>Le prove attuali indicano che gli aghi corti per insulina in un contesto di terapia basal-bolus sono costo-efficaci per il trattamento del diabete mellito di tipo 1</p>	
<p>Equità</p> <p><i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i></p>		

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente aumentata	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 sì	Non esistono evidenze disponibili	
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	Non sono necessarie risorse aggiuntive rispetto a quelle dalla pratica clinica routinaria.	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No <input type="checkbox"/>	Probab. No <input type="checkbox"/>	Probab. Si <input type="checkbox"/>	Si <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti favorevoli	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Grandi <input type="checkbox"/>		Variabili <input checked="" type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti sfavorevoli	Grandi <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Grado di evidenza	Molto bassa <input type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input checked="" type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>			Nessuno studio <input type="checkbox"/>
Valore	Molto rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. rilevante <input checked="" type="checkbox"/>	Probab. non rilevante <input type="checkbox"/>	Non rilevante <input type="checkbox"/>			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input checked="" type="checkbox"/>	A favore <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Risorse necessarie	Elevate <input type="checkbox"/>	Moderate <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Moderato risparmio <input checked="" type="checkbox"/>	Ampio risparmio <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Evidenza su risorse	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	A favore <input checked="" type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Equità	Ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. nessun impatto <input checked="" type="checkbox"/>	Probab. aumentata <input type="checkbox"/>	Aumentata <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Accettabilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Fattibilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input type="checkbox"/>	Si <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE

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

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 in terapia multiniettiva si suggerisce di utilizzare un ago per insulina non più lungo di 4 mm.

### Motivazione della raccomandazione

Diversi trials clinici randomizzati hanno evidenziato vantaggi sulla sintomatologia dolorosa al momento della somministrazione insulinica quando i soggetti partecipanti utilizzavano aghi per insulina corti rispetto ad aghi più lunghi. Seppur non evidente un vantaggio in termini di significativa riduzione del rischio di ipoglicemie l'utilizzo di aghi per insulina corti è risultato essere costo-efficace.

### Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Non è stata riscontrata eterogeneità tra gli studi nelle metanalisi eseguite per gli esiti critici.

### Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'utilizzo di aghi per insulina corti. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

### Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione della linea guida possono essere condotti valutando la proporzione di soggetti utilizzanti aghi per insulina corti sul totale dei soggetti insulinotrattati. Tale monitoraggio può essere fatto mediante la consultazione di database farmaceutici dedicati.

Priorità di ricerca

Nessuna.

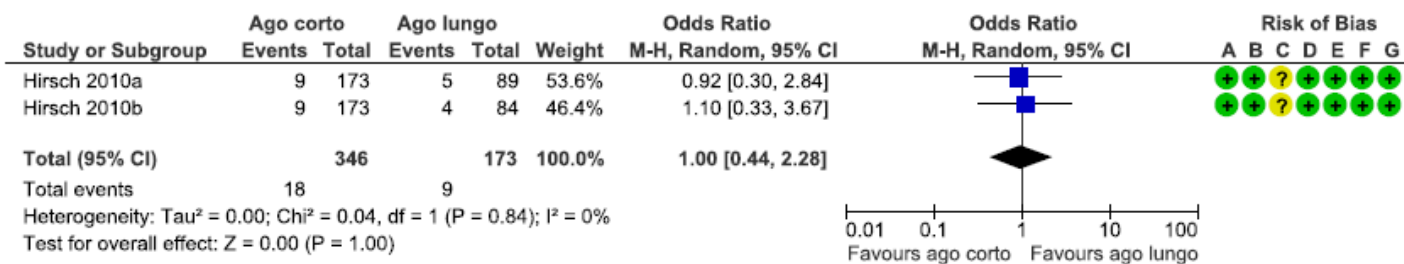


## EVIDENZE A SUPPORTO

Per i metodi con la quale è stata effettuata la ricerca delle evidenze per redigere la presente raccomandazione si rimanda alla Appendice.

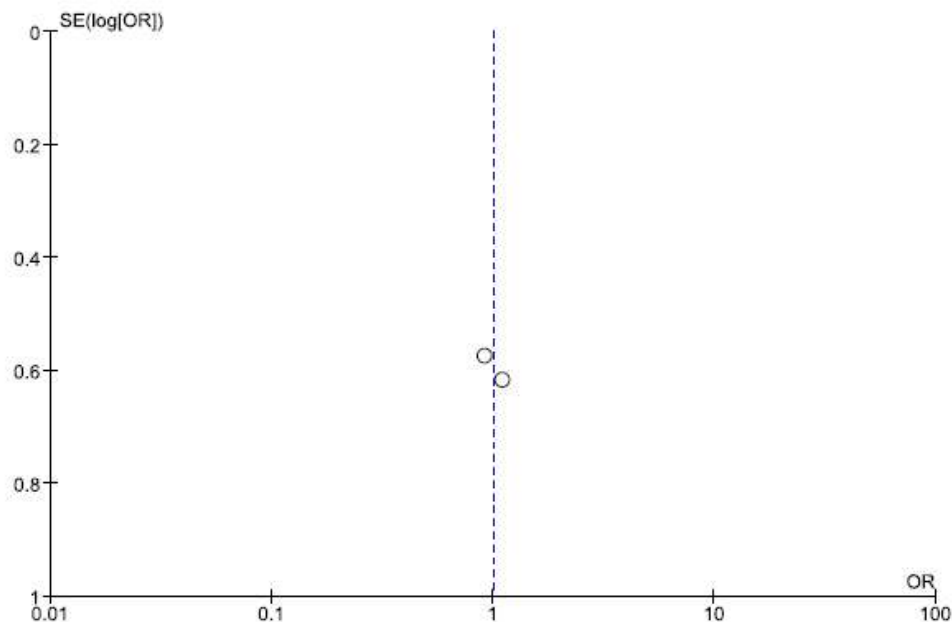
La terapia del diabete mellito di tipo 1

Figura 1 - Effetti dell'utilizzo di aghi per insulina corti rispetto ad aghi lunghi sul rischio di ipoglicemie severe.



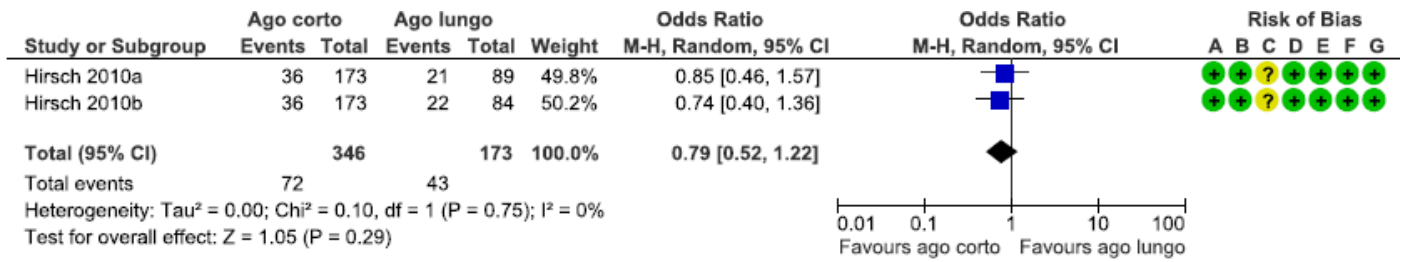
Risk of bias legend

- (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



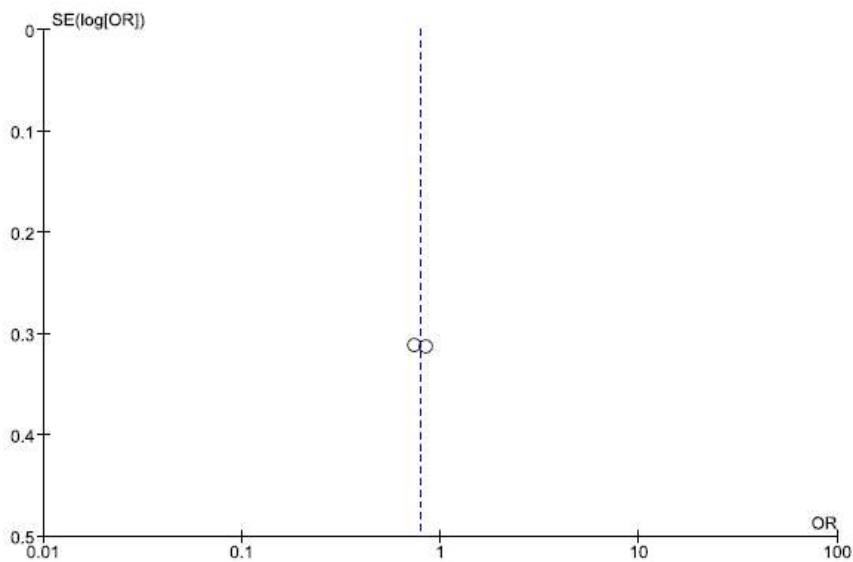
La terapia del diabete mellito di tipo 1

Figura 2 - Effetti dell'utilizzo di aghi per insulina corti rispetto ad aghi lunghi sul rischio di ipoglicemie sintomatiche.



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




La terapia del diabete mellito di tipo 1


Grado di evidenza (GRADE)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ago per insulina corto	ago per insulina lungo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		


Ipglicemie severe

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	18/346 (5.2%)	9/173 (5.2%)	OR 1.00 (0.44 to 2.28)	0 fewer per 1,000 (from 28 fewer to 59 more)	 MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	--------------	------------------------	--	--	----------

Ipglicemie sintomatiche

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	72/346 (20.8%)	43/173 (24.9%)	OR 0.79 (0.52 to 1.22)	41 fewer per 1,000 (from 102 fewer to 39 more)	 MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	------------------------	--	--	----------

Dolore

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	346	173	-	MD - 23.3 SD 35.2	 MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----	-----	---	-------------------	--	----------

a. Le casistiche arruolate nei trial sono esigue

## 1.5 MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE INSULINICA

Pazienti con diabete di tipo 1, confronto tra microinfusore di insulina e terapia insulinica multiiniettiva.

Quesito

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 è preferibile l'utilizzo di microinfusore di insulina o di terapia insulinica multiiniettiva?

Outcomes

*Critici:* Ipoglicemia (8)

HbA1c (7)

Variabilità glicemica(8)

Qualità della vita (8)

Soddisfazione per il trattamento (7)

*Importanti:* Peso corporeo (5)

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 1
<i>Intervento</i>	Microinfusore di insulina
<i>Confronto</i>	Terapia insulinica multiiniettiva
<i>Outcome critici</i>	Ipoglicemia, HbA1c, Variabilità glicemica, Qualità della vita, Soddisfazione per il trattamento
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	<p>L'infusione sottocutanea continua di insulina (CSII, Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) mediante microinfusori ha costituito un'alternativa alle iniezioni multiple giornaliere (MDI, Multiple Daily Insulin injection) nel caso del diabete di tipo 1 per diversi decenni. L'utilizzo di microinfusori di insulina, rispetto alla terapia MDI, ha il vantaggio di una più accurata regolazione dell'insulina basale, inclusa la possibilità di una riduzione o sospensione temporanea dell'infusione basale in caso di ipoglicemia o di esercizio fisico. Inoltre la terapia con microinfusore consente se necessario la somministrazione di dosi insuliniche aggiuntive (boli) con disagio minimo per il paziente.</p> <p>Nel corso degli anni sono stati prodotti dati di letteratura non pienamente omogenei e ciò essenzialmente per due ragioni: gli schemi insulinici più vecchi</p>	<p>La scelta della terapia con microinfusore di insulina deve tenere in considerazione sia gli aspetti prettamente clinici sia le esigenze dei pazienti. Come documentato da diversi studi clinici di intervento ed osservazionali, per alcune categorie di pazienti (psichiatrici, con cognitive impairment o con deficit sensoriali) è necessaria una attenta valutazione prima dell'avvio di tale terapia.</p>

La terapia del diabete mellito di tipo 1

	non possedevano l'efficacia e la sicurezza degli schemi più moderni; le insuline utilizzate negli schemi più vecchi erano associate a rischi (soprattutto di ipoglicemia) maggiori rispetto alle attuali formulazioni.	
Effetti favorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Grande	<p><i>Emoglobina glicata</i></p> <p>Considerando tutti i trials randomizzati controllati disponibili si è osservata una significativa riduzione dei livelli di emoglobina glicata con l'uso di CSII rispetto alla terapia multiniettiva (differenza media -0.68%, IC95% -0.94, -0.42).</p> <p>Quando selezionati solo i trials che includevano soggetti con diabete scompensato (HbA1c &gt;7.0%) la riduzione è rimasta statisticamente significativa (differenza media -0.65%, IC95% -1.04, -0.6), mentre non è risultata esserlo nel caso di trials che includevano soggetti con diabete non scompensato (differenza media -0.10%, IC95% -0.27, 0.07) e nel caso di trials</p>	<p><i>Impatto di differenti analoghi rapidi</i></p> <p>L'uso di differenti analoghi rapidi dell'insulina ha prodotto risultati simili rispetto all'effetto sui livelli di emoglobina glicata (riduzione di HbA1c con CSII vs MDI: -0.25[-0.48; -0.02]%, p = 0.03, e -0.29 [-0.49; -0.09]%, p = 0.005, per lispro e aspart, rispettivamente).</p> <p><i>Qualità di vita e soddisfazione per il trattamento</i></p> <p>L'impatto positivo della terapia con microinfusore di insulina rispetto alla terapia multiniettiva sulla qualità di vita e sulla soddisfazione per il trattamento è stato consistentemente riportato, oltre che da RCTs, anche da</p>

	<p>che includevano soggetti con ipoglicemie severe (differenza media -0.28%, IC95% -0.64, 0.07).</p> <p><i>Ipoglicemie severe</i></p> <p>Considerando tutti i trials disponibili l'utilizzo di CSII non era significativamente associato ad una riduzione degli eventi di ipoglicemia maggiore (OR 0.79 IC95% 0.53, 1.17). Quando selezionati solo i trials che includevano soggetti con diabete scompensato si osservava una tendenza alla significatività a vantaggio della terapia con CSII (OR 0.64 IC95% 0.40, 1.03), mentre non si osservavano differenze nel caso di trials che includevano soggetti con diabete non scompensato (OR 1.34 IC95% 0.51, 3.55) e nel caso di trials che includevano soggetti con ipoglicemie severe (OR 0.66 IC95% 0.30, 1.43).</p> <p><i>Variabilità glicemica</i></p> <p>L'utilizzo del microinfusore di insulina è risultato associato ad un miglioramento del livello di variabilità glicemica nel</p>	<p>molti studi osservazionali<sup>15</sup>.</p>
--	--	---



	<p>caso dei soggetti con diabete non scompensato (MAGE <math>7.7 \pm 1.9</math> vs. <math>7.1 \pm 2.0</math> rispettivamente per terapia insulinica multiniettiva e microinfusore (MD <math>-0.54</math> IC95% <math>-0.99, -0.11</math>).</p> <p><i>Qualità di vita</i></p> <p>L'utilizzo del microinfusore di insulina è risultato associato ad un miglioramento della qualità di vita nei soggetti con diabete scompensato. Il punteggio del questionario Diabetes Quality of Life è risultato essere significativamente più alto nel caso di soggetti che utilizzavano il microinfusore rispetto alla terapia insulinica multiniettiva (75 vs. 71, <math>p &lt; 0.001</math>). L'uso di microinfusore era inoltre significativamente associato a miglioramenti nel grado di soddisfazione per il trattamento, nell'impatto del trattamento e nella paura legata al diabete. Attraverso il questionario SF-12 si è documentato un miglioramento nella percezione della salute mentale riferibile all'uso di microinfusore mentre non vi erano differenze nella percezione della salute</p>	
--	---	--

	<p>fisica.</p> <p>Nei soggetti con diabete scompensato e a rischio per ipoglicemia non è stata riscontrata differenza rispetto alla paura per le ipoglicemie quando praticata una terapia con microinfusore o una terapia insulinica multiniettiva.</p> <p><i>Soddisfazione per il trattamento</i></p> <p>Nel caso di soggetti con diabete scompensato e soggetti con diabete scompensato e a rischio per ipoglicemia l'utilizzo di microinfusore di insulina è stato significativamente associato ad una maggiore soddisfazione per il trattamento esplorata attraverso l'uso del Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ).</p>	
<p>Effetti sfavorevoli</p>		
<p><i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i></p>		
<p>Giudizio</p>	<p>Evidenza</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
<p>Non rilevanti</p>	<p>Non è stata riscontrata un'associazione significativa tra utilizzo di CSII ed eventidi ipoglicemia maggiore (OR 0.79 IC95% 0.53, 1.17).</p> <p>Quando considerati i confronti CSII vs.</p>	

	MDI in RCTs che prevedevano uno schema multiniettivo basal-bolus si è osservato un trend non significativo di eccesso di rischio per episodi di chetoacidosi (OR 2.29 IC95% 0.85, 6.19).	
Grado di evidenza		
<i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderato	Moderato per gli outcome 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. Il raggiungimento di adeguati livelli di HbA1c, evitando il più possibile gli episodi ipoglicemici, è già indicato tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 1 dalle principali linee guida <sup>1-3</sup> .	
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	Nei soggetti con diabete scompensato l'utilizzo di microinfusore di insulina è associato a riduzione significativa dei	

	liveli di emoglobina glicata.	
Risorse necessarie		
<i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Risparmio moderato	<p>Uno studio messicano<sup>16</sup> ha riportato che:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rispetto alla strategia MDI, la strategia CSII risultava associata ad un costo aggiuntivo di 293.600 MXN (15.965,20 USD) pro-capite/lifetime;</li> <li>- rispetto alla strategia MDI, la strategia CSII risultava associata ad un guadagno di 0,614 QALY;</li> <li>- rispetto alla strategia MDI, la strategia CSII risultava associata a 478.020 MXN (25.993,47 USD) per QALY guadagnato;</li> <li>- la studio concludeva che la terapia CSII può essere considerata cost-effective. Inoltre essa migliora la qualità di vita ritardando la comparsa di complicanze legate alla malattia e aumentando l'aspettativa di vita.</li> </ul> <p>In un setting europeo l'analisi di dati britannici<sup>17</sup> ha evidenziato che:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- a 2 anni, rispetto alla strategia MDI, la strategia CSII risulta associata ad un</li> </ul>	

	<p>costo aggiuntivo di 2.959 GBP pro-capite;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- a 2 anni, rispetto alla strategia MDI, la strategia CSII risulta associata ad una perdita di 0,004 QALY;</li><li>- a 2 anni, la strategia con CSII risulta essere dominata dalla strategia con MDI (incremento di costi non associato ad incremento di QALY). A lungo termine (lifetime), l'ICER associato alla strategia con CSII risulta essere 149.483 GBP per QALY guadagnato;</li><li>- lo studio concludeva che nessuna delle analisi condotte ha avuto un ICER &lt;£ 30.000 per QALY guadagnato. Ciò indica che sia improbabile che l'uso della pompa insulinica sia considerato conveniente nell'ambito del sistema sanitario del Regno Unito rispetto a MDI, in quanto gli ICER sono tutti al di sopra dell'ICER intervallo di 20.000-30.000 per QALY guadagnato, che di solito viene utilizzato da NICE per determinare il rapporto costo-efficacia delle tecnologie sanitarie.</li></ul> <p>Tuttavia, una revisione della letteratura<sup>18</sup></p>	
--	--	--

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<p>che ha analizzato 11 studi riguardanti il rapporto costo/efficacia della CSII nei confronti di MDI, ha evidenziato che nei pazienti con diabete di tipo 1 che presentano scarso controllo metabolico e/o ipoglicemie frequenti la CSII è considerata cost-effective nei confronti di MDI, grazie alla riduzione della emoglobina glicata e alla più bassa frequenza di ipoglicemie.</p>	
<p>Grado di evidenza sulle risorse necessarie</p> <p><i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderato	<p>Le prove attuali indicano che i microinfusori di insulina sono costo-efficaci per il trattamento del diabete mellito di tipo 1.</p>	
<p>Costo-efficacia</p> <p><i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	<p>Le prove attuali indicano che i microinfusori di insulina sono costo-efficaci per il trattamento del diabete mellito di tipo 1.</p>	
<p>Equità</p> <p><i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

Nessun impatto	Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti.	
<p>Accettabilità</p> <p><i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili	
<p>Fattibilità</p> <p><i>L'intervento è fattibile?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Non sono necessarie risorse aggiuntive rispetto a quelle dalla pratica clinica routinaria.	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No <input type="checkbox"/>	Probab. No <input type="checkbox"/>	Probab. Si <input type="checkbox"/>	Si <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti favorevoli	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Grandi <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti sfavorevoli	Grandi <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Grado di evidenza	Molto bassa <input type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input checked="" type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>			Nessuno studio <input type="checkbox"/>
Valore	Molto rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. rilevante <input checked="" type="checkbox"/>	Probab. non rilevante <input type="checkbox"/>	Non rilevante <input type="checkbox"/>			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input checked="" type="checkbox"/>	A favore <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Risorse necessarie	Elevate <input type="checkbox"/>	Moderate <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Moderato risparmio <input type="checkbox"/>	Ampio risparmio <input type="checkbox"/>	Variabile <input checked="" type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Evidenza su risorse	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio



*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input checked="" type="checkbox"/>	A favore <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Equità	Ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. nessun impatto <input checked="" type="checkbox"/>	Probab. aumentata <input type="checkbox"/>	Aumentata <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Accettabilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Fattibilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE

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

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 scompensato si raccomanda di offrire al paziente l'opzione di una terapia insulinica mediante microinfusore di insulina rispetto alla terapia insulinica multiniettiva per i vantaggi sui livelli di emoglobina glicata, le ipoglicemie severe, la qualità di vita e la soddisfazione per il trattamento.

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 non scompensato si suggerisce di offrire al paziente l'opzione di una terapia insulinica mediante microinfusore di insulina rispetto alla terapia insulinica multiniettiva per i vantaggi su variabilità glicemica, qualità di vita e soddisfazione per il trattamento.

Motivazione della raccomandazione

Diversi trials clinici randomizzati hanno evidenziato vantaggi sui livelli di emoglobina glicata, la variabilità glicemica, le ipoglicemie severe, la qualità di vita e la soddisfazione per il trattamento quando i soggetti partecipanti utilizzavano microinfusore di insulina rispetto alla terapia insulinica multiniettiva. L'utilizzo di microinfusore di insulina è risultato essere costo-efficace.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Sono state condotte analisi separate per tre distinti sottogruppi di pazienti (soggetti con diabete scompensato, soggetti con diabete non scompensato, soggetti con storia di ipoglicemie severe). Per ognuno dei sottogruppi sono stati esplorati gli effetti sugli outcomes critici.

Alcune categorie di pazienti (psichiatrici, con cognitive impairment o con deficit sensoriali) vengono abitualmente esclusi dagli studi clinici. Per tali pazienti è necessaria una attenta valutazione prima dell'avvio di tale terapia.

#### Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'utilizzo del microinfusore di insulina e, di contro, degli svantaggi associati all'uso della terapia insulinica multiniettiva. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

#### Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione della linea guida possono essere condotti valutando nei tre distinti sottogruppi di pazienti (soggetti con diabete scompensato, soggetti con diabete non scompensato, soggetti con storia di ipoglicemie severe) la proporzione di soggetti trattati con microinfusore di insulina sul totale dei soggetti insulino-trattati. Tale monitoraggio può essere fatto mediante la consultazione di database già esistenti<sup>5-6</sup>.

#### Priorità di ricerca

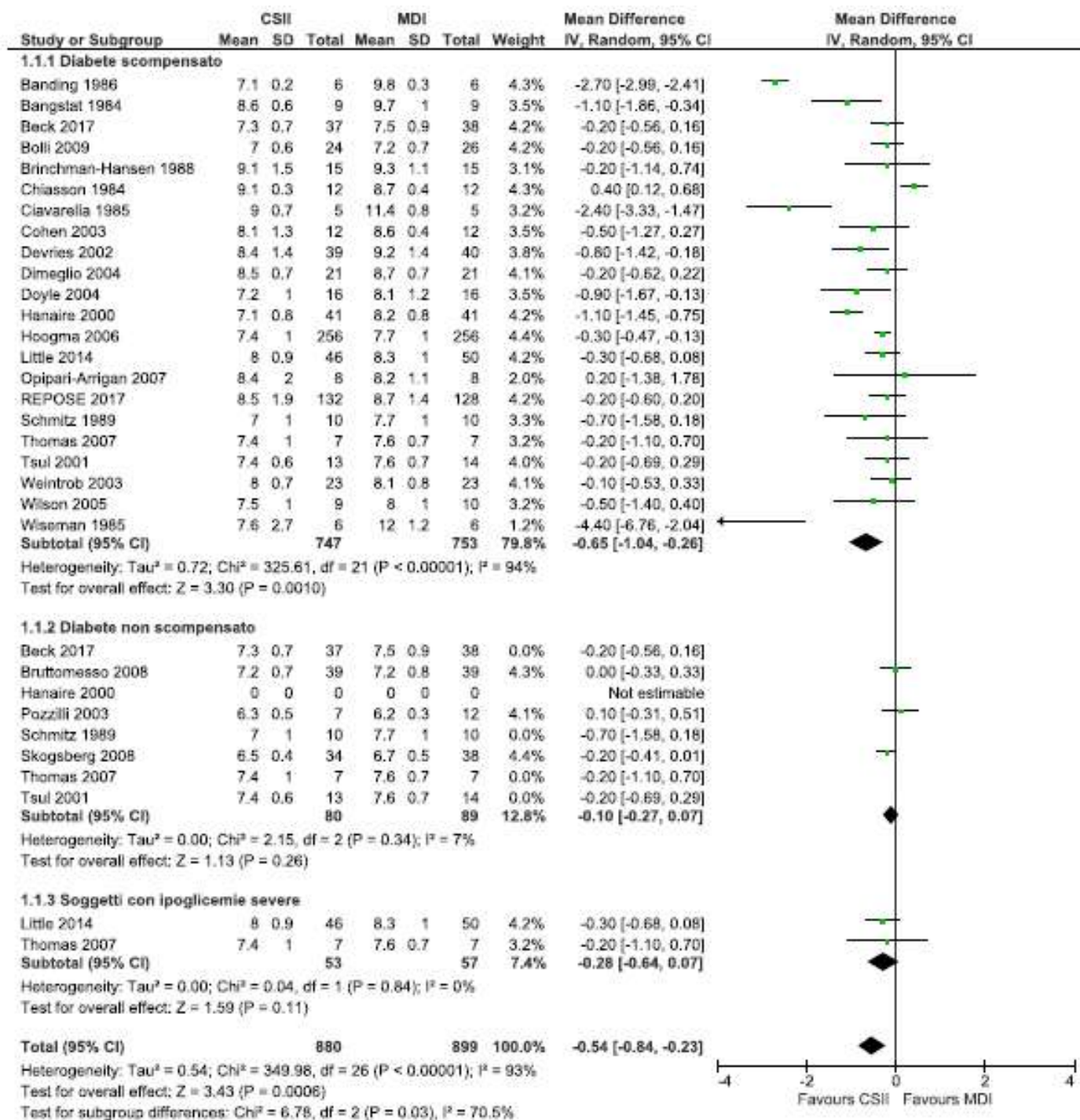
Nessuna.

## EVIDENZE A SUPPORTO

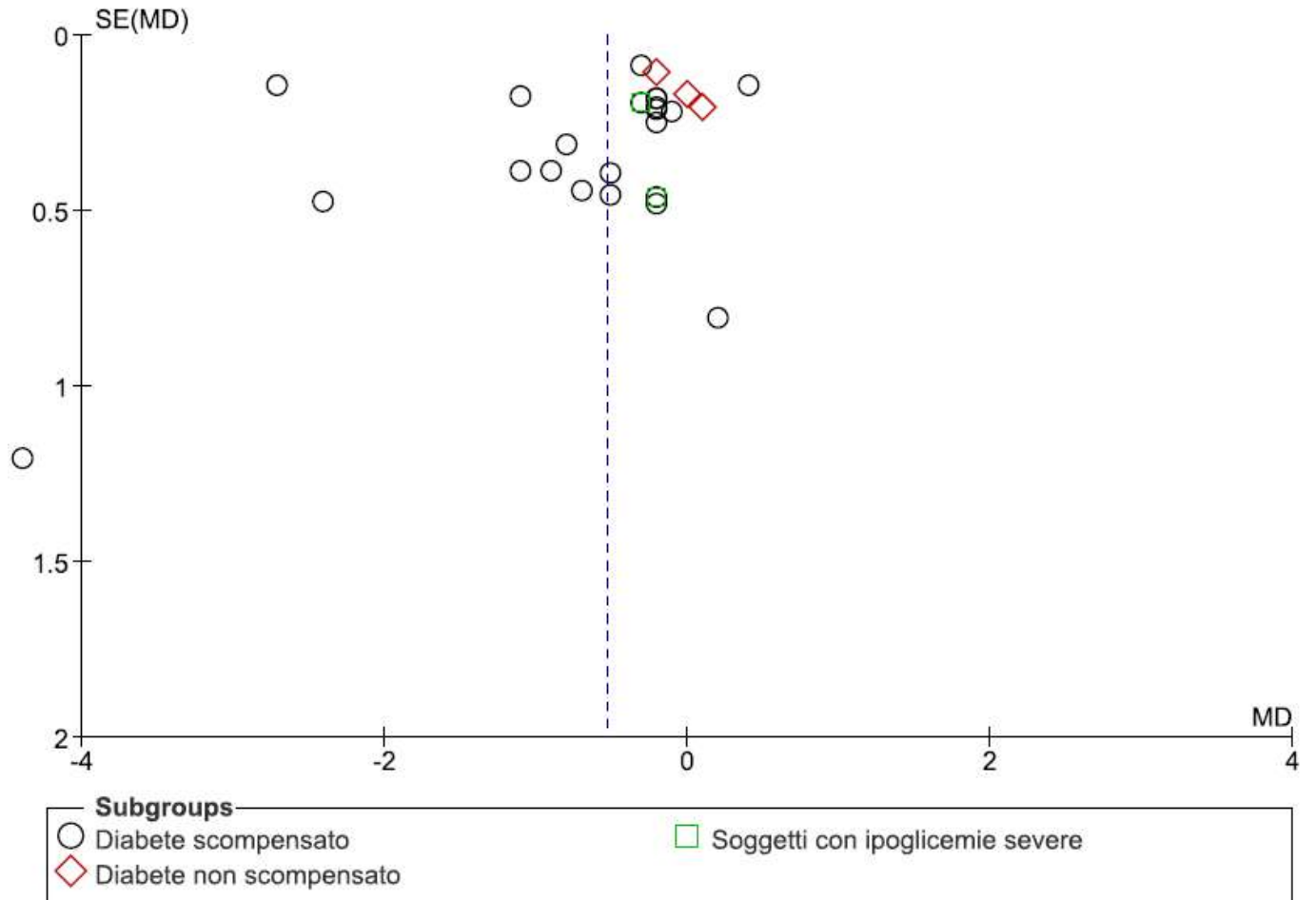
Le evidenze a supporto della presente raccomandazione derivano da una meta-analisi di trial clinici randomizzati che è stata aggiornata, senza trovare, utilizzando la stessa stringa di ricerca, nuovi studi che modificassero i risultati. Per i metodi si rimanda alla pubblicazione<sup>10</sup>.

La terapia del diabete mellito di tipo 1

Figura 1 - Effetti dell'utilizzo di microinfusori di insulina rispetto a terapia insulinica multiniettiva sui livelli di emoglobina glicata.

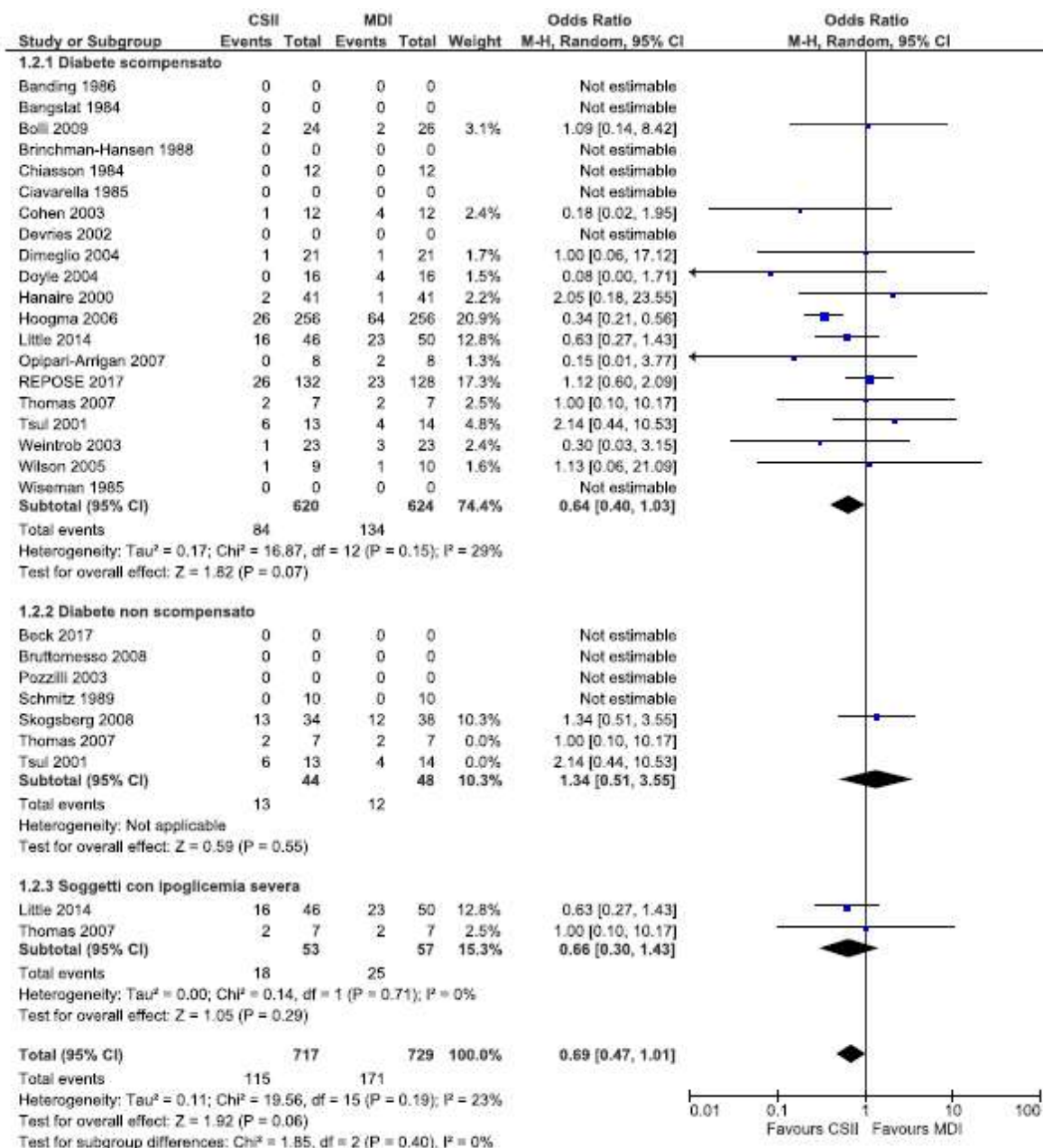


La terapia del diabete mellito di tipo 1

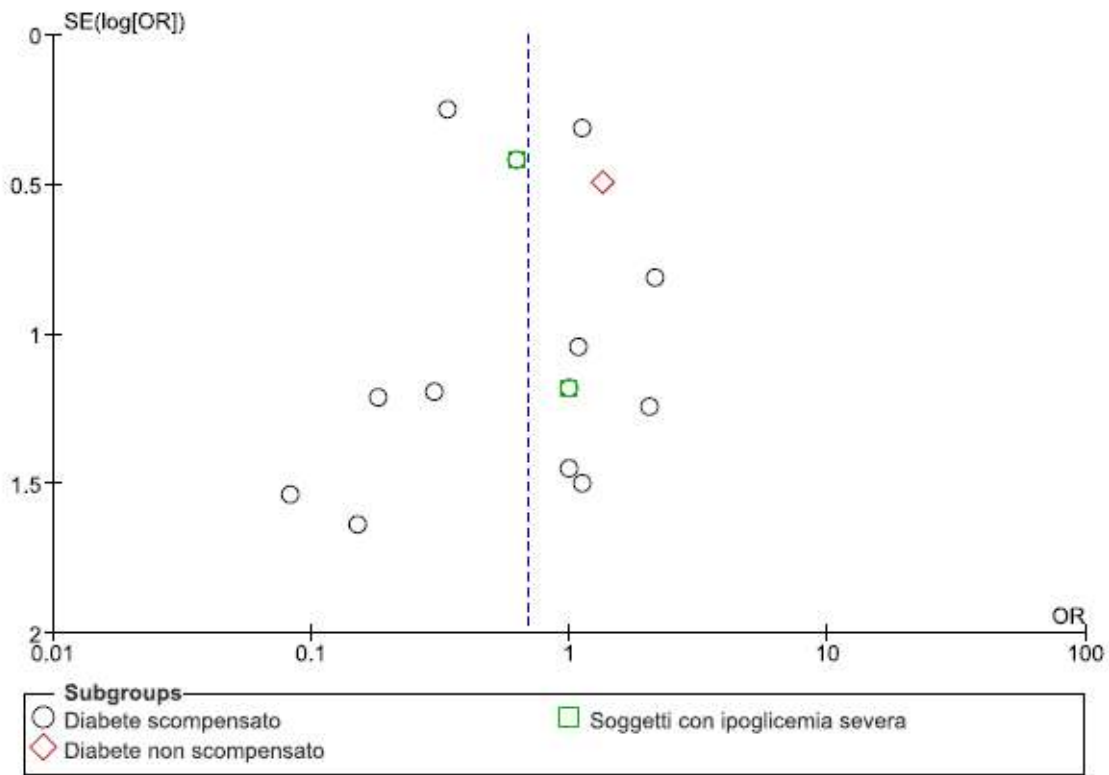


La terapia del diabete mellito di tipo 1

Figura 2 - Effetti dell'utilizzo di microinfusori di insulina rispetto a terapia insulinica multiniettiva sugli eventi ipoglicemici.



La terapia del diabete mellito di tipo 1





La terapia del diabete mellito di tipo 1

Grado di evidenza (GRADE)

Certainty assessment							Ne of patients		Effect		Certainty	Importance
Ne of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	l'utilizzo di microinfusore di insulina	la terapia insulinica multiiniettiva	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Emoglobina glicata in diabete scompensato

20	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	747	753	-	MD 0.65 lower (1.04 lower to 0.26 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
----	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--	--------------	----------

Ipglicemie severe in diabete scompensato

14	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	84/620 (13.5%)	134/624 (21.5%)	OR 0.64 (0.40 to 1.03)	66 fewer per 1,000 (from 116 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
----	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	----------------	-----------------	------------------------	---	--------------	----------

Emoglobina glicata in diabete non scompensato

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	80	89	-	MD 0.1 lower (0.27 lower to 0.07 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	----	----	---	--	--------------	----------

Ipglicemie severe in diabete non scompensato

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	13/44 (29.5%)	12/48 (25.0%)	OR 1.34 (0.51 to 3.55)	59 more per 1,000 (from 105 fewer to 292 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	---------------	------------------------	--	------------------	----------


Emoglobina glicata in soggetti con o a rischio di ipoglicemie severe

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	53	57	-	MD 0.28 lower (0.64 lower to 0.07 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----	----	---	---	------------------	----------

Ipglicemie severe in soggetti con o a rischio di ipoglicemie severe

**Linea Guida della Associazione dei Medici Diabetologi (AMD), della Società Italiana di Diabetologia (SID) e della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP)**

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	l'utilizzo di microinfusore di insulina	la terapia insulinica multiiniettiva	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	18/53 (34.0%)	25/57 (43.9%)	OR 0.66 (0.30 to 1.43)	98 fewer per 1,000 (from 249 fewer to 89 more)	 MODERATE	

a. Le casistiche arruolate nei trial sono esigue

## EVIDENZE ECONOMICHE

Autori	Titolo	Obiettivo dichiarato	Valuta	Orizzonte temporale	Tasso di sconto	Fonti dati efficacia e sicurezza	Fonti dati economici	Costo incrementale: calcolato come il costo medio associato a una strategia meno il costo medio della strategia di confronto	Effetto incrementale (QALY): calcolato come la media di QALY associati a una strategia meno la media QALY della strategia di confronto	Cost effectiveness (€/£/\$ per QALY guadagnato): rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER), calcolato come il costo incrementale diviso gli effetti incrementali	Conclusioni salienti (degli autori)
Doubova 2019 <sup>16</sup>	<i>Cost-effectiveness of the use of the continuous subcutaneous insulin infusion pump versus daily multiple injections in type 1 diabetes adult patients at the Mexican Institute of Social Security</i>	<i>To estimate the incremental cost-effectiveness ratio of the use of CSII therapy versus MDI therapy in the Mexican Institute of Social Security (IMSS) adult patients</i>	MXN 2016	70 anni	5%	Letteratura	Servizio sanitario nazionale	Rispetto alla strategia MDI, la strategia CSII risulta associata ad un costo aggiuntivo di 293.600 MXN (15.965,20 USD) pro-capite/lifetime	Rispetto alla strategia MDI, la strategia CSII risulta associata ad un guadagno di 0,614 QALY	Rispetto alla strategia MDI, la strategia CSII risulta associata a 478.020 MXN (25.993,47 USD) per QALY guadagnato	<i>The main findings indicate that insulin pump therapy can be considered cost-effective in the context of the IMSS, when considering a threshold of three GDPs per capita, with 43.9% probability. Moreover, the analysis suggests that CSII improves the quantity and quality of life by delaying the onset of complications and increasing life expectancy.</i>

La terapia del diabete mellito di tipo 1

Heller 2017 <sup>17</sup>	A cluster randomised trial, cost-effectiveness analysis and psychosocial evaluation of insulin pump therapy compared with multiple injections during flexible intensive insulin therapy for type 1 diabetes: the REPOSE Trial	<i>To assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of pump therapy (CSII) compared with MDI for adults with T1DM, with both groups receiving equivalent structured training in flexible insulin therapy</i>	GBP 2013-2014	2 anni lifetime (non specificato)	3,5%	Studio clinico	Studio clinico e servizio sanitario nazionale	A 2 anni, rispetto alla strategia MDI, la strategia CSII risulta associata ad un costo aggiuntivo di 2.959 GBP pro-capite. A lungo termine, rispetto alla strategia MDI, la strategia CSII risulta associata ad un costo aggiuntivo di 18.832 GBP pro-capite.	A 2 anni, rispetto alla strategia MDI, la strategia CSII risulta associata ad una perdita di 0,004 QALY. A lungo termine, rispetto alla strategia MDI, la strategia CSII risulta associata ad un guadagno di 0,1260 QALY.	A 2 anni, la strategia con CSII risulta essere dominata dalla strategia con MDI (incremento di costi non associato ad incremento di QALY). A lungo termine (lifetime), l'ICER associato alla strategia con CSII risulta essere 149.483 GBP per QALY guadagnato.	<i>None of the analyses conducted had an ICER of &lt; £30,000 per QALY gained. This indicates that pump is unlikely to be considered to be a cost-effective use of NHS resources by NICE in the UK compared with the current practice of MDI, as the ICERs are all above the ICER range of £20,000–30,000 per QALY gained, which is usually used by NICE to determine the cost-effectiveness of health technologies.</i>
---------------------------	---	---	---------------	-----------------------------------	------	----------------	---	---	---	---	--

## 1.6 SISTEMI CON AUTOMATISMO

Pazienti con diabete di tipo 1, confronto tra sistemi costituiti da microinfusore e sensore con automatismo e sistemi senza automatismo.

### Quesito

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 è preferibile l'utilizzo di sistemi costituiti da microinfusore e sensore con automatismo oppure sistemi senza automatismo?

### Outcomes

*Critici:* Ipoglicemia (7)

HbA1c (7)

Variabilità glicemica (8)

Qualità della vita (8)

Soddisfazione per il trattamento (8)

*Importanti:* Peso corporeo (4)

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 1
<i>Intervento</i>	Sistemi costituiti da microinfusore e sensore con automatismo
<i>Confronto</i>	Sistemi costituiti da microinfusore e sensore senza automatismo
<i>Outcome critici</i>	Ipoglicemia, HbA1c, Variabilità glicemica, Qualità della vita, Soddisfazione per il trattamento
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	<p>Un'alternativa alla terapia insulinica multi iniettiva (MDI o basal-bolus) è la somministrazione di insulina per via sottocutanea continua mediante microinfusore (CSII), definita comunemente come terapia insulinica con pompa.</p> <p>Rispetto alla MDI, la CSII offre il vantaggio di poter preprogrammare differenti velocità di infusione di insulina nell'arco delle 24 ore (infusione basale) a seconda delle esigenze del singolo paziente. Inoltre la pompa permette la somministrazione di diversi</p>	

	<p>“profili “ di boli prandiali sulla base della composizione di macronutrienti del pasto: il bolo può essere somministrato tutto in una volta (bolo immediato o standard), nell’arco di molte ore (bolo prolungato o a onda quadra) o combinando i due (bolo a onda doppia). Le pompe più moderne hanno integrato un calcolatore di bolo che, inserendo la glicemia preprandiale e la quantità di carboidrati del pasto, aiuta il paziente nel calcolo della dose di insulina preprandiale tenendo in considerazione alcuni parametri individuali preinseriti (obiettivo glicemico, fattore di sensibilità insulinica individuale, rapporto insulina:carboidrati) e la</p>	
--	---	--



	<p>quantità di insulina ancora attiva dal bolo precedente. La maggior parte dei microinfusori è dotato di allarmi che avvisano il paziente in caso di occlusione del set di infusione, di malfunzionamenti tecnici o di batteria scarica.</p> <p>Il microinfusore può essere integrato/associato a monitoraggio in continuo del glucosio (CGM, Continuous Glucose Monitoring). L'approccio è noto come “sensor augmented pump” (SAP). Il glucosio interstiziale viene misurato ogni 1-5 minuti e i valori di glucosio vengono inviati direttamente alla pompa o ad un ricevitore specifico, portatile. Nella SAP tradizionale, è necessario l'input del</p>	
--	---	--

	<p>paziente per regolare manualmente l'erogazione della pompa di insulina sulla base delle misurazioni eseguito con i sistemi CGM.</p> <p>Il miglioramento nell'accuratezza e affidabilità dei dispositivi CGM ha reso possibile lo sviluppo di sistemi avanzati che combinano pompa e CGM con un algoritmo in grado di adeguare l'infusione di insulina in risposta ai valori di glucosio letti in real time dal sensore. Il sistema avanzato più semplice è quello con funzione "low glucose suspend" (LGS), in grado di sospendere automaticamente l'infusione di insulina quando il valore di glucosio misurato dal sensore scende al di sotto della soglia ipoglicemica prefissata (es.</p>	
--	--	--

	<p>70 mg/dl). Un sistema più avanzato è dotato della funzione “predictive low glucose suspension” (PLGS) perché contiene algoritmi predittivi che, sulla base dell’andamento glicemico, prevedono il verificarsi di una ipoglicemia nel breve periodo successivo (es. 20 minuti) e, preventivamente, interrompono l’infusione di insulina prima che l’ipoglicemia si verifichi. Entrambi i sistemi sono risultati efficaci nel ridurre la durata e la frequenza degli eventi ipoglicemici, senza aumentare il rischio di chetoacidosi.</p> <p>Il sistema peraltro ad oggi più avanzato e sofisticato è il “hybrid closed loop”, definito anche “sistema di infusione di</p>	
--	---	--

	<p>insulina automatizzato” o “pancreas artificiale ibrido” perché , automaticamente, calcola e modifica l’infusione di insulina sulla base dei livelli di glucosio e di trends riscontrati dal CGM nel tentativo di mantenere la glicemia nel range target, evitando sia l’ipoglicemia che l’iperglicemia. Il sistema è definito “ibrido” perché richiede ancora l’intervento del paziente al momento del pasto. I più moderni sistemi avanzati hybrid closed loop, oltre a regolare automaticamente l’infusione basale di insulina, sono in grado di gestire autonomamente anche l’eventuale rialzo glicemico interprandiale mediante l’erogazione di piccoli boli correttivi automatici,</p>	
--	--	--

	permettendo così di personalizzare meglio l'obiettivo glicemico del paziente.	
Effetti favorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Grande	<p>Il pancreas artificiale ibrido rispetto alla SAP riduce i livelli di emoglobina glicata (MD -0.30 IC95% -0.47, -0.13), aumenta il tempo in range e riduce i livelli glicemici medi.</p> <p><i>Emoglobina glicata</i></p> <p>Il valore di emoglobina glicata viene riportato solo in 3 dei 5 studi inclusi nell'analisi. Tutti e 3 gli studi avevano come criterio di inclusione un valore di glicata compresa tra 58-86 mmol/mmol</p>	<p><u>Emoglobina glicata</u></p> <p>Per la funzione Low Glucose Suspend (LGS) è stato valutato lo studio di Bergenstal e coll<sup>23</sup>.</p> <p>Questo confrontava la terapia con SAP senza e con la funzione LGS in pazienti con ipoglicemia notturna, l'obiettivo di sicurezza primario era la variazione nel livello di glicata alla fine dello studio rispetto al baseline (range; 5.8-10%, media 7.26% con LGS; 7.21% senza LGS). Lo studio ha dimostrato che</p>

	<p>(7.5-10%) e presentavano al baseline un valore di glicata medio sovrapponibile e compreso tra 66 mmol/mol (8.2%) e 69 mmol/mol (8.5%). In tutti e tre gli studi la variazione dei livelli di emoglobina glicata era considerata un obiettivo secondario. L'uso del sistema ibrido closed-loop ha portato a una riduzione modesta ma clinicamente significativa della glicata rispetto alla terapia con SAP (Kropff e coll<sup>19</sup>: riduzione media dello 0.2% con uso di pancreas artificiale durante la sera e la notte; Thabit e coll<sup>20</sup>: riduzione media dello 0,3% utilizzando pancreas artificiale giorno e notte; Taushmann<sup>21</sup> riduzione dello 0.36%). Nello studio di Thabit e Tauschmann, la riduzione della glicata</p>	<p>nell'arco di 3 mesi l'uso della SAP con funzione LGS ha ridotto gli eventi di ipoglicemia notturna e la durata dell'ipoglicemia senza aumentare il livello di emoglobina glicata.</p> <p><u>Ipoglicemie</u></p> <p>Nello studio di Bergenstal<sup>23</sup> l'uso della SAP con funzione LGS attiva dalle 22 alle 8, si associava a riduzione significativa del numero e della durata (area sotto la curva) degli eventi di ipoglicemia notturna. Anche se la funzione LGS veniva usata solo di notte, la riduzione dell'ipoglicemia si osservava per tutte le 24 ore.</p> <p>Lo studio di Ly e coll<sup>24</sup> aveva lo scopo di</p>
--	--	---

<p>era additiva a quella osservata durante la fase di run-in, probabilmente secondaria all'introduzione del CGM. Nello studio di Kropff veniva riportato un effetto periodo per la variazione rispetto al basale e nello studio di Tauschmann i risultati riguardavano tutta la coorte studiata senza essere stratificati per gruppo di età per cui non possono essere applicati solo agli adulti.</p> <p>La riduzione della glicata non sembra dovuta solo al fatto che i pazienti presentavano al baseline un controllo glicemico mediocre perché anche lo studio di Brown SA e coll<sup>22</sup>, di maggiore durata (6 mesi), condotto su un gran numero di pazienti con un range di glicata al baseline molto ampio (5.4-</p>	<p><u>Ipoglicemie</u></p> <p>Nello studio di Bergenstal l'uso della SAP con funzione LGS attiva dalle 22 alle 8 , si associava a riduzione significativa del numero e della durata (area sotto la curva) degli eventi di ipoglicemia notturna. Anche se la funzione LGS veniva usata solo di notte, la riduzione dell'ipoglicemia si osservava per tutte le 24 ore.</p> <p>Lo studio di Ly aveva lo scopo di valutare l'incidenza di ipoglicemia severa e moderata utilizzando SAP con funzione LGS rispetto a CSII standard ed SMBG in pazienti con ipoglicemia asintomatica .</p> <p>Criterio di inclusione glicata di 8.5% o più bassa (al baseline glicata media di 7.6% con LGS, 7.4% senza LGS) La concentrazione di glicata era simile nei 2</p>
--	---

	<p>10.6%) e una media di 7.6%, ha dimostrato un miglioramento della glicata tra i pazienti che hanno utilizzato il sistema ibrido closed-loop e nessuna variazione tra i pazienti che hanno usato pompa e CGM.</p> <p><i>Ipoglicemia severa</i></p> <p>Non vi era differenza significativa tra pancreas artificiale e infusione insulinica tradizionale in termini di ipoglicemia severa. In due dei 5 studi considerati tale outcome non veniva riportato. Nei rimanenti tre studi si era verificato un episodio nel gruppo di soggetti con sistemi con automatismo e nessun episodio nel gruppo di soggetti senza automatismo.</p>	<p>gruppi di pazienti al baseline e non è variata in nessuno dei 2 gruppi dopo il periodo di intervento (7.4 nei pazienti in sola pompa vs. 7.5 nel gruppo LGS).</p> <p><u>Tempo trascorso in ipoglicemia</u></p> <p>Il pancreas artificiale rispetto alla SAP riduce in modo significativo il tempo trascorso in ipoglicemia. Nello studio di Kropff pur essendo il pancreas artificiale utilizzato solo di sera e di notte la riduzione era presente per tutte le 24 ore. Sia nello studio di Kropff che di Thabit, la riduzione del tempo in ipoglicemia si accompagnava a significativa riduzione di tutte le ipoglicemie (&lt;70 mg/dl) e in particolare anche delle ipoglicemie moderatamente severe (&lt;50 mg/dl). Nello</p>
--	--	--



	<p><i>Variabilità glicemica</i></p> <p>L'utilizzo del pancreas artificiale ibrido si associa ad una riduzione della variabilità glicemica (espressa da Deviazione Standard e Coefficiente di Variazione) rispetto ai sistemi senza automatismi. Nello studio di Kropff<sup>19</sup> la variabilità glicemica si riduceva sia nelle ore serali e notturne in cui il pancreas artificiale era attivo, ma anche il mattino seguente e nelle 24 ore successive.</p> <p>Anche nello studio di Taushmann<sup>21</sup> la variabilità glicemica era significativamente più bassa nel gruppo pancreas artificiale rispetto al gruppo di controllo.</p>	<p>studio di Tauschmann la riduzione percentuale del tempo in ipoglicemia era significativa solo per valori &lt;70 mg/dl, ma non se veniva considerata la soglia 63 o 50 mg/dl .</p>
--	--	--

	<p><i>Soddisfazione per il trattamento</i></p> <p>Solo uno dei 5 studi riporta dati sulla soddisfazione per il trattamento. Lo score medio era sovrapponibile tra i due tipi di terapia. Anche se l'accettazione del pancreas artificiale risultava elevata da parte dei pazienti, non veniva riscontrato nessun miglioramento nella soddisfazione del trattamento rispetto alla SAP. D'altra parte lo studio è stato realizzato nel 2015, con i primi dispositivi di pancreas artificiale per cui l'apprezzamento per l'effetto positivo sul controllo glicemico del pancreas artificiale si riduceva a causa degli errori tecnici e scarsa usabilità del sistema.</p> <p>Potrebbe essere che i nuovi sistemi, più piccoli, meno ingombranti, più</p>	
--	--	--

	<p>efficienti, possano aumentare la soddisfazione dei pazienti.</p> <p><i>Qualità della vita</i></p> <p>Nessuno degli studi considerati riportava dati relativi alla qualità della vita, uno degli outcomes che era stato definito come critico.</p>	
<p>Effetti sfavorevoli</p> <p><i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Lievi	<p>Non vi era differenza significativa tra i due gruppi in termini di ipoglicemia severa. In due dei 5 studi considerati tale outcome non veniva riportato. Nei rimanenti tre studi si era verificato un episodio nel gruppo di soggetti con</p>	

	sistemi con automatismo e nessun episodio nel gruppo di soggetti senza automatismo.	
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Alto	Alto per gli outcome 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. Il raggiungimento di adeguati livelli di HbA1c, evitando il più possibile gli episodi ipoglicemici, è già indicato tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 1 dalle principali linee guida.	
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	L'utilizzo di sistemi costituiti da microinfusore di insulina associati a sensori glicemici con automatismo è associato a riduzione significativa dei livelli di emoglobina glicata, riduzione del rischio di ipoglicemie, riduzione del livello di variabilità glicemica.	
Risorse necessarie <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Risparmio moderato	L'utilizzo di sistemi costituiti da microinfusore e sensore con automatismo è cost-effective rispetto all'utilizzo di sistemi senza automatismo.	

	<p>In pazienti con scarso controllo glicemico, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un guadagno di 1,087 QALY<sup>25</sup>.</p> <p>In pazienti ad elevato rischio di ipoglicemia, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un guadagno di 1,88 QALY.</p> <p>I risultati dell'analisi condotta in Italia suggeriscono che la terapia SAP con sospensione automatica dell'insulina rappresenta un buon rapporto qualità-prezzo nel contesto italiano, ipotizzando una soglia di disponibilità a pagare di € 50.000 per QALY guadagnato. I risultati di costo-efficacia sono guidati dalla</p>	
--	---	--

	<p>riduzione della paura dell'ipoglicemia e dal miglioramento della qualità della vita, dal miglioramento dell'aspettativa di vita e dal guadagno in QALY associato a ciò, nonché da una riduzione dell'incidenza di eventi ipoglicemici gravi in quei pazienti con ridotta consapevolezza dell'ipoglicemia .</p> <p>In un contesto come quello svedese l'utilizzo del sistema MiniMed 670G è stato associato a benefici clinici e miglioramenti della qualità della vita nelle persone con diabete di tipo 1 rispetto a CSII. Con una soglia di disponibilità a pagare di 300.000 SEK per QALY guadagnato, questo sistema HCL rappresenta probabilmente</p>	
--	--	--

	<p>un'opzione di trattamento conveniente per le persone con T1D in Svezia<sup>26</sup>.</p> <p>Analoghi dati sono stati riportati da Roze et al.: 2016 (France)<sup>36</sup>, 2016 (UK)<sup>39</sup>, 2019 (Turkey)<sup>38</sup>, 2017 (Denmark)<sup>41</sup>.</p>	
<p>Grado di evidenza sulle risorse necessarie</p> <p><i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderato	Le prove attuali indicano che i sistemi costituiti da microinfusore e sensore con automatismo sono costo-efficaci per il trattamento del diabete mellito di tipo 1.	
<p>Costo-efficacia</p> <p><i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore	Le prove attuali indicano che i sistemi	



dell'intervento	costituiti da microinfusore e sensore con automatismo sono costo-efficaci per il trattamento del diabete mellito di tipo 1.	
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
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 sì	Non esistono evidenze disponibili	
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	Non sono necessarie risorse aggiuntive rispetto a quelle della pratica clinica routinaria.	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No <input type="checkbox"/>	Probab. No <input type="checkbox"/>	Probab. Si <input type="checkbox"/>	Si <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti favorevoli	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Grandi <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti sfavorevoli	Grandi <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Piccoli <input checked="" type="checkbox"/>	Trascurabili <input type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Grado di evidenza	Molto bassa <input type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input type="checkbox"/>	Alta <input checked="" type="checkbox"/>			Nessuno studio <input type="checkbox"/>
Valore	Molto rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. non rilevante <input checked="" type="checkbox"/>	Non rilevante <input type="checkbox"/>			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input checked="" type="checkbox"/>	A favore <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Risorse necessarie	Elevate <input type="checkbox"/>	Moderate <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Moderato risparmio <input checked="" type="checkbox"/>	Ampio risparmio <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Evidenza su risorse	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	A favore <input checked="" type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Equità	Ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. nessun impatto <input type="checkbox"/>	Probab. aumentata <input checked="" type="checkbox"/>	Aumentata <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Accettabilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Fattibilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input type="checkbox"/>	Si <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE

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

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 scompensato nonostante l'utilizzo di microinfusore e sensore si raccomanda l'utilizzo di sistemi costituiti da microinfusore e sensore con automatismo rispetto all'uso di sistemi senza automatismo.

### Motivazione della raccomandazione

Diversi trials clinici randomizzati hanno evidenziato vantaggi sui livelli di emoglobina glicata e sulla variabilità glicemica quando i soggetti partecipanti utilizzavano sistemi costituiti da microinfusore e sensore con automatismo rispetto all'uso di sistemi senza automatismo. L'utilizzo di sistemi costituiti da microinfusore e sensore con automatismo è risultato essere costo-efficace.

### Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Non è stata riscontrata eterogeneità tra gli studi nelle metanalisi eseguite per gli outcome critici, pertanto non si sono esplorati i sottogruppi

### Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'utilizzo di sistemi costituiti da microinfusore e sensore con automatismo. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

### Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione della linea guida possono essere condotti valutando la proporzione di soggetti trattati con microinfusore di insulina e sensore glicemico con automazione totale dei soggetti trattati con microinfusore. Tale monitoraggio può essere condotto mediante la consultazione di database già esistenti<sup>5-6</sup>.

Priorità di ricerca
---------------------

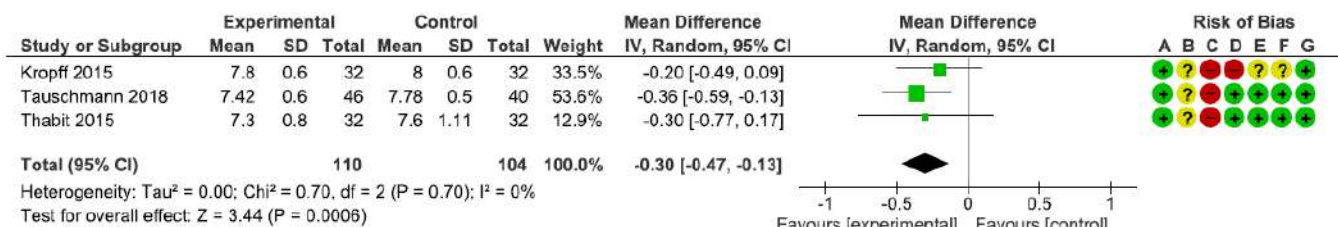
Nessuna.

## EVIDENZE A SUPPORTO

Le evidenze a supporto della presente raccomandazione derivano da una meta-analisi di trial clinici randomizzati che è stata aggiornata, senza trovare, utilizzando la stessa stringa di ricerca, nuovi studi che modificassero i risultati. Per i metodi si rimanda alla pubblicazione<sup>27</sup>.

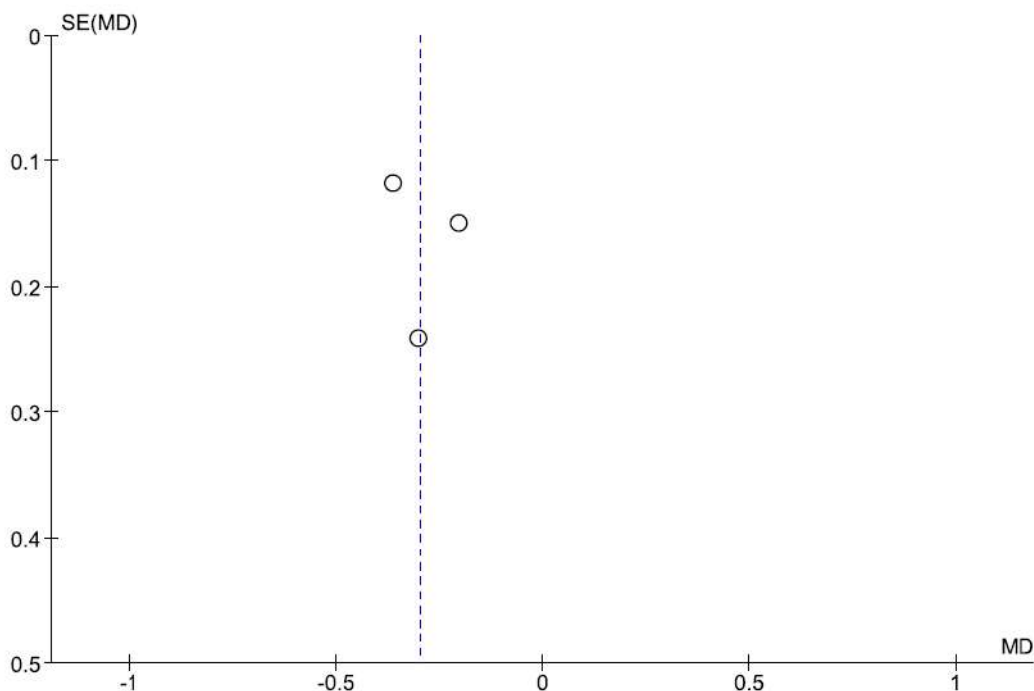
La terapia del diabete mellito di tipo 1

Figura 1 - Effetti dell'utilizzo di sistemi costituiti da microinfusore e sensore con automatismo rispetto a sistemi senza automatismo sui livelli di emoglobina glicata.



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)

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	sistemi costituiti da microinfusore e sensore con automatismo	sistemi costituiti da microinfusore e sensore senza automatismo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

HbA1c

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	110	104	-	MD 0.3 lower (0.47 lower to 0.13 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	---	--------------	----------



EVIDENZE ECONOMICHE

Autori	Titolo	Obiettivo dichiarato	Prospettiva dell'analisi	Valuta	Orizzonte temporale	Tasso di sconto	Fonti dati efficacia e sicurezza	Fonti dati economici	Costo incrementale: calcolato come il costo medio associato a una strategia meno il costo medio della strategia di confronto	Effetto incrementale (QALY): calcolato come la media di QALY associati a una strategia meno la media QALY della strategia di confronto	Cost effectiveness (€/£/\$ per QALY guadagnato): rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER), calcolato come il costo incrementale diviso gli effetti incrementali	Conclusioni salienti (degli autori)
Gomez 2016 <sup>30</sup>	<i>Clinical and economic benefits of integrated pump/CGM technology therapy in patients with type 1 diabetes in Colombia</i>	<i>To assess the long-term clinical and economic impact of integrated pump/CGM technology therapy as compared to multiple daily injections (MDI), for the treatment of type 1 diabetes (T1D) in Colombia</i>	payer perspective	USD 2013	55 anni	5%	Studio clinico	Servizio sanitario nazionale	Rispetto alla terapia MDI, l'uso del microinfusore con sistema CGM integrato risulta associato ad un costo aggiuntivo di 91.400 USD pro-capite/lifetime	Rispetto alla terapia MDI, l'uso del microinfusore con sistema CGM integrato risulta associato ad un guadagno di 3,81 QALY	Rispetto alla terapia MDI, l'uso del microinfusore con sistema CGM integrato risulta associato a 24.000 USD per QALY guadagnato	<i>Integrated pump/CGM technology therapy is associated with higher direct medical costs, which are partially compensated for by a decreased complication rate. ICER suggests that integrated pump/CGM technology therapy is probably cost-effective as compared to MDI for the treatment of T1DM under Colombian conditions. According to the WHO recommendation of a willingness to pay with a threshold of 3 times GDP per</i>

La terapia del diabete mellito di tipo 1

												capita, there was a 99% chance that integrated pump/CGM technology therapy would be considered cost-effective in Colombia.
Pease 2020 <sup>27</sup>	Cost-effectiveness analysis of a hybrid closed-loop system versus multiple daily injections and capillary glucose testing for adults with type 1 diabetes	To compare a hybrid closed-loop system to MDI and SMBG among adults with type 1 diabetes over a lifetime horizon, from the perspective of the Australian healthcare system	healthcare system	AUD 2019	lifetime (non specificato)	5%	Banca dati nazionale	Letteratura e servizio sanitario nazionale	Rispetto alla terapia MDI con SMBG, l'uso del microinfusore con sistema CGM integrato risulta associato ad un costo aggiuntivo di 133.800 AUD pro-capite/lifetime	Rispetto alla terapia MDI con SMBG, l'uso del microinfusore con sistema CGM integrato risulta associato ad un guadagno di 3,724 QALY	Rispetto alla terapia MDI con SMBG, l'uso del microinfusore con sistema CGM integrato risulta associato a 37.767 AUD per QALY guadagnato	Use of a hybrid closed-loop system is likely to be cost-effective among adults with type 1 diabetes in Australia, based on a willingness-to-pay threshold of \$50,000 per QALY gained when compared to MDI and SMBG.
Wan et 2018 <sup>31</sup>	Cost-effectiveness of initiating an insulin pump in T1D adults using Continuous Glucose Monitoring compared with Multiple Daily Insulin Injections: the DIAMOND Randomized Trial	To evaluate the societal cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion versus continuing multiple daily injections (MDI) in adults with T1D already using CGM	societal perspective	USD 2015	6 mesi lifetime (non specificato)	3%	Studio clinico	Studio clinico	A 6 mesi, rispetto alla MDI + CGM, l'uso del microinfusore con sistema CGM integrato risulta associato ad un costo aggiuntivo di 2.649 USD pro-capite. A lungo termine (lifetime), rispetto alla MDI + CGM, l'uso del microinfusore con sistema CGM integrato risulta associato ad una perdita di 0,71 QALY.	A 6 mesi, i QALY associati alle 2 strategie risultavano simili e pari a circa 0.46. A lungo termine (lifetime), rispetto alla MDI + CGM, l'uso del microinfusore con sistema CGM integrato risulta associato ad una perdita di 0,71 QALY.	A 6 mesi, l'ICER non è stato calcolato per via della mancanza di differenza in termini di QALY (MDI dominante sul microinfusore). A lungo termine (lifetime), la strategia MDI risulta ancora dominante sul microinfusore.	The CEA found that adding CSII to CGM users increased costs and reduced quality of life. Extrapolating these results, the lifetime CEA found that adding CSII would increase costs and cause overall clinical harm.

La terapia del diabete mellito di tipo 1

									risulta associato ad un costo aggiuntivo di 112.045 USD pro-capite.			
Conget 2018 <sup>32</sup>	<i>Cost-effectiveness analysis of sensor-augmented pumptherapy with low glucose-suspend in patients with type1 diabetes mellitus and high risk of hypoglycemia in Spain</i>	<i>To compare the cost-effectiveness of sensor-augmented pump therapy (SAP) [continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) plus real-time continuous glucose monitoring (RT-CGM)] with low glucose suspend (MiniMed Veo) and CSII alone in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) at high</i>	Servizio sanitario nazionale e societal perspective	EUR 2016	lifetime (non specificato)	3%	Letteratura	Letteratura	Secondo la prospettiva del servizio sanitario nazionale, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un costo aggiuntivo di 47.665 EUR pro-capite/lifetime. Secondo la prospettiva sociale, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un costo aggiuntivo di 41.036 EUR	Rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un guadagno di 1,88 QALY.	Secondo la prospettiva del servizio sanitario nazionale, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un ICER di 25.394 EUR per QALY guadagnato. Secondo la prospettiva sociale, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un ICER di 21.862 EUR per QALY guadagnato.	<i>The outcomes of our present analysis reveal that SAP with low glucose suspend was associated with greater clinical benefits than CSII alone. Despite the greater costs of SAP, it is undoubtedly a cost-effective alternative for the treatment of T1DM patients at high risk of hypoglycaemia from both the Spanish NHS perspective and the societal perspective. The</i>

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

		<i>risk of hypoglycemia in Spain</i>							<i>pro-capite/lifetime.</i>			<i>generally accepted willingness-to-pay threshold in Spain is EUR 30,000 per QALY.</i>
--	--	--------------------------------------	--	--	--	--	--	--	-----------------------------	--	--	---

La terapia del diabete mellito di tipo 1

Jendle 2017 <sup>33</sup>	<i>Cost-Effectiveness Analysis of Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy with Automated Insulin Suspension Versus Standard Insulin Pump Therapy in Patients with Type 1 Diabetes in Sweden</i>	<i>To assess the cost-effectiveness of SAP with automated insulin suspension relative to CSII alone in two different groups of patients with type 1 diabetes in Sweden</i>	societal perspective	SEK 2015	lifetime (non specificato)	3%	Letteratura	Letteratura	Nei pazienti ad alto rischio di ipoglicemia, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un costo aggiuntivo di 262.396 SEK (27.495 EUR) pro-capite/lifetime. Nei pazienti con con HbA1c non controllata, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un costo aggiuntivo di 268.899 SEK (28.176 EUR) pro-capite/lifetime.	Rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un guadagno di 1,88 QALY (pazienti ad alto rischio di ipoglicemia) e 1,07 QALY (pazienti con HbA1c non controllata).	Rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato a 139.795 SEK (14.648 EUR) per QALY guadagnato (pazienti ad alto rischio di ipoglicemia) e 251.896 SEK (26.395 EUR) per QALY guadagnato (pazienti con HbA1c non controllata).	<i>In Sweden, SAP with automated insulin suspension likely represents a cost-effective treatment option relative to CSII for the management of patients with type 1 diabetes with a history of severe hypoglycemic events or for patients who struggle to achieve good glycemic control despite the use of CSII. Although there is no official willingness-to-pay threshold in Sweden, for both patient groups the ICERs estimated in the present analysis fall below a willingness-to-pay threshold of SEK 500,000 (EUR 52,392) per QALY gained.</i>
Jendle 2019 <sup>26</sup>	<i>Cost-Effectiveness Analysis of the MiniMed 670G hybrid closed-loop system versus Continuous</i>	<i>To assess the cost-effectiveness of the MiniMed 670G HCL system versus CSII in people with type 1</i>	societal perspective	SEK 2018	lifetime (non specificato)	3%	Letteratura	Servizio sanitario nazionale e letteratura	Rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un costo aggiuntivo di 311.155 SEK	Rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un guadagno di 1,90 QALY	Rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato a 164.236 SEK per QALY guadagnato	<i>The MiniMed 670G system was associated with clinical benefits and quality-of-life improvements in people with T1D relative to CSII. At</i>

La terapia del diabete mellito di tipo 1

	<i>Subcutaneous Insulin Infusion for treatment of Type 1 Diabetes</i>	<i>diabetes (T1D) in Sweden</i>							pro-capite/lifetime.			<i>a willingness-to-pay threshold of SEK 300,000 per QALY gained, this HCL system likely represents a cost-effective treatment option for people with T1D in Sweden.</i>
Ly at 2014 <sup>34</sup>	<i>A Cost-Effectiveness Analysis of Sensor-Augmented Insulin Pump therapy and automated insulin suspension versus standard pump therapy for hypoglycemic unaware patients with Type1 Diabetes</i>	<i>To assess the cost-effectiveness of sensor-augmented insulin pump therapy with "Low Glucose Suspend" (LGS) functionality versus standard pump therapy with self-monitoring of blood glucose in patients with type 1 diabetes who have impaired awareness of hypoglycemia</i>	health care system	AUD 2013	6 mesi	Nessuno	Studio clinico	Servizio sanitario nazionale	Rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un costo aggiuntivo di 1.502,523 AUD pro-capite/6mesi (pazienti da 12 anni).	Rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un guadagno di 0,037 QALY (pazienti da 12 anni).	Rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato a 40.803 AUD per QALY guadagnato (pazienti da 12 anni).	<i>From the Australian experience, sensor-augmented insulin pump therapy with automated insulin suspension may be considered a cost-effective alternative to standard pump therapy in a hypoglycemia unaware population with type 1 diabetes.</i>

La terapia del diabete mellito di tipo 1

Nicolucci 2018 <sup>25</sup>	<i>Cost-Effectiveness of Sensor-Augmented Pump Therapy in two different patient populations with Type 1 Diabetes in Italy</i>	<i>To assess the cost-effectiveness of SAP with automated insulin suspension versus CSII alone in type 1 diabetes</i>	societal perspective	EUR 2014	lifetime (non specificato)	3%	Letteratura	Servizio sanitario nazionale	In pazienti con scarso controllo glicemico, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un costo aggiuntivo di 65.139 EUR pro-capite/lifetime. In pazienti ad elevato rischio di ipoglicemia, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un costo aggiuntivo di 63.240 EUR pro-capite/lifetime.	In pazienti con scarso controllo glicemico, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un guadagno di 1,087 QALY. In pazienti ad elevato rischio di ipoglicemia, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un guadagno di 1,88 QALY.	Rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un ICER di 44.982 EUR per QALY guadagnato (pazienti con scarso controllo glicemico) e 33.692 EUR per QALY guadagnato (pazienti ad elevato rischio di ipoglicemia)	<i>In conclusion, the results of the analysis suggest that SAP therapy with automated insulin suspension represents good value for money in the Italian setting, assuming a willingness-to-pay threshold of €50,000 per QALY gained. Cost-effectiveness results are driven by reduced fear of hypoglycemia and improved quality of life, improvements in life expectancy, and the gain in QALY associated with this, as well as a reduction in the incidence of severe hypoglycemic events in those patients with impaired hypoglycemia awareness.</i>
------------------------------	---	---	----------------------	----------	----------------------------	----	-------------	------------------------------	--	---	---	--

La terapia del diabete mellito di tipo 1

Riemsma 2016 <sup>35</sup>	<i>Integrated sensor-augmented pump therapy systems [the MiniMed<sup>®</sup> Paradigm<sup>™</sup> Veo system and the Vibe<sup>™</sup> and G4<sup>®</sup> PLATINUM CGM (continuous glucose monitoring) system] for managing blood glucose levels in type 1 diabetes: a systematic review and economic evaluation</i>	<i>To summarise the evidence on the clinical effectiveness and cost-effectiveness of the MiniMed<sup>®</sup> Paradigm<sup>™</sup> Veo system and the Vibe<sup>™</sup> and G4<sup>®</sup> PLATINUM CGM system in comparison with multiple daily insulin injections (MDI) or continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), both with either self-monitoring of blood glucose (SMBG) or CGM, for the management of T1DM in adults and children</i>	servizio sanitario nazionale	GBP 2014	80 anni	3,5%	Letteratura	Letteratura e servizio sanitario nazionale	Il costo incrementale (pro-capite/lifetime) per i 6 confronti risulta come segue: ● microinf. ibrido (Veo) vs MDI = 77.307 GBP ● microinf. ibrido (Veo) vs CSII = 47.921 GBP ● microinf. ibrido (Veo) vs CSII+CGM (non integrato) = 8.119 GBP ● microinf. ibrido (Vibe) vs MDI = 86.100 GBP ● microinf. ibrido (Vibe) vs CSII = 56.713 GBP ● microinf. Ibrido (Vibe) vs CSII+CGM (non integrato) = 674 GBP	L'incremento in QALY per i 6 confronti risulta come segue: ● microinf. ibrido (Veo) vs MDI = 0.6266 ● microinf. ibrido (Veo) vs CSII = 0.0656 ● microinf. ibrido (Veo) vs CSII+CGM (non integrato) = - 0.0192 ● microinf. ibrido (Vibe) vs MDI = 0.6458 ● microinf. ibrido (Vibe) vs CSII = 0.0849 ● microinf. Ibrido (Vibe) vs CSII+CGM (non integrato) = 0	L'ICER per i 6 confronti risulta come segue: ● microinf. ibrido (Veo) vs MDI = 123.375 GBP/QALY ● microinf. ibrido (Veo) vs CSII = 730.501 GBP/QALY ● microinf. ibrido (Veo) vs CSII+CGM (non integrato) = 422.849 GBP/QALY ● microinf. ibrido (Vibe) vs MDI = 133.323 GBP/QALY ● microinf. ibrido (Vibe) vs CSII = 668.789 GBP/QALY ● microinf. Ibrido (Vibe) vs CSII+CGM (non integrato) = non definito	<i>Cost-effectiveness analyses indicated that MDI + SMBG is the option most likely to be cost-effective, given the current threshold of £30,000 per QALY gained, whereas integrated CSII + CGM systems and MiniMed Paradigm Veo are dominated and extendedly dominated, respectively, by stand-alone CSII + CGM.</i>
----------------------------	---	--	------------------------------	----------	---------	------	-------------	--	--	--	---	--



La terapia del diabete mellito di tipo 1

Roze 2016 <sup>36</sup>	<i>Cost-Effectiveness of Sensor-Augmented Pump therapy with Low Glucose Suspend versus standard Insulin Pump Therapy in two different patient populations with Type 1 Diabetes in France</i>	<i>Assessment of the benefits of sensor-augmented pump therapy (SAP) + low glucose suspended (LGS) versus continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) alone in terms of the benefits of improved glyceemic control in a population with uncontrolled HbA1c and the effect of the incidence of severe hypoglycemic events in patients with impaired hypoglycemia awareness</i>	healthcare payer perspective	EUR 2014	lifetime (non specificato)	4%	Letteratura	Letteratura	Nei pazienti con glicemia non controllata, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un costo aggiuntivo di 35.801 EUR pro-capite/lifetime. Nei pazienti ad alto rischio di ipoglicemia, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta sssociato ad un costo aggiuntivo di 31.589 EUR pro-capite/lifetime.	Nei pazienti con glicemia non controllata, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un guadagno di 1,19 QALY. Nei pazienti ad alto rischio di ipoglicemia, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta sssociato ad un guadagno di 0,16 QALY.	Nei pazienti con glicemia non controllata, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un ICER di 30.163 EUR per QALY guadagnato. Nei pazienti ad alto rischio di ipoglicemia, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta sssociato ad un ICER di 22.005 EUR per QALY guadagnato.	<i>In conclusion, the results of the analysis suggest that adding continuous glucose monitoring (SAP + LGS) in patients already using insulin pump therapy is cost-effective in the French setting, assuming a willingness-to-pay threshold of e30,000 per QALY gained. The cost-effectiveness of SAP + LGS versus CSII is largely driven by reduced fear of hypoglycemia, improvements in life expectancy, and the gain in QALE associated with this, as well as a reduction in the incidence of severe hypoglycemic events in those patients with impaired hypoglycemia awareness.</i>
-------------------------	--	---	------------------------------	----------	----------------------------	----	-------------	-------------	---	---	---	--

La terapia del diabete mellito di tipo 1

Roze (Netherlands) 2019 <sup>37</sup>	Cost-effectiveness of sensor-augmented insulin pump therapy vs continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes in the Netherlands	The aim of this study was to perform a cost-effectiveness analysis to establish the cost-effectiveness of sensor-augmented pump therapy (SAP) with automated insulin suspension vs continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) alone in patients with type 1 diabetes in the Netherlands	societal perspective	EUR 2014	lifetime (non specificato)	4%	Letteratura	Letteratura	Nei pazienti con glicemia subottimale, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un costo aggiuntivo di 39.489 EUR pro-capite/lifetime. Nei pazienti ad alto rischio di ipoglicemia, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un costo aggiuntivo di 32.981 EUR pro-capite/lifetime.	Nei pazienti con glicemia subottimale, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un guadagno di 1,77 QALY. Nei pazienti ad alto rischio di ipoglicemia, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un guadagno di 2,16 QALY.	Nei pazienti con glicemia subottimale, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un ICER di 22.325 EUR per QALY guadagnato. Nei pazienti ad alto rischio di ipoglicemia, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un ICER di 15.243 EUR per QALY guadagnato.	Overall, the findings from the current analysis suggest that for CSII-treated type 1 diabetes patients in the Netherlands, who have either suboptimal glycemic control or are at increased risk of hypoglycemia, switching to SAP with automated insulin suspension is likely to confer long-term clinical benefits and is likely to be good value for money. Further, SAP is likely to be most cost-effective in patients with the poorest glycemic control at baseline and in patients who experience frequent severe hypoglycemic events.
---------------------------------------	---	--	----------------------	----------	----------------------------	----	-------------	-------------	---	---	---	--

La terapia del diabete mellito di tipo 1

Roze (Turkey) 2019 <sup>38</sup>	<i>Cost-effectiveness of sensor-augmented insulin pump therapy versus continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes in Turkey</i>	<i>To investigate the cost-effectiveness of sensor-augmented insulin pump (SAP) versus continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) from the public payer perspective in two different populations of T1D patients in Turkey</i>	servizio sanitario nazionale	TRY 2016	lifetime (non specificato)	3,5%	Letteratura	Letteratura	Nei pazienti con scarso controllo glicemico, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un costo aggiuntivo di 107.991 TRY (16.293 EUR) pro-capite/lifetime. Nei pazienti ad aumentato rischio di ipoglicemia, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un costo aggiuntivo di 120.475 TRY (18.176 EUR) pro-capite/lifetime.	Nei pazienti con scarso controllo glicemico, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un guadagno di 1,40 QALY. Nei pazienti ad aumentato rischio di ipoglicemia, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un guadagno di 1,73 QALY.	Nei pazienti con scarso controllo ipoglicemico, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un ICER di 76.971 TRY (11.612 EUR) per QALY guadagnato. Nei pazienti ad aumentato rischio di ipoglicemia, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un ICER di 69.534 TRY (10.490 EUR) per QALY guadagnato.	<i>Overall, the results of long-term cost-effectiveness analyses indicate that compared with CSII alone, SAP represents a cost-effective treatment option for T1D patients in Turkey who have either poor glycemic control at baseline and/or those who experience frequent severe hypoglycemic events. Assuming a willingness-to-pay threshold of approximately one times GDP, SAP is likely to represent a cost-effective option relative to CSII in both patient cohorts.</i>
Roze (UK) 2016 <sup>39</sup>	<i>Long-term health economic benefits of sensor-augmented pump therapy versus continuous subcutaneous insulin infusion alone in type 1</i>	<i>A cost-effectiveness analysis of SAP+LGS vs. CSII plus self-monitoring of blood glucose (SMBG) was performed to determine the health economic</i>	servizio sanitario nazionale	GBP 2013	lifetime (non specificato)	3,5%	Letteratura	Letteratura	Rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un costo aggiuntivo di 36.568 GBP pro-capite/lifetime.	Rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un guadagno di 3 QALY	Rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato a 12.233 GBP per QALY guadagnato	<i>In conclusion, the findings of long-term cost-effectiveness analysis suggest that for patients with poorly controlled type 1 diabetes already using CSII the switch to SAP+LGS is likely to be cost-</i>

La terapia del diabete mellito di tipo 1

	<i>diabetes: a UK perspective</i>	<i>benefits of SAP+LGS in type 1 diabetes patients using CSII in the UK</i>										<i>effective in the UK setting, largely due to improved glycemic control, which in turn leads to a lower incidence of long-term complications, together with reduced fear of hypoglycemia and a reduced incidence of actual severe hypoglycemic events.</i>
Roze 2015 <sup>40</sup>	<i>Health-economic analysis of real-time continuous glucose monitoring in people with Type 1 diabetes</i>	<i>To evaluate the clinical benefits and cost-effectiveness of the sensor-augmented pump compared with self-monitoring of plasma glucose plus continuous subcutaneous insulin infusion in people with Type 1 diabetes.</i>	societal perspective	SEK 2011	lifetime (non specificato)	3%	Letteratura	Letteratura	Rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un costo aggiuntivo di 279.962 SEK pro-capite/lifetime.	Rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un guadagno di 0,76 QALY	Rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato a 367.571 SEK per QALY guadagnato	<i>In conclusion, the sensor-augmented pump represents a cost-effective option in the treatment of Type 1 diabetes in Sweden compared with CSII alone. The acceptability curve showed that the likelihood for the sensor-augmented pump to be cost-effective at a willingness-to-pay threshold of 500,000 SEK per QALY gained was &gt; 70%.</i>

La terapia del diabete mellito di tipo 1

Roze 2017 <sup>41</sup>	<i>Cost-effectiveness of sensor-augmented pump therapy versus standard insulin pump therapy in patients with type 1 diabetes in Denmark</i>	<i>A cost-effectiveness analysis of SAP versus CSII in two different T1D populations was performed to establish whether SAP is cost-effective in T1D patients in Denmark</i>	societal perspective	DKK 2015	lifetime (non specificato)	3%	Letteratura	Letteratura	Nei pazienti con iperglicemia, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un costo aggiuntivo di 226.023 DKK pro-capite/lifetime. Nei pazienti ad aumentato rischio di ipoglicemia, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un costo aggiuntivo di 168.683 DKK pro-capite/lifetime.	Nei pazienti con iperglicemia, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un guadagno di 1,45 QALY. Nei pazienti ad aumentato rischio di ipoglicemia, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un guadagno di 1,88 QALY.	Nei pazienti con iperglicemia, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un ICER di 156.082 DKK per QALY guadagnato. Nei pazienti ad aumentato rischio di ipoglicemia, rispetto alla strategia CSII, l'uso del microinfusore ibrido risulta associato ad un ICER di 89.868 DKK per QALY guadagnato.	<i>In conclusion, the findings of long-term health economic modeling analysis suggest that for patients with T1D in Denmark who use insulin pumps, the incremental benefits providing by switching to SAP is likely to represent good value for money for both patients who are unable to achieve glycemic targets on CSII and for those who are at elevated risk for severe hypoglycemia. Consequently, in both cohorts considered in the analysis SAP is likely to be considered cost-effective relative to CSII in Denmark, assuming a commonly accepted willingness-to-pay threshold of EUR 30,000 (approx. DKK 225,000) per QALY gained.</i>
-------------------------	---	--	----------------------	----------	----------------------------	----	-------------	-------------	--	--	---	---

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Standard Italiani per la cura del diabete mellito <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf>. Last accessed on June, 11st 2021.
2. NICE Guideline 2015 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17> Last accessed on June, 11st 2021.
3. Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. *Diabetes care* 2021; 44(Suppl 1).
4. Shafie AA, Ng CH, Tan YP, Chaiyakunapruk N. Systematic Review of the Cost Effectiveness of Insulin Analogues in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacoeconomics*. 2017 Feb;35:141-162.
5. <https://www.siditalia.it/ricerca/centro-studi-e-ricerche/22-ricerca/centro-studi-e-ricerche/68-arnodiabete>. Last accessed on June, 11st 2021.
6. <https://aemmedi.it/annali-amd/>. Last accessed on June, 11st 2021.
7. Vargas-Uricoechea H. Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 U/mL versus 100 U/mL in Diabetes Mellitus: A Comprehensive Review of the Literature. *J Diabetes Res*. 2018:2052101.
8. Zhang XW, Zhang XL, Xu B, Kang LN. Comparative safety and efficacy of insulin degludec with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2018 ;55:429-441.
9. Gschwend MH, Aagren M, Valentine WJ. Cost-effectiveness of insulin detemir compared with neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a basal-bolus regimen in five European countries. *J Med Econ*. 2009;12:114-23.
10. Pala L, Dicembrini I, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol*. 2019;56:973-980.

11. Valentine WJ, Van Brunt K, Boye KS, Pollock RF. Treating Type 1 Diabetes Mellitus with a Rapid-Acting Analog Insulin Regimen vs. Regular Human Insulin in Germany: A Long-Term Cost-Effectiveness Evaluation. *Appl Health Econ Health Policy*. 2018;16:357-366.
12. De Berardis G, Scardapane M, Lucisano G, Abbruzzese S, Bossi AC, Cipponeri E, D'Angelo P, Fontana L, Lancione R, Marelli G, Sciangula L, Nicolucci A. Efficacy, safety and acceptability of the new pen needle 34G × 3.5 mm: a crossover randomized non-inferiority trial; AGO 02 study. *Curr Med Res Opin* 2018;34:1699-1704.
13. Valentini M, Scardapane M, Bondanini F, Bossi A, Colatrella A, Girelli A, Ciucci A, Leotta S, Minotti E, Pasotti F, Pesenti A, Rocca L, Sciangula L, Vavassori E, Nicolucci A. Efficacy, safety and acceptability of the new pen needle 33G × 4 mm. AGO 01 study. *Curr Med Res Opin* 2015;31:487-92.
14. Sun L, Ren X, Zhu S, Liu Y, Chen Y, Sun J, Chen B, Sun S, Wang R. Health Economics Evaluation for Insulin Injection Pen-Needle with Different Lengths in Patients With Diabetes in China. *Value Health* 2014;17:A342.
15. Barnard KD, Lloyd CE, Skinner TC. Systematic literature review: quality of life associated with insulin pump use in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007;24:607-17.
16. Doubova SV, Roze S, Ferreira-Hermosillo A, Pérez-Cuevas R, Gasca-Pineda R, Barsoe C, Baran J, Ichihara B, Gryzbowski E, Jones K, Valencia JE. Cost-effectiveness of the use of the continuous subcutaneous insulin infusion pump versus daily multiple injections in type 1 diabetes adult patients at the Mexican Institute of Social Security. *Cost Eff Resour Alloc* 2019;17:19.
17. Heller S, White D, Lee E, Lawton J, Pollard D, Waugh N, Amiel S, Barnard K, Beckwith A, Brennan A, Campbell M, Cooper C, Dimairo M, Dixon S, Elliott J, Evans M, Green F, Hackney G, Hammond P, Hallowell N, Jaap A, Kennon B, Kirkham J, Lindsay R, Mansell P, Papaioannou D, Rankin D, Royle P, Smithson WH, Taylor C. A cluster randomised trial, cost-effectiveness analysis and psychosocial evaluation of insulin pump therapy compared with multiple injections during flexible intensive insulin therapy for type 1 diabetes: the REPOSE Trial. *Health Technol Assess* 2017;21:1-278.

18. 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* 2015;11:1415-24.
19. Kropff J, Del Favero S, Place J, et al. 2 month evening and night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: a randomised crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3: 939-947.
20. Thabit H, Tauschmann M, Allen JM, et al. Home use of an artificial beta cell in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2016;373:2129-2140.
21. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet* 2018; 392:1321-1329.
22. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC, Laffel LM, Levy CJ, Pinsker JE, Wadwa RP, Dassau E, Doyle FJ 3rd, Anderson SM, Church MM, Dadlani V, Ekhlaspour L, Forlenza GP, Isganaitis E, Lam DW, Kollman C, Beck RW; iDCL Trial Research Group. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;18:1707-1717.
23. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, Ahmann AJ, Welsh JB, Lee SW, Kaufman FR; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):224-32.
24. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;12:1240-7.
25. Nicolucci A, Rossi MC, D'Ostilio D, Delbaere A, de Portu S, Roze S. Cost-effectiveness of sensor-augmented pump therapy in two different patient populations with type 1 diabetes in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;7:707-715.



26. Jendle J, Pöhlmann J, de Portu S, Smith-Palmer J, Roze S. Cost-Effectiveness Analysis of the MiniMed 670G Hybrid Closed-Loop System Versus Continuous Subcutaneous Insulin Infusion for Treatment of Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;3:110-118.
27. Pease A, Lo C, Earnest A, Kiriakova V, Liew D, Zoungas S. The Efficacy of Technology in Type 1 Diabetes: A Systematic Review, Network Meta-analysis, and Narrative Synthesis. *Diabetes Technol Ther* 2020;22:411-421.
28. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
29. JM Lachin, TJ Orchard, DM Nathan, for the DCCT/EDIC Research Group. Update on Cardiovascular Outcomes at 30 Years of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care* 2014;37:39-43.
30. Gomez AM et al. "Clinical and economic benefits of integrated pump/CGM technology therapy in patients with type 1 diabetes in Colombia." *Endocrinol Nutr* 63(9): 466-474.
31. Wan EYF et al. "Ten-year risk prediction models of complications and mortality of Chinese patients with diabetes mellitus in primary care in Hong Kong: a study protocol." *BMJ Open* 2018;8(10): e023070.
32. Conget I et al. "Cost-effectiveness analysis of sensor-augmented pump therapy with low glucose-suspend in patients with type 1 diabetes mellitus and high risk of hypoglycemia in Spain." *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018;65(7): 380-386.
33. Jendle J et al. "Cost-Effectiveness Analysis of Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy with Automated Insulin Suspension Versus Standard Insulin Pump Therapy in Patients with Type 1 Diabetes in Sweden." *Diabetes Ther* 2017;8(5): 1015-1030.

34. Ly TT et al. "A cost-effectiveness analysis of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension versus standard pump therapy for hypoglycemic unaware patients with type 1 diabetes." *Value in Health* 2014;17(5): 561-569.
35. Riemsma R et al. "Integrated sensor-augmented pump therapy systems [the MiniMed® Paradigm™ Veo system and the Vibe™ and G4® PLATINUM CGM (continuous glucose monitoring) system] for managing blood glucose levels in type 1 diabetes: a systematic review and economic evaluation." *Health Technol Assess* 2016;20(17): v-xxxi, 1-251.
36. Roze S et al. "Cost-Effectiveness of Sensor-Augmented Pump Therapy with Low Glucose Suspend Versus Standard Insulin Pump Therapy in Two Different Patient Populations with Type 1 Diabetes in France." *Diabetes Technol Ther* 2016;18(2): 75-84.
37. Roze S et al. "Cost-effectiveness of sensor-augmented insulin pump therapy vs continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes in the Netherlands." *Clinicoecon Outcomes Res* 2019;11: 73-82.
38. Roze S et al. "Cost-Effectiveness of Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy Versus Continuous Insulin Infusion in Patients with Type 1 Diabetes in Turkey." *Diabetes Technol Ther* 2019;21(12): 727-735.
39. Roze S et al. "Long-term health economic benefits of sensor-augmented pump therapy vs continuous subcutaneous insulin infusion alone in type 1 diabetes: a U.K. perspective." *J Med Econ* 2016;19(3): 236-242.
40. Roze S et al. "Health-economic analysis of real-time continuous glucose monitoring in people with Type 1 diabetes." *Diabet Med* 2015;32(5): 618-626.
41. Roze S et al. "Cost-effectiveness of sensor-augmented pump therapy versus standard insulin pump therapy in patients with type 1 diabetes in Denmark." *Diabetes Res Clin Pract* 2017;128: 6-14.

## Monitoraggio del glucosio

## 2.1. MONITORAGGIO IN CONTINUO DEL GLUCOSIO

Pazienti con diabete di tipo 1, confronto tra real-time Continuous Glucose Monitoring (rt-CGM) e automonitoraggio glicemico capillare (SMBG, Self Monitoring of Blood Glucose).

Quesito

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 è preferibile l'utilizzo di real-time Continuous Glucose Monitoring (rt-CGM) o di automonitoraggio glicemico capillare (SMBG, Self Monitoring of Blood Glucose)?

Outcomes

*Critici:* Ipoglicemia (7)

HbA1c (7)

Variabilità glicemica (8)

Qualità della vita (7)

Soddisfazione per il trattamento (7)

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 1
<i>Intervento</i>	Sistemi real-time CGM
<i>Confronto</i>	Automonitoraggio glicemico capillare
<i>Outcome critici</i>	Ipoglicemia, HbA1c, Variabilità glicemica, Qualità della vita, Soddisfazione per il trattamento
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	<p>I principali trial clinici sul ruolo del controllo glicemico sullo sviluppo delle complicanze nel diabete di tipo 1 hanno utilizzato l'automonitoraggio glicemico come elemento fondamentale della strategia terapeutica<sup>1</sup>. L'autocontrollo glicemico (SMBG, Self Monitoring Blood Glucose) è inteso come monitoraggio della glicemia capillare, interpretazione dei risultati glicemici e conseguenti interventi terapeutici coerenti a migliorarli. Le persone con diabete devono essere educate a eseguirlo in collaborazione con il personale sanitario. Esso rappresenta una componente importante nella gestione della malattia diabetica, sia per ottenere un buon controllo metabolico, sia per ridurre il rischio di ipoglicemie. La disponibilità di strumenti in grado di misurare la concentrazione di glucosio nel liquido interstiziale consente di misurare continuamente la</p>	

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<p>concentrazione di glucosio nel fluido interstiziale, inviando i valori registrati a un monitor esterno, rendendoli quindi visibili in tempo reale al paziente. Questi dispositivi (CGM, Continuous Glucose Monitoring) rendono dunque potenzialmente disponibile una grande quantità di dati relativi alla concentrazione puntuale ed alle variazioni della concentrazione di glucosio che si verificano nell'arco delle 24 ore, consentendo una gestione più efficace della malattia e della terapia. Inoltre, l'analisi dei dati del sensore può mettere in luce come la dieta, l'esercizio fisico, i farmaci e lo stile di vita influiscano sui livelli glicemici, mettendo i pazienti nella condizione di prendere decisioni più consapevoli ed acquisire un maggiore senso di fiducia nell'autogestione della terapia e della propria condizione.</p>	
<p>Effetti favorevoli</p> <p><i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Grandi	L'utilizzo di sistemi rt-CGM rispetto a SMBG era associato a :	

La terapia del diabete mellito di tipo 1

	<p>- Riduzione dei livelli di emoglobina glicata (MD -0.24% IC95% -0.44,-0.04).</p> <p>- Riduzione del rischio di ipoglicemie (OR 0.38 IC95% 0.19-0.77).</p> <p>- Riduzione della variabilità glicemica (outcomes eterogenei tra i diversi studi disponibili: Deviazione Standard, Coefficiente di variazione, Mean Amplitude of Glucose Excursion)</p> <p>Nessuna differenza significativa è stata riscontrata nella valutazione della qualità di vita e della soddisfazione per il trattamento (dati eterogenei o molto spesso outcomes non indagati).</p>	
<p>Effetti sfavorevoli</p> <p><i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Non rilevanti.	
<p>Grado di evidenza</p> <p><i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderato	Moderata per gli outcome critici disponibili considerati	
<p>Valore</p> <p><i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Il	

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	raggiungimento di adeguati livelli di HbA1c, evitando il più possibile gli episodi ipoglicemici, è già indicato tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 1 dalle principali linee guida <sup>2-4</sup> .	
<p>Bilancio degli effetti</p> <p><i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	<p>Riduzione significativa degli eventi ipoglicemici.</p> <p>Riduzione dei livelli di emoglobina glicata.</p> <p>Riduzione della variabilità glicemica.</p>	
<p>Risorse necessarie</p> <p><i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Risparmio moderato	<p>Il sistema rt-CGM è cost-effective rispetto a SMBG.</p> <p>Dati recenti<sup>5</sup> mostrano come il caso base ICER sia robusto rispetto alle variazioni del tasso di sconto, i livelli di HbA1c al baseline e utility iniziale. Il caso base ICER è influenzato dall'aumento dell'utilizzo di SMBG, aumento o diminuzione di disutilità legate all'ipoglicemia e aumento o diminuzione</p>	



*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<p>della riduzione nel tasso di eventi ipoglicemici gravi associati al CGM.</p> <p>Alcuni dati spagnoli sostengono invece che i sistemi rt-CGM non siano cost-effective per il monitoraggio glicemico<sup>6</sup>.</p> <p>Wan et al.<sup>7</sup> hanno evidenziato nel contesto di un trial randomizzato che il rt-CGM ha aumentato i costi senza immediatamente migliorare la qualità di vita misurata dall'EQ-5D. Tuttavia, il CGM ha ridotto i livelli di HbA1c, l'uso giornaliero del test glicemico con striscia (201 strisce/anno) e gli eventi di ipoglicemia non grave. Quando questi benefici clinici erano estrapolati nel corso di un periodo di 25 anni, il rt-CGM è emerso come una soluzione economicamente vantaggiosa.</p>	
<p>Grado di evidenza sulle risorse necessarie</p>		
<p><i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i></p>		
<p>Giudizio</p>	<p>Evidenza</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
<p>Alto</p>	<p>Le prove attuali indicano che sistemi rt-CGM sono costo-efficaci per il trattamento del diabete mellito di tipo 1.</p>	
<p>Costo-efficacia</p>		
<p><i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i></p>		
<p>Giudizio</p>	<p>Evidenza</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

A favore dell'intervento	Le prove attuali indicano che sistemi rt-CGM sono costo-efficaci per il trattamento del diabete mellito di tipo 1.	
<p>Equità</p> <p><i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente aumentata	Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti.	
<p>Accettabilità</p> <p><i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili	
<p>Fattibilità</p> <p><i>L'intervento è fattibile?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Non sono necessarie risorse aggiuntive rispetto a quelle della pratica clinica routinaria.	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No <input type="checkbox"/>	Probab. No <input type="checkbox"/>	Probab. Si <input type="checkbox"/>	Si <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti favorevoli	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Grandi <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti sfavorevoli	Grandi <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Grado di evidenza	Molto bassa <input type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input checked="" type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>			Nessuno studio <input type="checkbox"/>
Valore	Molto rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. non rilevante <input type="checkbox"/>	Non rilevante <input checked="" type="checkbox"/>			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	A favore <input checked="" type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Risorse necessarie	Elevate <input type="checkbox"/>	Moderate <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Moderato risparmio <input checked="" type="checkbox"/>	Ampio risparmio <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Evidenza su risorse	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	A favore <input checked="" type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Equità	Ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. nessun impatto <input type="checkbox"/>	Probab. aumentata <input checked="" type="checkbox"/>	Aumentata <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Accettabilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Fattibilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE

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

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 scompensato e/o con ipoglicemie severe si raccomanda di utilizzare sistemi di monitoraggio in continuo real-time rispetto all'automonitoraggio glicemico capillare.

### Motivazione della raccomandazione

Diversi trials clinici randomizzati hanno evidenziato vantaggi sul rischio di ipoglicemia, sui livelli di emoglobina glicata e sulla variabilità glicemica quando i soggetti partecipanti utilizzavano sistemi di monitoraggio in continuo real-time rispetto all'automonitoraggio glicemico capillare. L'utilizzo di sistemi di monitoraggio in continuo real-time è risultato essere costo-efficace.

### Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Si era preventivamente stabilito di condurre analisi separate per tre distinti sottogruppi di pazienti (soggetti con diabete scompensato, soggetti con diabete non scompensato, soggetti con storia di ipoglicemie severe) e per ognuno dei sottogruppi di esplorare gli effetti sugli outcomes critici. Gli studi inclusi nella metanalisi comprendevano solo pazienti con diabete scompensato e/o con storia di ipoglicemie severe.

### Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'utilizzo di sistemi di monitoraggio in continuo real-time e, di contro, degli svantaggi associati all'automonitoraggio glicemico capillare. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

### Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione della linea guida può essere condotto valutando la proporzione di soggetti trattati con sistemi di monitoraggio in continuo real-time sul totale dei soggetti affetti da diabete. Tale monitoraggio può essere fatto mediante la consultazione di database già esistenti<sup>8-9</sup>.

Priorità di ricerca
---------------------

Nessuna.

## EVIDENZE A SUPPORTO

Le evidenze a supporto della presente raccomandazione derivano da una meta-analisi di trial clinici randomizzati che è stata aggiornata, senza trovare, utilizzando la stessa stringa di ricerca, nuovi studi che modificassero i risultati. Per i metodi ed i risultati si rimanda alla pubblicazione<sup>10</sup>.

La terapia del diabete mellito di tipo 1

Grado di evidenza (GRADE)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	rt-CGM	SMBG	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

HbA1c

8	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	554	527	-	MD 0.24 lower (0.44 lower to 0.04 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	---	------------------	----------

Ipoglicemie

8	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	strong association	43/466 (9.2%)	73/454 (16.1%)	OR 0.38 (0.19 to 0.77)	93 fewer per 1,000 (from 126 fewer to 32 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------------	----------------	------------------------	---	--------------	--

a. la maggior parte degli studi hanno un disegno open-label



EVIDENZE ECONOMICHE

Autori	Titolo	Paese	Obiettivo dichiarato	Orizzonte temporale	Tasso di sconto	Costo incrementale: calcolato come il costo medio associato a una strategia meno il costo medio della strategia di confronto	Effetto incrementale (QALY): calcolato come la media di QALY associati a una strategia meno la media QALY della strategia di confronto	Cost effectiveness (€/£/\$ per QALY guadagnato): rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER), calcolato come il costo incrementale diviso gli effetti incrementali	Conclusioni salienti (degli autori)
Chaugule 2017	<i>Cost Effectiveness of G5 Mobile Continuous Glucose Monitoring (CGM) device compared with Self-Monitoring of Blood Glucose (SMBG) alone for people with Type 1 diabetes from the Canadian societal Perspective</i>	Canada	<i>To evaluate the cost-effectiveness of real-time continuous glucose monitoring (CGM) compared to self-monitoring of blood glucose (SMBG) alone in people with type 1 diabetes (T1DM) using multiple daily injections (MDI) from the Canadian societal perspective</i>	50 anni	1,5%	Rispetto al SMBG, l'uso del sistema CGM G5 Mobile risulta associato ad un costo aggiuntivo di 113.334 CAD pro-capite/lifetime	Rispetto al SMBG, l'uso del sistema CGM G5 Mobile risulta associato ad un guadagno di 3,35 QALY	Rispetto al SMBG, l'uso del sistema CGM G5 Mobile risulta associato a 33.789 CAD per QALY guadagnato	<i>The base case ICER is robust to changes in discount rate, baseline HbA1c level, and starting utility of the people with T1DM cohort. The base case ICER is impacted by the increase in SMBG usage, increase or decrease in hypoglycemia-related disutilities, and increase or decrease in the reduction in the rate of severe hypoglycemic events associated with CGM. The</i>

La terapia del diabete mellito di tipo 1

									<i>results demonstrate that G5 Mobile is a cost-effective intervention at a willingness-to-pay threshold of \$50,000 CAD/QALY</i>
Garcia-Lorenzo 2018	<i>Cost-effectiveness analysis of real-time continuous monitoring glucose compared to self-monitoring of blood glucose for diabetes mellitus in Spain</i>	Spagna	<i>To evaluate the cost-effectiveness of RT-CGM compared to SMBG in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) which should support decision-making on public funding of RT-CGM in Spain</i>	73 anni	3%	Rispetto al SMBG, l'uso del sistema CGM risulta associato ad un costo aggiuntivo di 118.135 EUR pro-capite/lifetime	Rispetto al SMBG, l'uso del sistema CGM risulta associato ad un guadagno di 0,05 QALY	Rispetto al SMBG, l'uso del sistema CGM risulta associato ad un ICER di 2.554.723 EUR per QALY guadagnato.	<i>Our results show that RT-CGM is more effective than SMBG for glucose monitoring for both T1DM and T2DM patients; however, it is also significantly costlier. We estimated ICERs of €2 554 723 and €180 533 per QALY respectively, which are considerably higher than the estimated threshold in Spain and in any other country. Therefore, RT-CGM does not appear to be cost-effective for glucose monitoring in DM</i>

La terapia del diabete mellito di tipo 1

									patients in Spain from the NHS perspective.
Wan 2018	Cost-effectiveness of Continuous Glucose Monitoring for adults with Type 1 Diabetes compared with self-monitoring of blood glucose: the DIAMOND randomized trial	USA	To evaluate the societal cost-effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) in patients with type 1 diabetes (T1D) using multiple insulin injections	6 mesi 25 anni	3%	A 6 mesi, l'uso del sistema CGM risulta associato ad un costo aggiuntivo di 3.796 USD pro-capite. A 25 anni, l'uso del sistema CGM risulta associato ad un costo aggiuntivo di 55.208 USD pro-capite.	A 6 mesi, CGM e SMBG hanno mostrato simili QALY (0.462 vs 0.455). A 25 anni, rispetto al SMBG, l'uso del sistema CGM risulta associato ad un guadagno di 0,54 QALY.	A 6 mesi, l'ICER non è stato calcolato per via della mancanza di differenza in termini di QALY (SMBG dominante su CGM). A 25 anni, l'uso del sistema CGM risulta associato a 98.108 USD per QALY guadagnato	<i>Within the trial (6 months), CGM increased costs without immediately improving QoL as measured by the EQ-5D. However, CGM reduced HbA1c (0.6% DiD), daily strip test use (201 strips/year DiD), and nonsevere hypoglycemia events (25 episodes/year DiD). When these clinical benefits were extrapolated over a lifetime (25 years), CGM emerged as a cost-effective intervention. This base-case result was robust to most of the sensitivity analyses. Most of</i>

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

									<i>the incremental cost was attributable to the CGM costs (5,548 USD per annum).</i>
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

## 2.2 MONITORAGGIO INTERMITTENTE DEL GLUCOSIO

Pazienti con diabete di tipo 1, confronto tra monitoraggio intermittente del glucosio (FGM, Flash Glucose Monitoring) e automonitoraggio glicemico capillare (SMBG).

Quesito

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 è preferibile l'utilizzo di un monitoraggio intermittente del glucosio (FGM, Flash Glucose Monitoring) o di automonitoraggio glicemico capillare(SMBG)?

Outcomes

*Critici:* Ipoglicemia (7)

HbA1c (7)

Variabilità glicemica (7)

Qualità della vita (7)

Soddisfazione per il trattamento (7)

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 1
<i>Intervento</i>	Monitoraggio intermittente del glucosio
<i>Confronto</i>	Automonitoraggio glicemico capillare
<i>Outcome critici</i>	Ipoglicemia, HbA1c, Variabilità glicemica, Qualità della vita, Soddisfazione per il trattamento
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<p>Si</p>	<p>I principali trial clinici sul ruolo del controllo glicemico sullo sviluppo delle complicanze nel diabete di tipo 1 hanno utilizzato l'automonitoraggio glicemico come elemento della strategia terapeutica<sup>1</sup>. L'autocontrollo glicemico (SMBG, Self Monitoring Blood Glucose) è inteso come monitoraggio della glicemia capillare, interpretazione dei risultati glicemici e conseguenti interventi terapeutici coerenti a migliorarli. Le persone con diabete devono essere educate a eseguirlo in collaborazione con il personale sanitario. Esso rappresenta una componente importante nella gestione della malattia diabetica, sia per ottenere un buon controllo metabolico, sia per ridurre il rischio di ipoglicemie.</p> <p>Una relativamente nuova modalità di monitoraggio del glucosio è il cosiddetto "Flash Glucose Monitoring", una rilevazione del glucosio interstiziale "on</p>	

	<p>demand”, cioè a richiesta del paziente.</p> <p>Si tratta di un sistema che utilizza un sensore ad ago inserito sottocute e sostituito ogni 14 giorni, in grado di leggere le concentrazioni di glucosio nel liquido interstiziale. Il sensore misura in continuo il glucosio interstiziale ma il dato viene visualizzato solo quando il paziente scansiona il sensore con un apposito lettore o con il cellulare. È possibile ottenere una rielaborazione delle scansioni eseguite dal paziente su periodi prolungati ottenendo un “Profilo Glicemico Ambulatoriale” (“AGP”), che fornisce una sintesi dell’andamento nel corso di una giornata “tipo” rappresentativa del periodo temporale esaminato, con una serie di elaborazioni statistiche.</p> <p>Il sensore FGM attualmente disponibile non necessita di calibrazioni quotidiane su sangue capillare e presenta dati di accuratezza in linea con i sensori disponibili.</p> <p>Si tratta di un dispositivo, almeno nella sua prima versione, non fornito di allarmi e che non si collega con pompe</p>	
--	--	--

	da infusione di insulina.	
Effetti favorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderati	<p>L'utilizzo di sistemi FGM rispetto a SMBG era associato a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- riduzione della percentuale di tempo trascorso in ipoglicemia (-1.24, SE 0.239 h/day) pari a -38%;</li> <li>- miglioramento della variabilità glicemica del glucosio in termini di MAGE (-11 (3.0)), LBGI (-0.7 (0.12)), CONGA (-17 (3.3));</li> <li>- maggiore soddisfazione del trattamento in termini di soddisfazione totale del trattamento (6.1[0.84]; p&lt;0.0001) e frequenza percepita dell'iperglicemia (-1.0 [0.22]; p&lt;0.0001);</li> <li>- tempo nell'intervallo glicemico ottimale 1.6 (0.30).</li> </ul> <p>I livelli di HbA1c DM -0.06 (0.054) non erano significativamente differenti tra i gruppi.</p>	
Effetti sfavorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		



*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Non rilevanti	
<b>Grado di evidenza</b> <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderato	Moderato per gli outcome critici disponibili considerati	
<b>Valore</b> <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Il raggiungimento di adeguati livelli di HbA1c, evitando il più possibile gli episodi ipoglicemici, è già indicato tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 1 dalle principali linee guida <sup>2-4</sup> .	
<b>Bilancio degli effetti</b> <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	<ul style="list-style-type: none"> <li>- riduzione del tempo trascorso in ipoglicemia</li> <li>- migliore variabilità glicemica del glucosio</li> <li>- maggiore soddisfazione del trattamento</li> </ul>	
<b>Risorse necessarie</b> <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<p>Risparmio moderato</p>	<p>Il sistema FGM è cost-effective rispetto a SMBG.</p> <p>Rispetto al SMBG, l'uso del sistema FGM risulta associato a 267,01 EUR per caso di ipoglicemia evitato<sup>11</sup>.</p> <p>Rispetto al SMBG, l'uso del sistema FGM risulta associato a 291.130 CAD per QALY guadagnato<sup>12</sup>. L'analisi mostra che i migliori esiti dell'ipoglicemia e il beneficio di utilità per la salute associati al FGM possono tradursi in valore economico rispetto all'SMBG, con costi incrementali per QALY sotto soglie accettabili di disponibilità a pagare. Poiché i risultati sono rimasti solidi attraverso le analisi degli scenari, il monitoraggio flash può essere considerato conveniente in una popolazione svedese tra gli utilizzatori di insulina intensivi con T1D.</p>	
<p>Grado di evidenza sulle risorse necessarie</p> <p><i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

Moderato	Le prove attuali indicano che sistemi FGM sono costo-efficaci per il trattamento del diabete mellito di tipo 1.	
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	Le prove attuali indicano che sistemi FGM sono costo-efficaci per il trattamento del diabete mellito di tipo 1.	
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente aumentata	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 sì	Non esistono evidenze disponibili	
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	Non sono necessarie risorse aggiuntive rispetto a quelle della pratica clinica routinaria.	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No <input type="checkbox"/>	Probab. No <input type="checkbox"/>	Probab. Si <input type="checkbox"/>	Si <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti favorevoli	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Moderati <input checked="" type="checkbox"/>	Grandi <input type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti sfavorevoli	Grandi <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Grado di evidenza	Molto bassa <input type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input checked="" type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>			Nessuno studio <input type="checkbox"/>
Valore	Molto rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. non rilevante <input type="checkbox"/>	Non rilevante <input checked="" type="checkbox"/>			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	A favore <input checked="" type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Risorse necessarie	Elevate <input type="checkbox"/>	Moderate <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Moderato risparmio <input checked="" type="checkbox"/>	Ampio risparmio <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Evidenza su risorse	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	A favore <input checked="" type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Equità	Ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. nessun impatto <input type="checkbox"/>	Probab. aumentata <input checked="" type="checkbox"/>	Aumentata <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Accettabilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Fattibilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE

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

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 in buon controllo si suggerisce l'opzione di utilizzare sistemi di monitoraggio intermittente del glucosio (FGM, Flash Glucose Monitoring) rispetto ai sistemi di autocontrollo capillare della glicemia.

### Motivazione della raccomandazione

Le evidenze disponibili hanno rilevato vantaggi sull'ipoglicemia, sulla variabilità glicemica e sulla soddisfazione per il trattamento quando i soggetti partecipanti utilizzavano sistemi di monitoraggio intermittente del glucosio (FGM, Flash Glucose Monitoring) rispetto all'automonitoraggio glicemico capillare. L'utilizzo di sistemi di monitoraggio intermittente del glucosio è risultato essere costo-efficace.

### Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Le evidenze disponibili consentono di valutare l'effetto di utilizzo di sistemi di monitoraggio flash solo in popolazione affetta da diabete mellito di tipo 1 in buon controllo.

### Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'utilizzo di sistemi di monitoraggio intermittente del glucosio e, di contro, degli svantaggi associati all'automonitoraggio glicemico capillare. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

### Valutazione e monitoraggio

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione della linea guida può essere condotto valutando la proporzione di soggetti trattati con sistemi di monitoraggio intermittente del glucosio sul totale dei soggetti affetti da diabete di tipo 1. Tale monitoraggio può essere fatto mediante la consultazione di database già esistenti<sup>8-9</sup>.

Priorità di ricerca
---------------------

Nessuna.

## EVIDENZE A SUPPORTO

Le evidenze a supporto della presente raccomandazione derivano da una meta-analisi di trial clinici randomizzati che è stata aggiornata, senza trovare, utilizzando la stessa stringa di ricerca, nuovi studi che modificassero i risultati. Per i metodi ed i risultati si rimanda alla pubblicazione<sup>13</sup>.




La terapia del diabete mellito di tipo 1


Grado di evidenza (GRADE)

Certainty assessment							Ne of patients		Effect		Certainty	Importance
Ne of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	FGM	SMBG	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

HbA1c

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	119	119	-	MD -0.06 (SE 0.054)	 MODERATE	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----	-----	---	---------------------	--	--

Ipoglicemiamd

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	1.32/119 (1.1%)	1.69/119 (1.4%)	-	MD -1.24 (SE 0.239)	 MODERATE	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	---	---------------------	--	--

a. Le casistiche arruolate nei trial sono esigue o derivanti da un unico trial

EVIDENZE ECONOMICHE

Autori	Titolo	Paese	Orizzonte temporale	Tasso di sconto	Fonti dati efficacia e sicurezza	Fonti dati economici	Costo incrementale: calcolato come il costo medio associato a una strategia meno il costo medio della strategia di confronto	Effetto incrementale (QALY): calcolato come la media di QALY associati a una strategia meno la media QALY della strategia di confronto	Cost effectiveness (€/£/\$ per QALY guadagnato): rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER), calcolato come il costo incrementale diviso gli effetti incrementali	Conclusioni salienti (degli autori)
Bilir 2018	<i>Cost-effectiveness analysis of a Flash Glucose Monitoring system for patients with Type 1 Diabetes receiving intensive insulin treatment in Sweden</i>	Svezia	50 anni	3%	Studio clinico	Letteratura e servizio sanitario nazionale	Rispetto al SMBG, l'uso del sistema FGM risulta associato ad un costo aggiuntivo di 233.282 SEK pro-capite/lifetime	Rispetto al SMBG, l'uso del sistema FGM risulta associato ad un guadagno di 0,80 QALY	Rispetto al SMBG, l'uso del sistema FGM risulta associato a 291.130 CAD per QALY guadagnato	<i>This analysis shows that improved hypoglycaemia outcomes and health utility benefit associated with flash monitoring may translate into economic value compared to SMBG, with incremental costs per QALY under acceptable</i>

La terapia del diabete mellito di tipo 1

										<i>willingness-to-pay thresholds. As results remained robust across scenario analyses, flash monitoring may be considered costeffective in a Swedish population among T1D intensive insulin users.</i>
Gil-Ibáñez 2020	<i>Cost-effectiveness analysis of glycaemic control of a glucose monitoring system (FreeStyle Libre®) for patients with type 1 diabetes in primary health care of Burgos</i>	Spagna	2 anni	Non riportato	Banca dati ospedaliera	Banca dati ospedaliera	Rispetto al SMBG, l'uso del sistema FGM risulta associato ad un costo aggiuntivo di 1.440,63 EUR per paziente	Rispetto al SMBG, l'uso del sistema FGM risulta associato ad una riduzione del rischio di casi di ipoglicemia del 23,2%	Rispetto al SMBG, l'uso del sistema FGM risulta associato a 267,01 EUR per caso di ipoglicemia evitato	<i>Despite its limitations, this study has provided comprehension of the potential financial value of the use of flash monitoring versus the traditional method in patients with DM1 in primary healthcare, and has shown that better results in the rate of hypoglycaemias and better general</i>

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

										<i>metabolic control with instantaneous monitoring may lead to an added value compared with the traditional monitoring with finger pricking.</i>
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
2. Standard Italiani per la cura del diabete mellito <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf>. Last accessed on June, 11st 2021.
3. NICE Guideline 2015 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17> Last accessed on June, 11st 2021.
4. Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. *Diabetes care* 2021; 44(Suppl 1).
5. Chaugule S, Graham C. Cost-effectiveness of G5 Mobile continuous glucose monitoring device compared to self-monitoring of blood glucose alone for people with type 1 diabetes from the Canadian societal perspective. *J Med Econ* 2017;20:1128-1135.
6. García-Lorenzo B, Rivero-Santana A, Vallejo-Torres L, Castilla-Rodríguez I, García-Pérez S, García-Pérez L, Perestelo-Pérez L. Cost-effectiveness analysis of real-time continuous monitoring glucose compared to self-monitoring of blood glucose for diabetes mellitus in Spain. *J Eval Clin Pract* 2018;24:772-781.
7. Wan W, Skandari MR, Minc A, Nathan AG, Winn A, Zarei P, O'Grady M, Huang ES. Cost-effectiveness of Continuous Glucose Monitoring for Adults With Type 1 Diabetes Compared With Self-Monitoring of Blood Glucose: The DIAMOND Randomized Trial. *Diabetes Care* 2018;41:1227-1234.
8. <https://www.siditalia.it/ricerca/centro-studi-e-ricerche/22-ricerca/centro-studi-e-ricerche/68-arnodiabete>. Last accessed on June, 11st 2021.
9. <https://aemmedi.it/annali-amd/>. Last accessed on June, 11st 2021.
10. Dicembrini I, Cosentino C, Monami M, Mannucci E, Pala L. Effects of real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2021;58:401-410.

- 11 Gil-Ibáñez MT, Aispuru GR. Cost-effectiveness analysis of glycaemic control of a glucose monitoring system (FreeStyle Libre®) for patients with type 1 diabetes in primary health care of Burgos. *Enferm Clin (Engl Ed)*. 2020;30:82-88.
12. Bilir SP, Hellmund R, Wehler B, Li H, Munakata J, Lamotte M. Cost-effectiveness Analysis of a Flash Glucose Monitoring System for Patients with Type 1 Diabetes Receiving Intensive Insulin Treatment in Sweden. *Eur Endocrinol* 2018;14:73-79.
13. Dicembrini I, Cosentino C, Monami M, Mannucci E, Pala L. Effects of real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2021 ;58:401-410.

## Attività fisica

### 3.1 ATTIVITÀ FISICA

Pazienti con diabete mellito di tipo 1, confronto tra attività fisica esclusivamente aerobica e contro resistenza.

Quesito

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 è preferibile svolgere attività fisica esclusivamente aerobica o contro resistenza?

Outcomes

*Critici:* Ipoglicemia (8)

HbA1c (7)

Peso corporeo (8)

*Importanti:* Preferenza del paziente (5)

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 1
<i>Intervento</i>	Attività fisica esclusivamente aerobica
<i>Confronto</i>	Attività fisica contro resistenza
<i>Outcome critici</i>	Ipoglicemia, HbA1c, Peso corporeo
<i>Setting</i>	Ambulatoriale



VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	<p>Le persone con diabete di tipo 1, giovani e adulte, traggono beneficio dall'essere fisicamente attive. Una regolare attività fisica andrebbe raccomandata a tutti.</p> <p>La risposta glicemica all'attività fisica/sportiva è altamente variabile (ipoglicemia durante edopo, ipoglicemia tardiva prevalentemente notturna, iperglicemia paradossa) in rapporto al tipo di attività, al timing, al trend glicemico pre-esercizio, allo schema di terapia insulinica e al grado di allenamento. Ciò richiede differenti tipi di aggiustamento insulinico e integrazione di carboidrati. È opportuno intensificare l'automonitoraggio glicemico prima, eventualmente durante e dopo l'esercizio fisico. Devono essere fornite indicazioni relative alla necessità di integrazione con carboidrati (in genere non necessaria per esercizi di durata inferiore a 30 minuti) e alla gestione della terapia insulinica. La</p>	

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<p>presenza di chetosi sconsiglia l'attività fisica.</p> <p>Devono essere fornite inoltre indicazioni relative al rischio di ipoglicemia durante e dopo esercizio e alla post-exercise late-onset-hypoglycemia.</p>	
<p>Effetti favorevoli</p> <p><i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccoli	<p>Nessuna differenza tra i gruppi studiati in termini di emoglobina glicata (MD 0.09 IC95% -0.19, 0.36), BMI (MD 0.17 IC95% -0.62, 0.96), ipoglicemie (OR 1.18 IC95% 0.27, 5.18).</p>	
<p>Effetti sfavorevoli</p> <p><i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevanti	<p>Nessun effetto sul rischio di ipoglicemie severe con attività fisica esclusivamente aerobica rispetto ad attività contro resistenza.</p>	
<p>Grado di evidenza</p> <p><i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Basso	Basso per gli outcome critici considerati	
<p>Valore</p> <p><i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i></p>		

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Il raggiungimento di adeguati livelli di HbA1c, evitando il più possibile gli episodi ipoglicemici, è già indicato tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 1 dalle principali linee guida <sup>1-3</sup> .	
<p><b>Bilancio degli effetti</b></p> <p><i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento del confronto	Differenza non statisticamente significativa di eventi ipoglicemici e livelli di emoglobina glicata.	
<p><b>Risorse necessarie</b></p> <p><i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non note	Non disponibili studi mirati	
<p><b>Grado di evidenza sulle risorse necessarie</b></p> <p><i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non noto	Non disponibili studi mirati	
<p><b>Costo-efficacia</b></p> <p><i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non nota	Non disponibili studi mirati	

Equità		
<i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti.	In generale, non sono attese differenze in costi o possibilità di accesso. La mancanza di strutture pubbliche dedicate potrebbe generare diseguaglianze nell'accesso in alcune aree geografiche.
Accettabilità		
<i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili	
Fattibilità		
<i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non sono necessarie risorse aggiuntive rispetto a quelle dalla pratica clinica routinaria.	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No <input type="checkbox"/>	Probab. No <input type="checkbox"/>	Probab. Si <input type="checkbox"/>	Si <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti favorevoli	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Piccoli <input checked="" type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Grandi <input type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti sfavorevoli	Grandi <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Grado di evidenza	Molto bassa <input type="checkbox"/>	Bassa <input checked="" type="checkbox"/>	Moderata <input type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>			Nessuno studio <input type="checkbox"/>
Valore	Molto rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. non rilevante <input type="checkbox"/>	Non rilevante <input checked="" type="checkbox"/>			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input checked="" type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	A favore <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Risorse necessarie	Elevate <input type="checkbox"/>	Moderate <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Moderato risparmio <input type="checkbox"/>	Ampio risparmio <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input checked="" type="checkbox"/>
Evidenza su risorse	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	A favore <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input checked="" type="checkbox"/>
Equità	Ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. nessun impatto <input type="checkbox"/>	Probab. aumentata <input type="checkbox"/>	Aumentata <input type="checkbox"/>	Variabile <input checked="" type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Accettabilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Fattibilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione condizionata nè a favore nè contro l'intervento, con qualità delle prove bassa.

In soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1 il panel suggerisce di praticare attività fisica esclusivamente aerobica o contro resistenza.

### Motivazione della raccomandazione

Diversi trials clinici randomizzati hanno evidenziato nessun vantaggio o svantaggio sul rischio di ipoglicemia, sui livelli di emoglobina glicata e sul peso corporeo quando i soggetti partecipanti praticavano attività fisica esclusivamente aerobica piuttosto che controresistenza. Non sono disponibili valutazioni di costo-efficacia.

### Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Non è stata riscontrata eterogeneità tra gli studi nelle metanalisi eseguite per gli outcome critici, pertanto non si sono esplorati sottogruppi.

### Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli della neutralità di esecuzione di attività fisica esclusivamente aerobica piuttosto che contro resistenza. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

### Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza alle linee guida per quanto riguarda raccomandazioni su interventi non farmacologici è problematica. 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

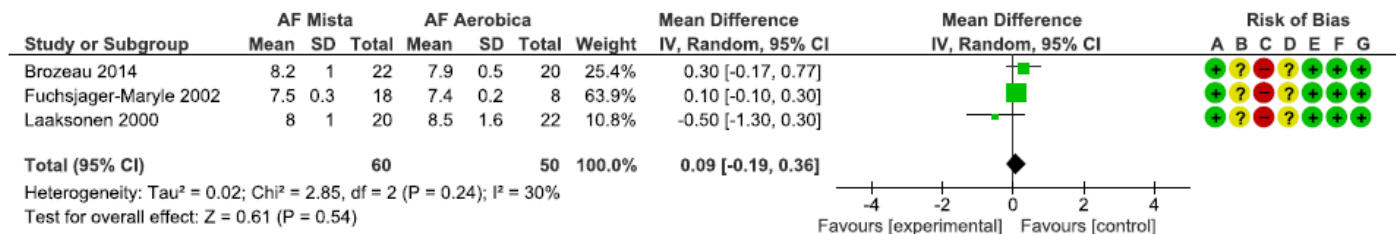
Nessuna.



## EVIDENZE A SUPPORTO

Le evidenze da cui deriva questa raccomandazione sono contenute in una metanalisi già pubblicata da cui si sono estrapolati solo gli studi coinvolgenti popolazione adulta<sup>4</sup>.

Figura 1 - Effetti dell'attività fisica esclusivamente aerobica rispetto ad attività contro resistenza sui livelli di emoglobina glicata.



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

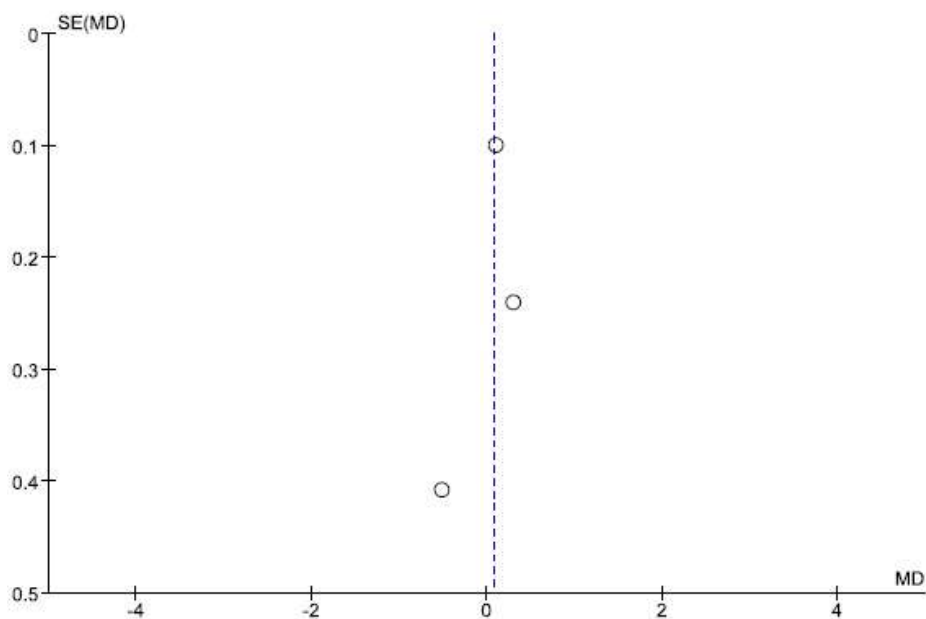
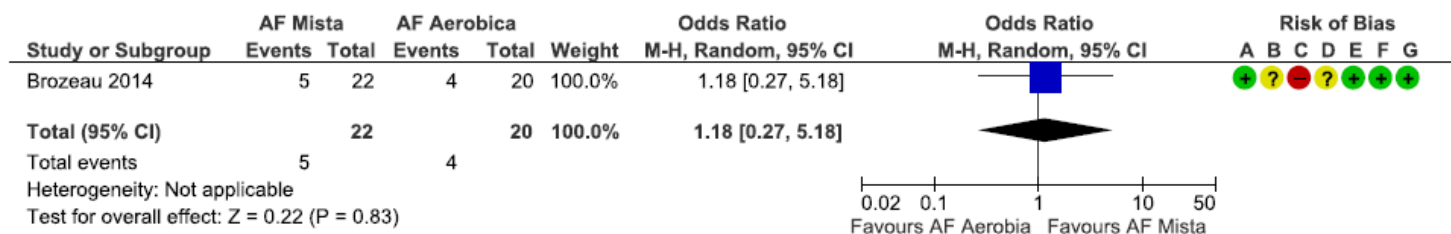


Figura 2 - Effetti dell'attività fisica esclusivamente aerobica rispetto ad attività contro resistenza sugli eventi ipoglicemici.



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

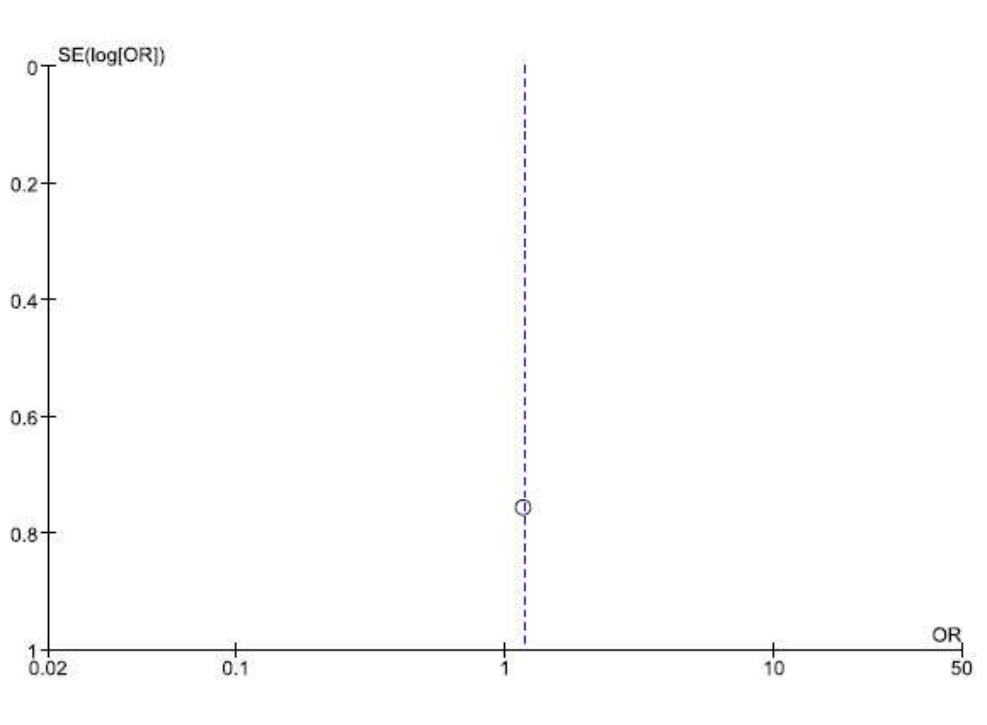
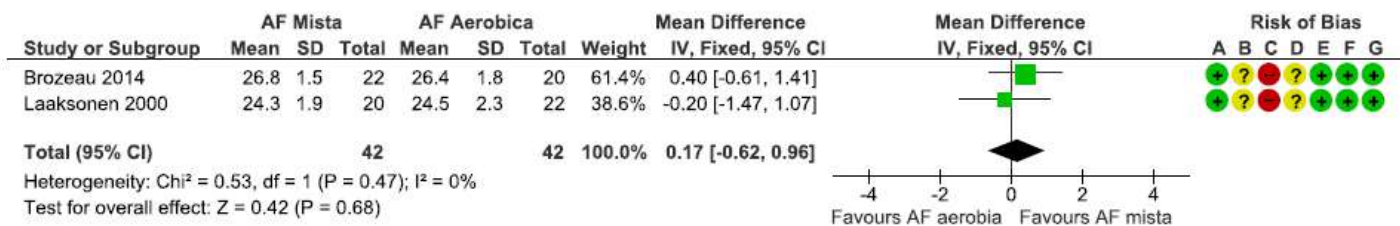
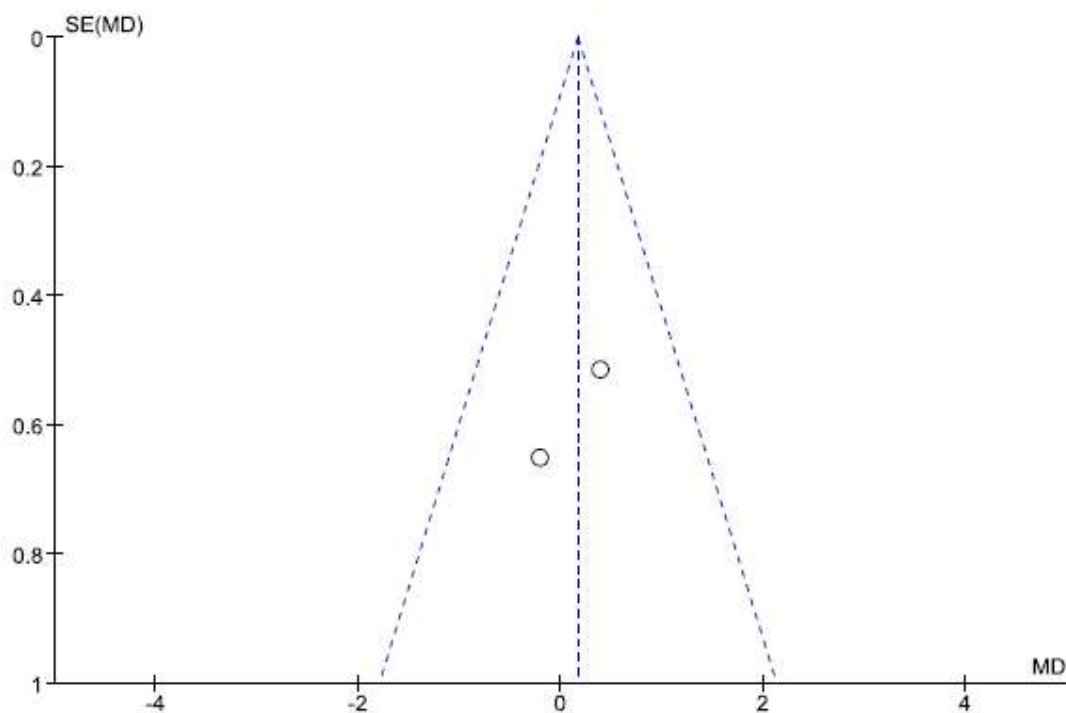


Figura 3 - Effetti dell'attività fisica esclusivamente aerobica rispetto ad attività contro resistenza sui livelli di BMI



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)

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	attività fisica esclusivamente aerobica	attività fisica contro resistenza	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

HbA1c

3	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>b</sup>	none	50	60	-	MD 0.09 higher (0.19 lower to 0.36 higher)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----	----	---	--	-------------	----------

BMI

2	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>b</sup>	none	42	42	-	MD 0.17 higher (0.62 lower to 0.96 higher)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----	----	---	--	-------------	----------

Ipglicemia

1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>b</sup>	none	5/22 (22.7%)	4/20 (20.0%)	OR 1.18 (0.27 to 5.18)	28 more per 1,000 (from 137 fewer to 364 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	--------------	--------------	------------------------	--	-------------	----------

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 esigue o derivanti da un unico trial

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Standard Italiani per la cura del diabete mellito <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf>. Last accessed on June, 11st 2021.
2. NICE Guideline 2015 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17> Last accessed on June, 11st 2021.
3. Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. Diabetes care 2021; 44(Suppl 1).
4. Wu N, Bredin SSD, Guan Y, Dickinson K, Kim DD, Chua Z , Kaufman K, Warburton DER. Cardiovascular Health Benefits of Exercise Training in Persons Living with Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med 2019;8:253.

## Terapia nutrizionale

#### 4.1 CONTEGGIO DEI CARBOIDRATI

Pazienti con diabete mellito di tipo 1, confronto tra conteggio dei carboidrati e dosaggio dell'insulina prandiale senza conteggio dei carboidrati.

Quesito

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 è vantaggioso utilizzare la tecnica del conteggio dei carboidrati?

Outcomes

*Critici:* Ipoglicemia (8)

Iperglicemia (8)

HbA1c (8)

*Importanti:* Peso corporeo (6)

Preferenza del paziente (5)

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 1
<i>Intervento</i>	Conteggio dei carboidrati
<i>Confronto</i>	Dosaggio insulina prandiale senza conteggio dei carboidrati
<i>Outcome critici</i>	Ipoglicemia, Iperglicemia, HbA1c
<i>Setting</i>	Ambulatoriale



VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<p>Sì</p>	<p>La terapia medica nutrizionale nel diabete di tipo 1 è necessaria per adeguare la terapia insulinica all'apporto di nutrienti, garantendo il raggiungimento di un soddisfacente controllo glicemico<sup>1</sup>. L'adozione di specifici programmi di educazione nutrizionale determina un miglioramento del controllo della glicemia e una riduzione del rischio di ospedalizzazione nelle persone con diabete di tipo 1<sup>2</sup>.</p> <p>L'adozione della tecnica del counting dei carboidrati, con i relativi calcoli per stabilire il fabbisogno di insulina ad azione rapida a ciascun pasto, ha lo scopo di migliorare il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 1, sia in terapia multiiniezione che con microinfusore<sup>3</sup>. La decisione di applicare tale tecnica deve essere comunque valutata caso per caso, tenendo conto delle caratteristiche del singolo paziente.</p>	

Effetti favorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderati	<p><i>Iperglicemia</i></p> <p>Non è stato possibile valutare l'outcome iperglicemia perchè non riportato da nessuno studio considerato.</p> <p><i>Emoglobina glicata</i></p> <p>L'utilizzo della tecnica dei carboidrati si è associato ad un miglioramento significativo dei livelli di emoglobina glicata (MD -0.49, IC95% -0.85, -0.13).</p> <p><i>Ipoglicemia severa</i></p> <p>Non si sono osservate differenze nel rischio di episodi di ipoglicemia severa tra i soggetti che praticavano il conteggio dei carboidrati e quelli che non lo praticavano (RR 0.94, IC95% 0.55-1.60).</p>	
Effetti sfavorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	<p>Non si sono osservate differenze nel rischio di episodi di ipoglicemia severa tra i soggetti che praticavano il</p>	

	conteggio dei carboidrati e quelli che non lo praticavano.	
<p>Grado di evidenza</p> <p><i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Basso	Basso per gli outcomes critici considerati	
<p>Valore</p> <p><i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Il raggiungimento di adeguati livelli di glicemia post-prandiale e di HbA1c, evitando il più possibile gli episodi ipoglicemici, è già indicato tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 1 dalle principali linee guida <sup>1,4,5</sup> .	
<p>Bilancio degli effetti</p> <p><i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	Miglioramento della HbA1c, nessun effetto sul rischio di ipoglicemie	
<p>Risorse necessarie</p> <p><i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non noto	Assenza di studi specifici	

<p>Grado di evidenza sulle risorse necessarie</p> <p><i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non noto	Assenza di studi specifici	
<p>Costo-efficacia</p> <p><i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non noto	Assenza di studi specifici	
<p>Equità</p> <p><i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente nessun impatto	Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti.	
<p>Accettabilità</p> <p><i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili	
<p>Fattibilità</p> <p><i>L'intervento è fattibile?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Non sono necessarie risorse aggiuntive rispetto a quelle dalla pratica clinica routinaria.	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No <input type="checkbox"/>	Probab. No <input type="checkbox"/>	Probab. Si <input type="checkbox"/>	Si <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti favorevoli	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Moderati <input checked="" type="checkbox"/>	Grandi <input type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti sfavorevoli	Grandi <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Grado di evidenza	Molto bassa <input type="checkbox"/>	Bassa <input checked="" type="checkbox"/>	Moderata <input type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>			Nessuno studio <input type="checkbox"/>
Valore	Molto rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. non rilevante <input checked="" type="checkbox"/>	Non rilevante <input type="checkbox"/>			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	A favore <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input checked="" type="checkbox"/>
Risorse necessarie	Elevate <input type="checkbox"/>	Moderate <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Moderato risparmio <input type="checkbox"/>	Ampio risparmio <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input checked="" type="checkbox"/>
Evidenza su risorse	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	A favore <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input checked="" type="checkbox"/>
Equità	Ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. nessun impatto <input checked="" type="checkbox"/>	Probab. aumentata <input type="checkbox"/>	Aumentata <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Accettabilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Fattibilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input type="checkbox"/>	Si <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE

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

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 si suggerisce di utilizzare la tecnica del conteggio dei carboidrati per stimare l'esatto quantitativo di insulina da somministrare in occasione dei pasti.

### Motivazione della raccomandazione

Diversi trials clinici randomizzati hanno evidenziato vantaggi sull'ottenimento di buoni livelli di emoglobina glicata quando i soggetti partecipanti utilizzavano la tecnica del conteggio dei carboidrati rispetto al dosaggio dell'insulina prandiale senza conteggio dei carboidrati.

### Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Non è stata riscontrata eterogeneità tra gli studi nelle metanalisi eseguite per gli outcome critici, pertanto si è convenuto di non eseguire sottoanalisi per sottogruppi.

### Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'utilizzo della tecnica del conteggio dei carboidrati. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici. La presenza all'interno del team diabetologico di figure professionali competenti in ambito di nutrizione facilita il raggiungimento degli obiettivi previsti da questa raccomandazione.

### Valutazione e monitoraggio

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza alle linee guida per quanto riguarda raccomandazioni su interventi non farmacologici è problematica. L'inserimento in cartella clinica di informazioni riguardanti le raccomandazioni sul tipo di dieta 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

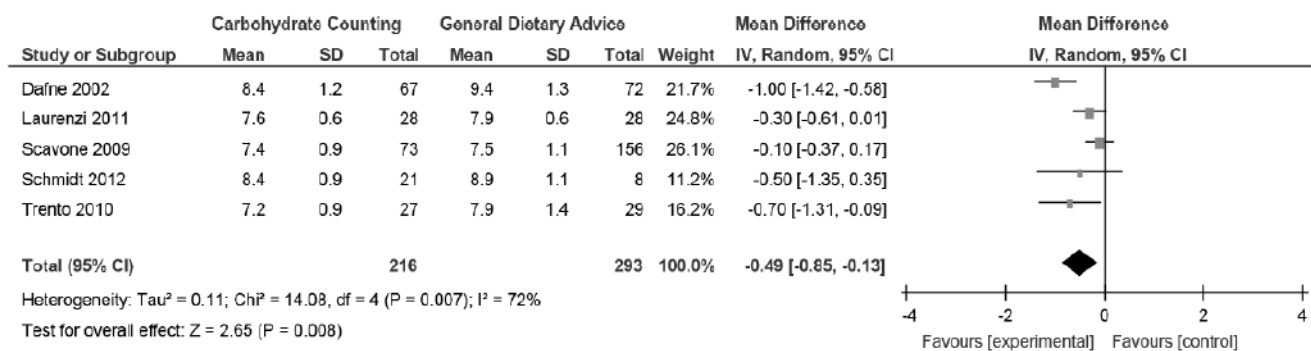
Nessuna.



## EVIDENZE A SUPPORTO

Le evidenze a supporto della presente raccomandazione derivano da una meta-analisi di trial clinici randomizzati che è stata aggiornata, senza trovare, utilizzando la stessa stringa di ricerca, nuovi studi che modificassero i risultati. Per i metodi si rimanda alla pubblicazione<sup>6</sup>.

Figura 1 - Effetti dell'utilizzo della tecnica dei carboidrati sui livelli di emoglobina glicata.

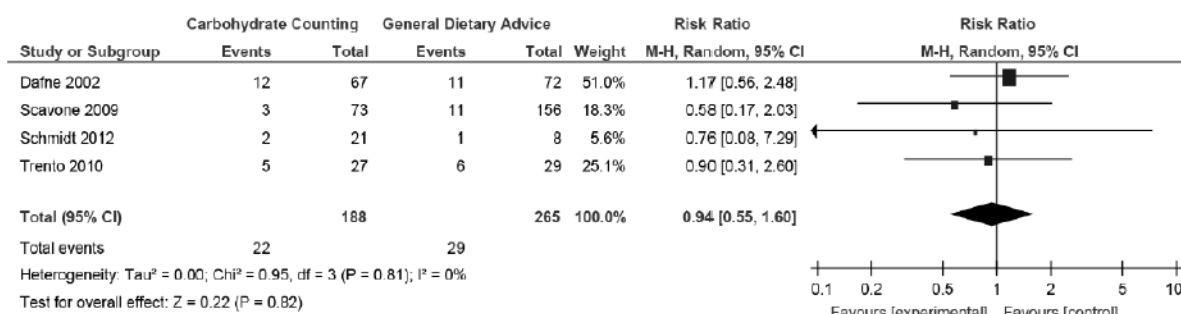


Experimental: Tecnica dei carboidrati

Control: Dosaggio dell'insulina prandiale senza conteggio dei carboidrati

La terapia del diabete mellito di tipo 1

Figura 2 - Effetti dell'utilizzo della tecnica dei carboidrati sul rischio di ipoglicemie severe.



Experimental: Tecnica dei carboidrati

Control: Dosaggio dell'insulina prandiale senza conteggio dei carboidrati

La terapia del diabete mellito di tipo 1

Grado di evidenza (GRADE)

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	l'uso della tecnica del conteggio dei CHO	il mancato uso	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

HbA1c

5	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	216	293	-	MD 0.49 lower (0.85 lower to 0.13 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--	------------------	----------

Ipglicemie

4	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>b</sup>	none	22/188 (11.7%)	29/265 (10.9%)	RR 0.94 (0.55 to 1.60)	7 fewer per 1,000 (from 49 fewer to 66 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	------------------------	--	-------------	----------

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

## 4.2 TIPO DI DIETA

Pazienti con diabete mellito di tipo 1, confronto tra dieta a basso e alto indice glicemico.

Quesito

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 è preferibile utilizzare una dieta a basso o alto indice glicemico?

Outcomes

*Critici:* Ipoglicemia (8)

Iperglicemia (8)

HbA1c (8)

Peso corporeo (8)

Profilo lipidico (8)

*Importanti:* Preferenza del paziente (5)

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 1
<i>Intervento</i>	Dieta a basso indice glicemico
<i>Confronto</i>	Dieta di altro tipo
<i>Outcome critici</i>	Ipoglicemia, Iperglicemia, HbA1c, Peso corporeo, Profilo lipidico
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<p>Si</p>	<p>La terapia medica nutrizionale nel diabete di tipo 1 è necessaria per adeguare la terapia insulinica all'apporto di nutrienti, garantendo il raggiungimento di un soddisfacente controllo glicemico<sup>1</sup>. L'adozione di specifici programmi di educazione nutrizionale determina un miglioramento del controllo della glicemia e una riduzione del rischio di ospedalizzazione nelle persone con diabete di tipo 1<sup>2</sup>.</p> <p>Esistono tuttavia diversi approcci dietetici che differiscono tra di loro per proporzione di macronutrienti e per composizione e tipologia di macronutrienti (ad alto contenuto di grassi, ad alto contenuto di fibre, con le liste di scambio di carboidrati, a basso contenuto di carboidrati, ad alto indice glicemico, a basso indice glicemico). In particolare, nell'ambito dei carboidrati, si fa riferimento ad alimenti ad alto o basso indice glicemico. L'assorbimento</p>	

	dei primi è più veloce rispetto ai secondi e può teoricamente provocare un rialzo più precoce della glicemia post-prandiale.	
Effetti favorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Bassi	Non si sono evidenziate differenze significative tra l'utilizzo di diete a basso indice glicemico e altre tipologie di diete per quanto riguarda ipoglicemia (SMD 0.13 CI95% -0.79, 1.06), HbA1c (MD 0.3 IC95% -0.79, 1.06), peso corporeo (MD -0.17 IC95% -6.12, 5.79), profilo lipidico [colesterolo totale (MD 0.05 IC95% -0.28, 0.39), HDL (MD 0.06 IC95% -0.11, 0.23), trigliceridi (MD -0.28 IC95% -0.65, 0.1)], preferenza del paziente.	
Effetti sfavorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Non si sono osservate differenze nel rischio di episodi di ipoglicemia severa tra i soggetti che seguivano diete a basso indice glicemico e quelli che non le praticavano.	Recenti evidenze derivanti da studi epidemiologici (Jenkins et al. NEJM 2021;384:1312-1322) condotti sulla popolazione generale, quindi non selettivamente rappresentata dai soggetti

		con diabete, mostrano una associazione tra diete ad alto indice glicemico ed aumentato rischio di malattia cardiovascolare e mortalità.
<p>Grado di evidenza</p> <p><i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto basso	Molto bassa per gli outcome critici considerati	
<p>Valore</p> <p><i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Il raggiungimento di adeguati livelli di glicemia post-prandiale e di HbA1c, evitando il più possibile gli episodi ipoglicemici, è già indicato tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 1 dalle principali linee guida <sup>1,4,5</sup> .	
<p>Bilancio degli effetti</p> <p><i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Nè a favore nè contrario all'intervento	Nessun effetto sugli outcomes critici considerati.	
<p>Risorse necessarie</p>		



<i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non noto	Assenza di studi specifici	
Grado di evidenza sulle risorse necessarie		
<i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non noto	Assenza di studi specifici	
Costo-efficacia		
<i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non noto	Assenza di studi specifici	
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
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili	
Fattibilità		
<i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non sono necessarie risorse aggiuntive	

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	rispetto a quelle della pratica clinica routinaria.	
--	--	--

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No <input type="checkbox"/>	Probab. No <input type="checkbox"/>	Probab. Si <input type="checkbox"/>	Si <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti favorevoli	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Piccoli <input checked="" type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Grandi <input type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti sfavorevoli	Grandi <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Grado di evidenza	Molto bassa <input checked="" type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>			Nessuno studio <input type="checkbox"/>
Valore	Molto rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. non rilevante <input checked="" type="checkbox"/>	Non rilevante <input type="checkbox"/>			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input checked="" type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	A favore <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Risorse necessarie	Elevate <input type="checkbox"/>	Moderate <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Moderato risparmio <input type="checkbox"/>	Ampio risparmio <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input checked="" type="checkbox"/>
Evidenza su risorse	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	A favore <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input checked="" type="checkbox"/>
Equità	Ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. nessun impatto <input checked="" type="checkbox"/>	Probab. aumentata <input type="checkbox"/>	Aumentata <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Accettabilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Fattibilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione condizionata di non differenza tra intervento e controllo, con qualità delle prove molto bassa.

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 si suggerisce di utilizzare una dieta non esclusivamente a basso indice glicemico.

### Motivazione della raccomandazione

Diversi trials clinici randomizzati hanno evidenziato un effetto neutro sull'ottenimento di buoni livelli di emoglobina glicata, sul rischio di ipoglicemia e iperglicemia, sul peso corporeo, sul profilo lipidico, sulla preferenza del paziente quando i soggetti partecipanti assumevano alimenti a basso indice glicemico rispetto all'assunzione di alimenti ad alto indice glicemico. Non vi sono pertanto evidenze sufficienti per non raccomandare totalmente l'assunzione di alimenti ad alto indice glicemico.

### Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Non è stata riscontrata eterogeneità tra gli studi nelle metanalisi eseguite per gli outcome critici, pertanto si è convenuto di non eseguire sottoanalisi per sottogruppi.

### Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dell'effetto neutro dell'assunzione di alimenti a basso indice glicemico rispetto all'assunzione di alimenti ad alto indice glicemico. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

### Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza alle linee guida per quanto riguarda raccomandazioni su interventi non farmacologici è problematica. L'inserimento in cartella clinica di informazioni riguardanti le raccomandazioni sul tipo di dieta 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
---------------------

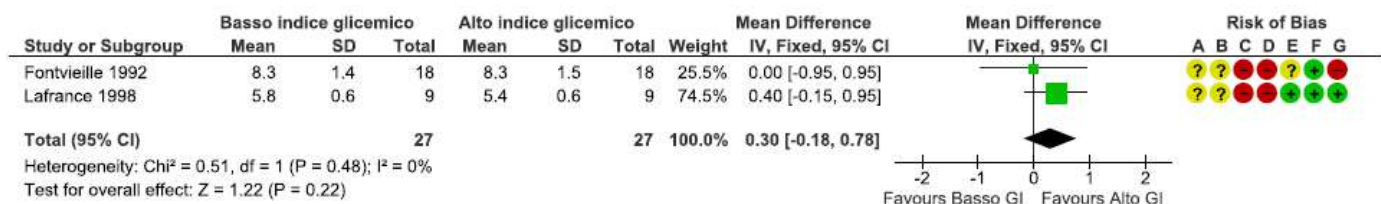
Nessuna.

## EVIDENZE A SUPPORTO

Le evidenze a supporto della presente raccomandazione derivano da una meta-analisi di trial clinici randomizzati che è stata aggiornata, senza trovare, utilizzando la stessa stringa di ricerca, nuovi studi che modificassero i risultati. Per i metodi ed i risultati si rimanda alla pubblicazione<sup>7</sup>.

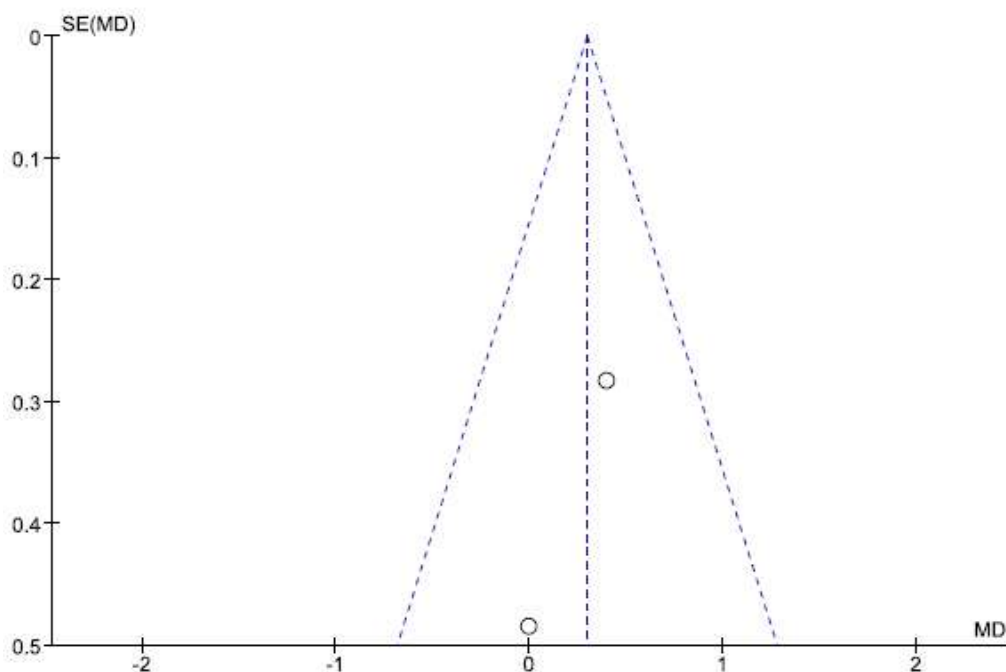
La terapia del diabete mellito di tipo 1

Figura 1 - Effetti dell'adozione di una dieta a basso indice glicemico sui livelli di emoglobina glicata.



Risk of bias legend

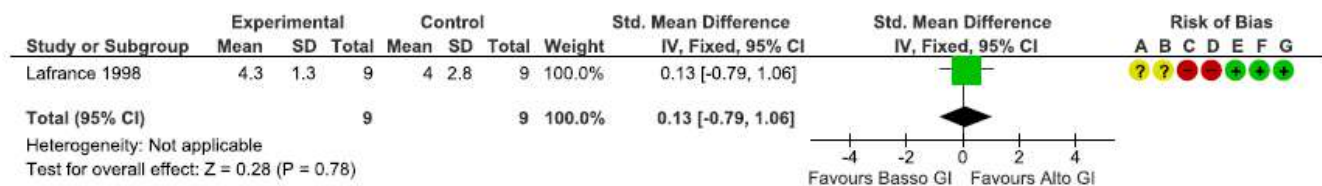
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)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





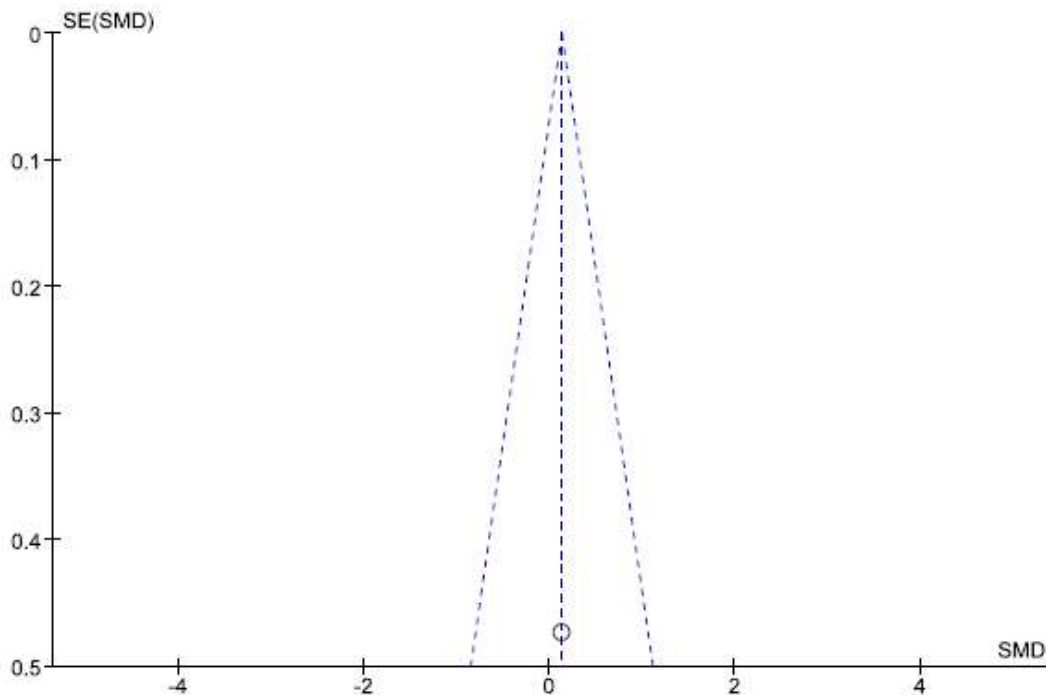
La terapia del diabete mellito di tipo 1

Figura 2 - Effetti dell'adozione di una dieta a basso indice glicemico sul rischio di ipoglicemia.



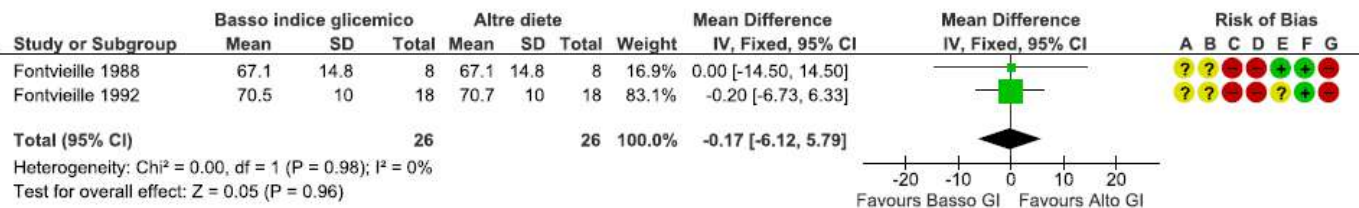
Risk of bias legend

- (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



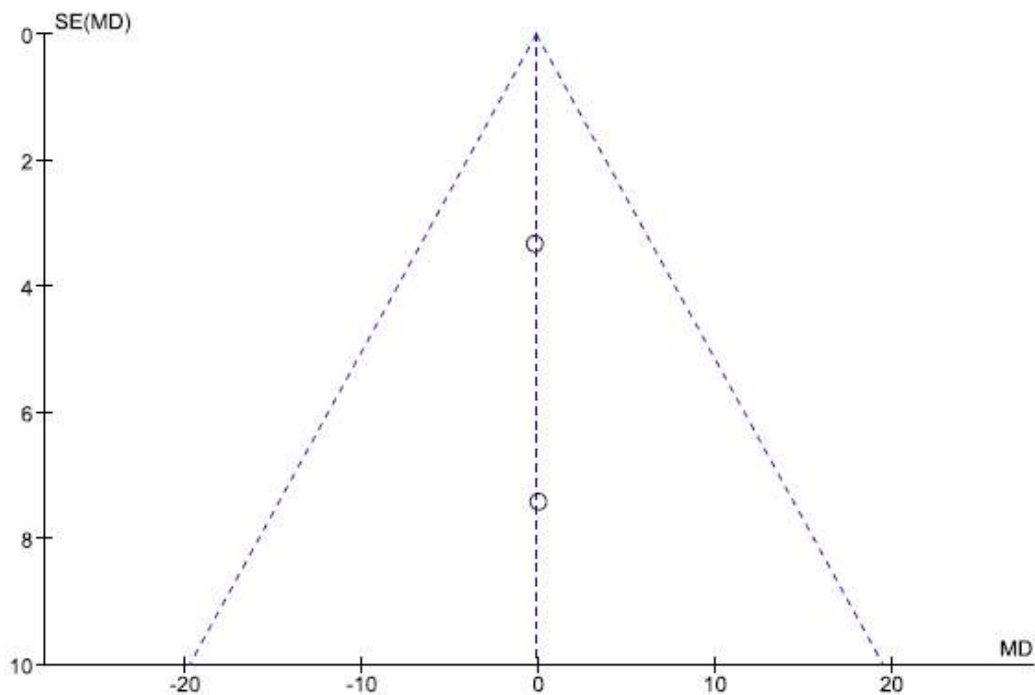
La terapia del diabete mellito di tipo 1

Figura 3 - Effetti dell'adozione di una dieta a basso indice glicemico sul peso corporeo.



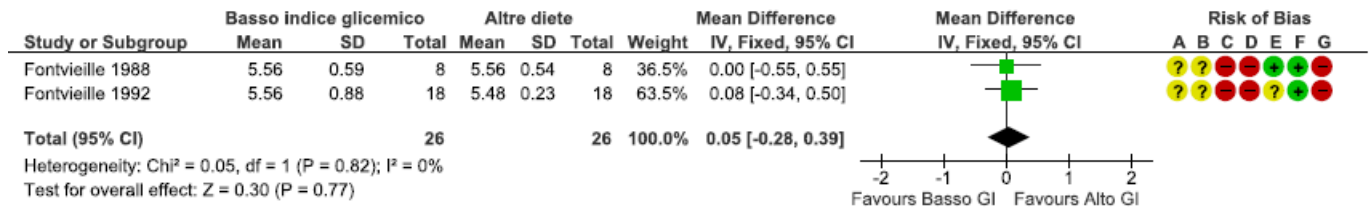
Risk of bias legend

- (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



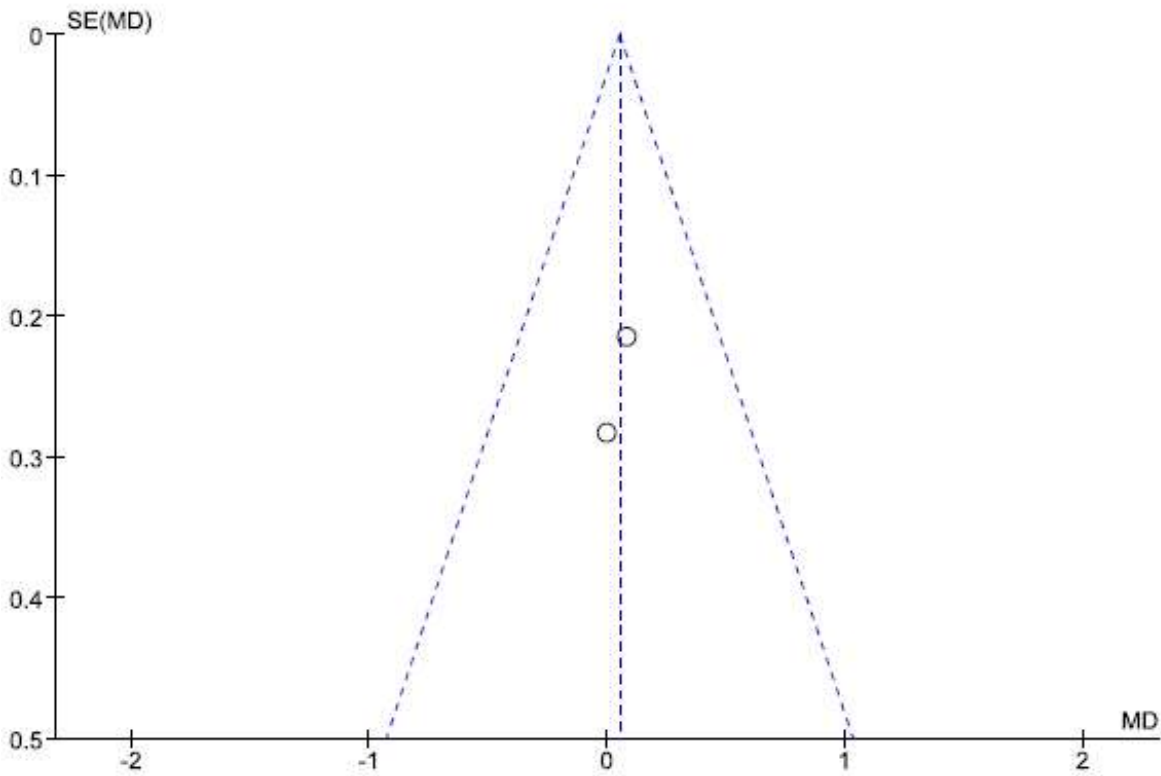
La terapia del diabete mellito di tipo 1

Figura 4 - Effetti dell'adozione di una dieta a basso indice glicemico sul colesterolo totale.



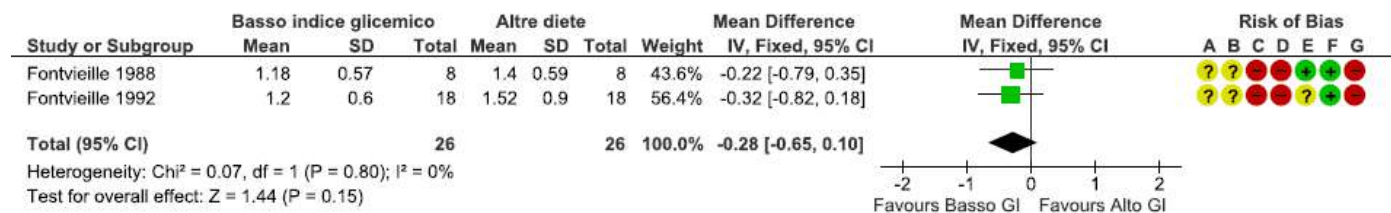
Risk of bias legend

- (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



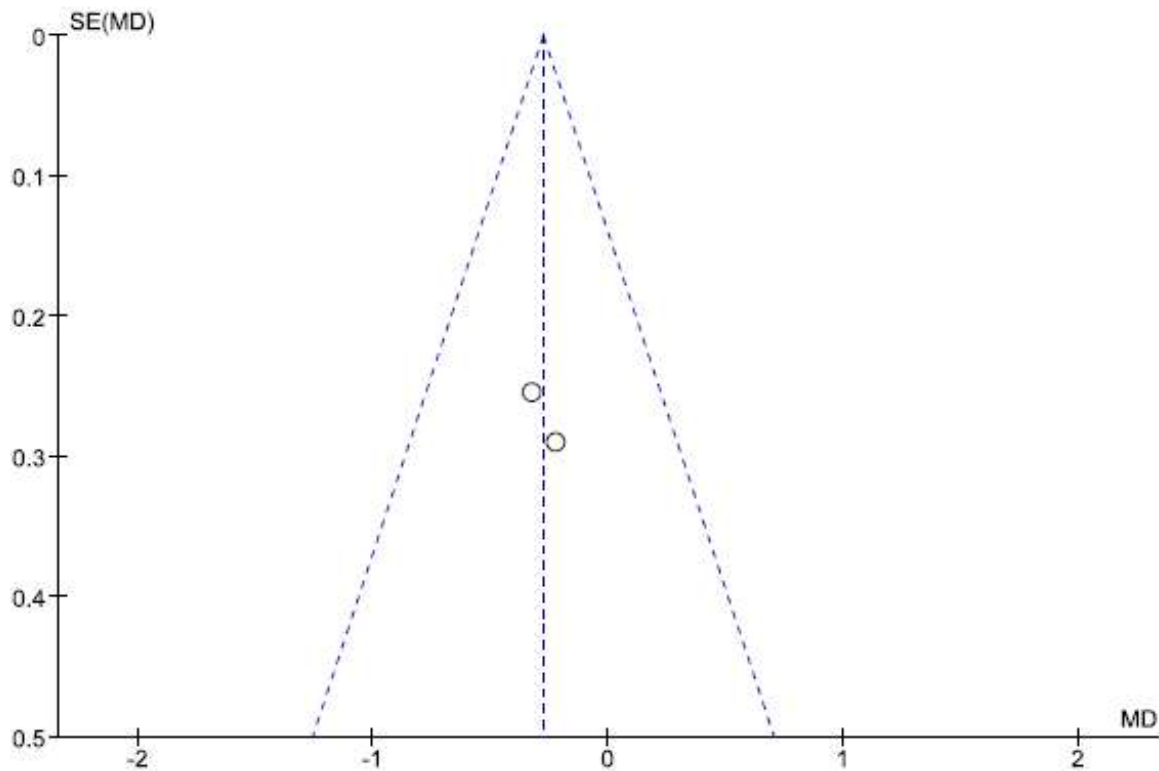
La terapia del diabete mellito di tipo 1

Figura 5 - Effetti dell'adozione di una dieta a basso indice glicemico sui trigliceridi.



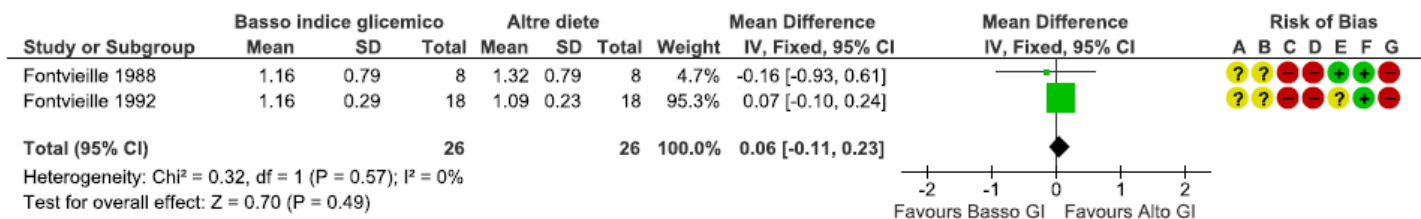
Risk of bias legend

- (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



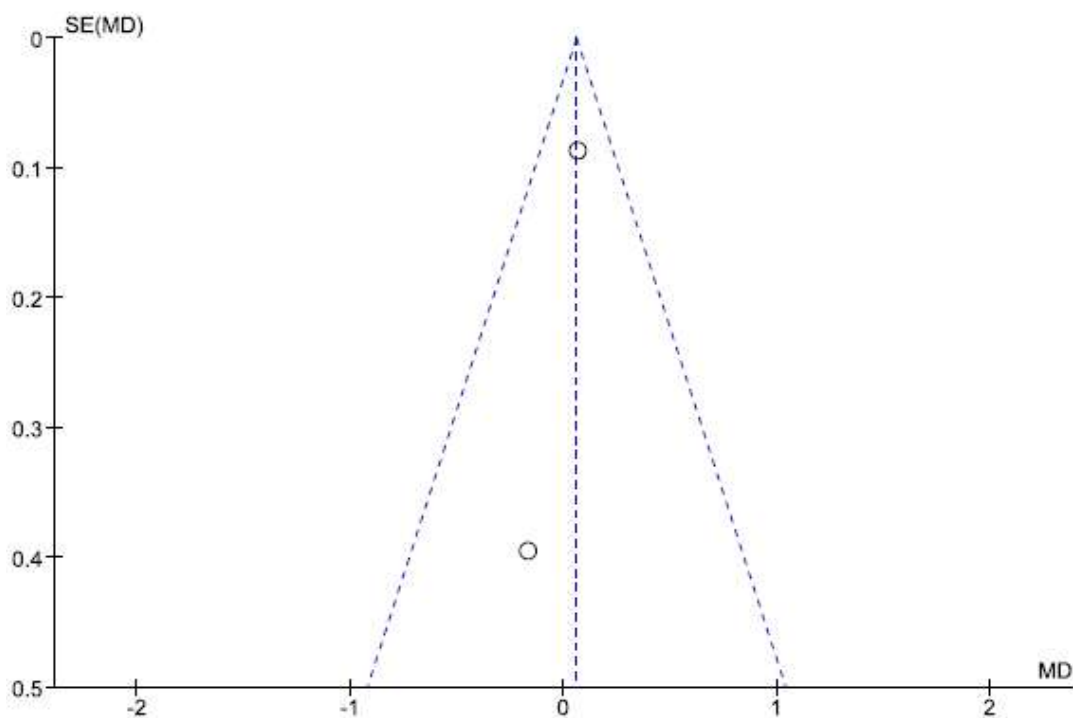
La terapia del diabete mellito di tipo 1

Figura 6 - Effetti dell'adozione di una dieta a basso indice glicemico sul colesterolo HDL.









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)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dieta a basso indice glicemico	Dieta ad alto indice glicemico	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
HbA1c												
2	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>b</sup>	none	27	27	-	MD 0.3 higher (0.18 lower to 0.78 higher)	 LOW	CRITICAL
Ipoglicemie												
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>b</sup>	none	9	9	-	SMD 0.13 SD higher (0.79 lower to 1.06 higher)	 VERY LOW	CRITICAL
Peso corporeo												
2	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>b</sup>	none	26	26	-	MD 0.17 lower (6.12 lower to 5.79 higher)	 LOW	CRITICAL
Colesterolo totale												
2	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>b</sup>	none	26	26	-	MD 0.05 higher (0.28 lower to 0.39 higher)	 LOW	CRITICAL
Colesterolo HDL												
2	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>b</sup>	none	26	26	-	MD 0.06 higher (0.11 lower to 0.23 higher)	 LOW	CRITICAL
Trigliceridi												
2	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>b</sup>	none	26	26	-	MD 0.28 lower (0.65 lower to 0.1 higher)	 LOW	CRITICAL

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

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. Diabetes care 2021; 44(Suppl 1).
2. Kulkarni K, Castle G, Gregory R, Holmes A, Leontos C, Powers M, Snetelaar L, Splett P, Wylie-Rosett J. Nutrition Practice Guidelines for Type 1 Diabetes Mellitus positively affect dietitian practices and patient outcomes. The Diabetes Care and Education Dietetic Practice Group. J Am Diet Assoc 1998;98:62-70.
3. Bell KJ, Barclay AW, Petocz P, Colagiuri S, Brand-Miller JC. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:133-40.
4. Standard Italiani per la cura del diabete mellito <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf>. Last accessed on June, 11st 2021.
5. NICE Guideline 2015 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17> Last accessed on June, 11st 2021.
6. Vaz EC, Porfírio GJM, Nunes HRC, Nunes-Nogueira VDS. Effectiveness and safety of carbohydrate counting in the management of adult patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Arch Endocrinol Metab 2018;62:337-345.
7. Zafar MI, Mills KE, Zheng J, Regmi A, Hu SQ, Gou L, Chen LL. Low-glycemic index diets as an intervention for diabetes: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2019;110:891-902.

## Obiettivi del trattamento



## 5.1 OBIETTIVO DI EMOGLOBINA GLICATA

Pazienti con diabete mellito di tipo 1, confronto tra controllo intensivo della glicemia e controllo standard della glicemia.

### Quesito

In soggetti con diabete mellito di tipo 1, un controllo glicemico intensivo rispetto al controllo standard è più efficace nel ridurre il rischio di complicanze microangiopatiche, di malattia cardiovascolare e di ipoglicemia?

### Outcomes

*Critici:* Ipoglicemia (8)

Complicanze microvascolari (9)

Malattie cardiovascolari (8)

*Importanti:* Chetosi (5)

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 1
<i>Intervento</i>	Controllo intensivo della glicemia
<i>Confronto</i>	Controllo standard della glicemia
<i>Outcome critici</i>	Ipoglicemia, complicanze microvascolari, malattie cardiovascolari
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<p>Si</p>	<p>È stato dimostrato che uno stretto controllo glicemico nel diabete di tipo 1 riduce lo sviluppo di complicanze microvascolari e macrovascolari<sup>1</sup>. Effettuando l'esame dell'HbA1c è possibile stimare la media della glicemia dei 2-3 mesi precedenti, in tal modo, valutare l'efficacia della terapia. Tuttavia, vi è eterogeneità nell'interpretare i valori di HbA1c come valori ottimali, essendo questi dipendenti dalle specifiche condizioni cliniche del paziente. Uno dei principali obiettivi di cura consiste nell'evitare la comparsa di complicanze acute legate al diabete, in particolare gli episodi di ipoglicemia. Un trattamento intensivo della glicemia mira a raggiungere e mantenere livelli glicemici quasi normali senza aumentare la frequenza di ipoglicemia.</p> <p>Il trattamento intensivo nei trials clinici disponibili aveva come obiettivo il</p>	

	<p>raggiungimento di valori di emoglobina glicata prossimi a quelli dei soggetti senza diabete. Tali studi, ormai datati ma fondamentali, risentivano della mancata disponibilità all'epoca della loro conduzione di sistemi di rilevazione in continuo della glicemia e di formulazioni insuliniche in grado di ottenere una terapia insulinica realmente intensificata in sicurezza.</p>	
<p>Effetti favorevoli</p> <p><i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Grande	<p><i>Ipoglicemia</i></p> <p>Aumento significativo del rischio di ipoglicemia nel gruppo di soggetti in trattamento intensivo rispetto al trattamento standard (OR 2.45, IC95% 1.83-3.28 ).</p> <p><i>Retinopatia</i></p> <p>Riduzione significativa del rischio di comparsa/progressione di retinopatia nel gruppo di soggetti in trattamento intensivo rispetto al trattamento standard (OR 0.35, IC95% 0.27-0.45).</p>	<p>Il trattamento intensivo nei trials clinici considerati aveva come obiettivo il raggiungimento di valori di emoglobina glicata prossimi a quelli dei soggetti senza diabete.</p> <p>La ricerca sistematica della letteratura disponibile ha evidenziato come gli studi randomizzati controllati sull'argomento siano piuttosto datati. Tuttavia, tali studi ed il loro follow-up rappresentano attualmente un raro esempio di quale possa essere l'effetto del controllo intensivo della glicemia rispetto al</p>

	<p><i>Nefropatia</i></p> <p>Riduzione significativa del rischio di comparsa/progressione di nefropatia nel gruppo di soggetti in trattamento intensivo rispetto al trattamento standard (OR 0.35, IC95% 0.07-1.68).</p> <p><i>Neuropatia</i></p> <p>Riduzione del rischio di neuropatia in soggetti con HbA1c <math>\leq 7.0\%</math> (53 mmol/mol) rispetto ai soggetti con HbA1c <math>&gt; 7.0\%</math> (OR 0.19, IC95% 0.04-0.92)<sup>2</sup>.</p> <p><i>Malattie cardiovascolari</i></p> <p>Riduzione significativa del rischio di malattie cardiovascolari nel gruppo di soggetti in trattamento intensivo rispetto al trattamento standard (OR 0.60, IC95% 0.38-0.95).</p>	<p>controllo non intensivo, quest'ultimo attualmente non più eticamente percorribile in pratica clinica.</p>
<p>Effetti sfavorevoli</p> <p><i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i></p>		
<p>Giudizio</p>	<p>Evidenza</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
<p>Lievi</p>	<p>Aumento significativo del rischio di ipoglicemia nel gruppo di soggetti in trattamento intensivo rispetto al trattamento standard (OR 2.45, IC95%</p>	<p>Ipoglicemia severa definita usando i criteri definiti dalla American Diabetes Association: grave confusione mentale richiedente aiuto esterno per la risoluzione</p>

	1.83-3.28).	dell'evento ipoglicemico.
<p>Grado di evidenza</p> <p><i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Alto	Alto per gli outcome critici considerati	
<p>Valore</p> <p><i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Ridurre il rischio di complicanze micro- e macrovascolari e di ipoglicemia è già indicato tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 1 dalle principali linee guida <sup>3-5</sup> .	
<p>Bilancio degli effetti</p> <p><i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	In soggetti con diabete mellito di tipo 1 un controllo intensivo della glicemia è vantaggioso rispetto al controllo standard della glicemia.	
<p>Risorse necessarie</p> <p><i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Risparmio ampio	I costi di complicanze, comorbidità e morte nell'arco di 30 anni sono stati di \$ 118.257 nei partecipanti con scarso	

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	controllo glicemico e di \$ 27.369 nei partecipanti con un eccellente controllo glicemico, una differenza di ~ \$ 90.900 in 30 anni <sup>6</sup> .	
<p>Grado di evidenza sulle risorse necessarie</p> <p><i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderato	Le prove attuali indicano che un controllo intensivo della glicemia rispetto al controllo standard della glicemia è costo-efficace per il trattamento del diabete mellito di tipo 1.	
<p>Costo-efficacia</p> <p><i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	I costi di complicanze, comorbidità e morte nell'arco di 30 anni sono stati di \$ 118.257 nei partecipanti con scarso controllo glicemico e di \$ 27.369 nei partecipanti con un eccellente controllo glicemico, una differenza di ~ \$ 90.900 in 30 anni <sup>6</sup> .	
<p>Equità</p> <p><i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente	Le evidenze epidemiologiche a	

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

aumentata	disposizione suggeriscono che i clinici tendono ad adottare strategie di intensificazione terapeutica più o meno aggressive, in relazione al proprio background (es. specialisti, medici di famiglia, ecc.) e all'area geografica di appartenenza. La scelta di target terapeutici basati sulle evidenze disponibili dovrebbe essere in grado di ridurre queste difformità.	
<p>Accettabilità</p> <p><i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili	
<p>Fattibilità</p> <p><i>L'intervento è fattibile?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non sono necessarie risorse aggiuntive rispetto a quelle della pratica clinica routinaria.	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No <input type="checkbox"/>	Probab. No <input type="checkbox"/>	Probab. Si <input type="checkbox"/>	Si <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti favorevoli	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Grandi <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti sfavorevoli	Grandi <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Piccoli <input checked="" type="checkbox"/>	Trascurabili <input type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Grado di evidenza	Molto bassa <input type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input type="checkbox"/>	Alta <input checked="" type="checkbox"/>			Nessuno studio <input type="checkbox"/>
Valore	Molto rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. non rilevante <input type="checkbox"/>	Non rilevante <input checked="" type="checkbox"/>			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input checked="" type="checkbox"/>	A favore <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Risorse necessarie	Elevate <input type="checkbox"/>	Moderate <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Moderato risparmio <input type="checkbox"/>	Ampio risparmio <input checked="" type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Evidenza su risorse	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio



*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	A favore <input checked="" type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Equità	Ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. nessun impatto <input type="checkbox"/>	Probab. aumentata <input checked="" type="checkbox"/>	Aumentata <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Accettabilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Fattibilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE

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

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 si raccomanda un controllo glicemico intensivo, con obiettivo di emoglobina glicata compresa tra 48 e 53 mmol/mol (6.5%-7.0%), al fine di ridurre il rischio di complicanze microangiopatiche, di malattia cardiovascolare e di ipoglicemia.

### Motivazione della raccomandazione

Diversi trials clinici randomizzati hanno evidenziato vantaggi su complicanze microvascolari e sulla malattia cardiovascolare quando i soggetti partecipanti effettuavano un controllo glicemico intensivo. L'utilizzo di un controllo glicemico intensivo è risultato essere costo-efficace. Target di HbA1c più stringenti (inferiori a 48 mmol/mol o 6.5%), pur riducendo il rischio di complicanze microvascolari hanno, invece, un rapporto rischio-beneficio sfavorevole a causa del maggiore rischio di ipoglicemie severe.

### Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza nei soggetti ultrasettantenni, nei soggetti con aspettativa di vita limitata, nei soggetti con storia di ipoglicemie severe frequenti, nei soggetti con importanti comorbidità.

Tali considerazioni porterebbero a raccomandare valori di HbA1c più elevati in tali categorie di soggetti.

### Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'utilizzo di un controllo glicemico intensivo.

Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione della linea guida può essere condotto valutandola proporzione di soggetti che raggiungono il target di HbA1c. Tale valutazione può essere eseguita su database già esistenti<sup>7-8</sup>.

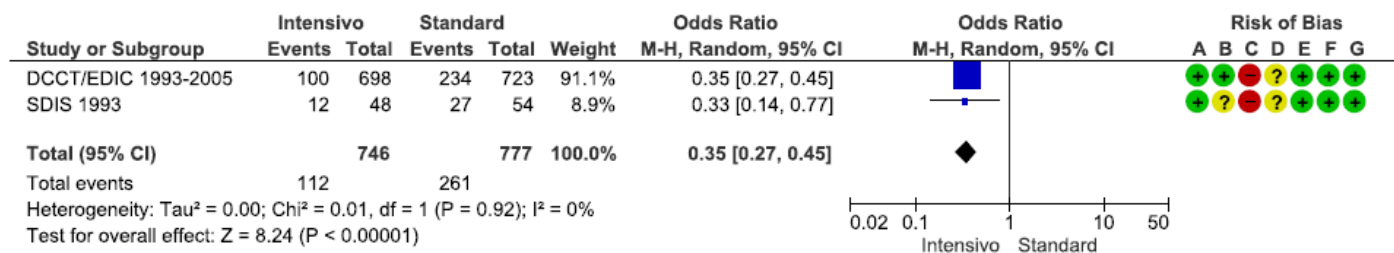
Priorità di ricerca

Nessuna.

## EVIDENZE A SUPPORTO

Per i metodi con la quale è stata effettuata la ricerca delle evidenze per redigere la presente raccomandazione si rimanda alla Appendice.

Figura 1 - Effetti dell'utilizzo di un controllo glicemico intensivo sulla retinopatia diabetica.



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

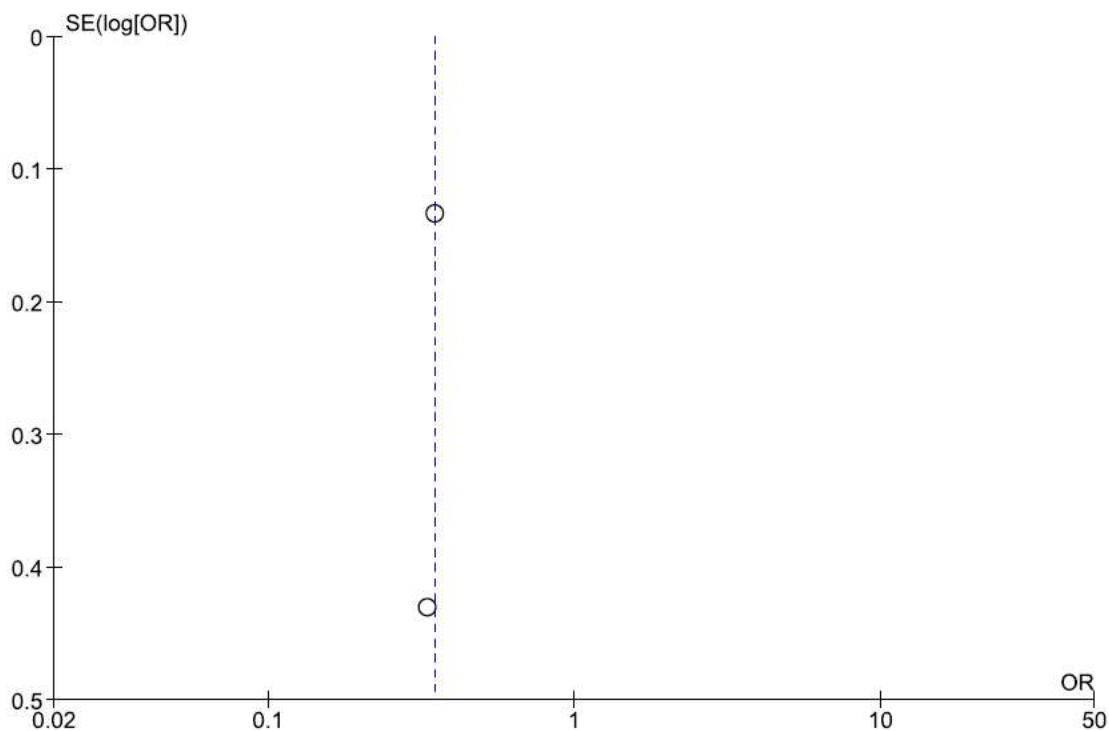
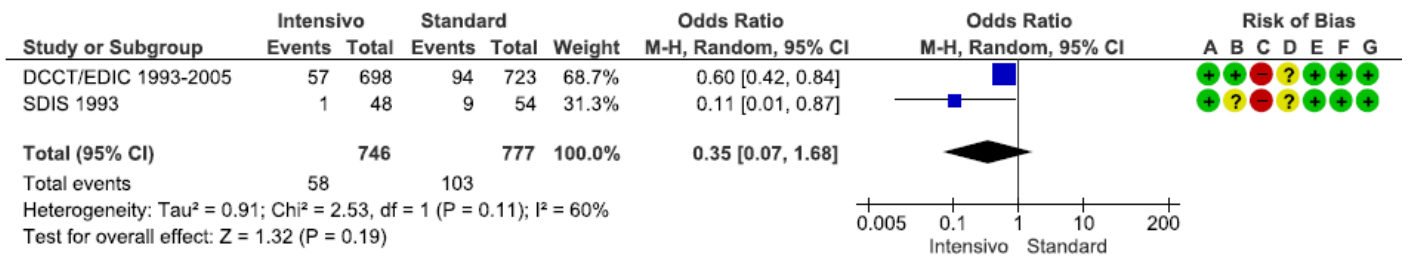


Figura 2 - Effetti dell'utilizzo di un controllo glicemico intensivo sulla nefropatia diabetica.



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

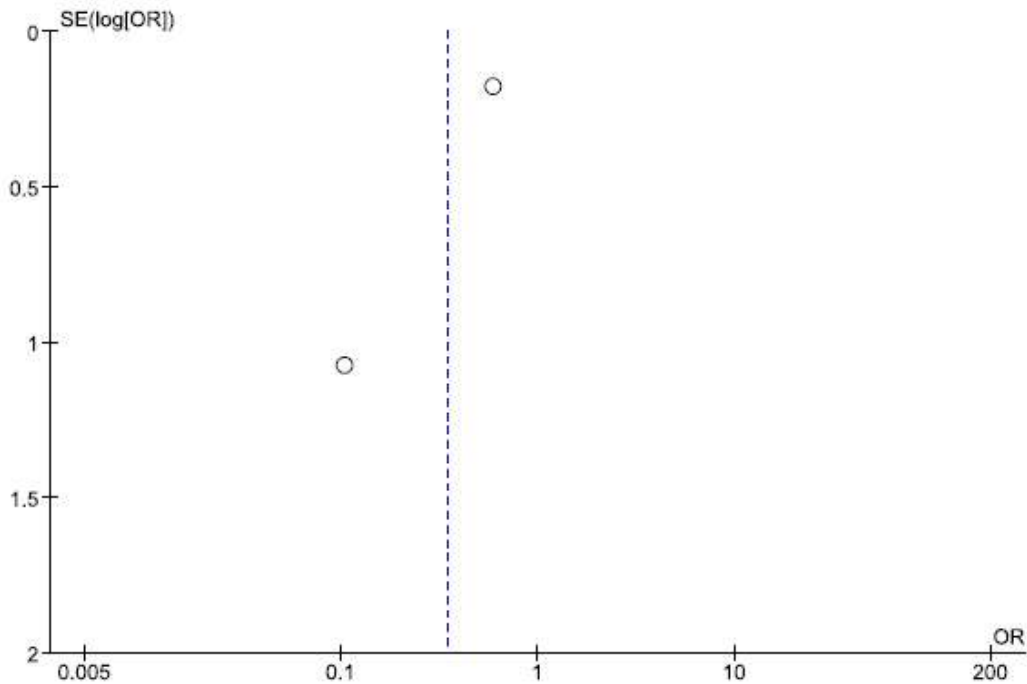
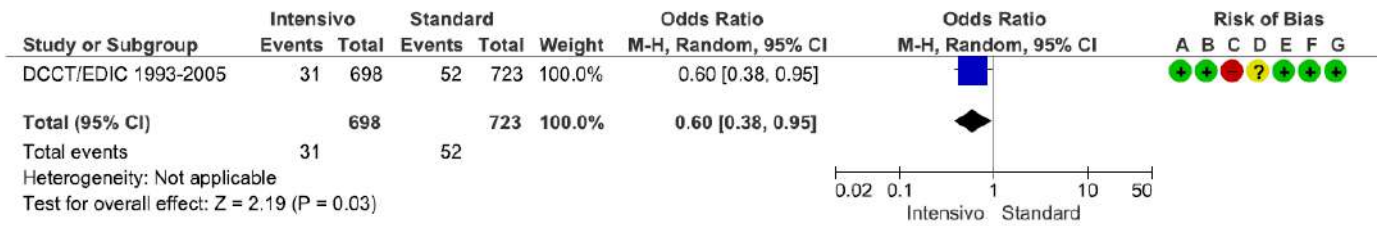


Figura 3 - Effetti dell'utilizzo di un controllo glicemico intensivo sugli eventi cardiovascolari.



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

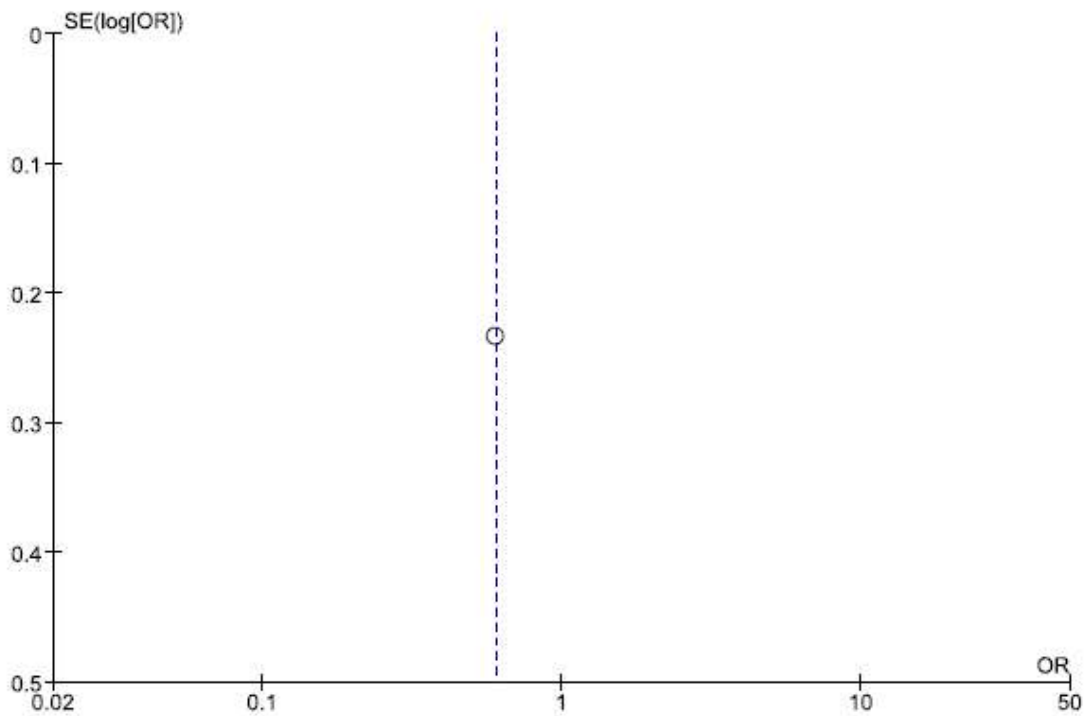
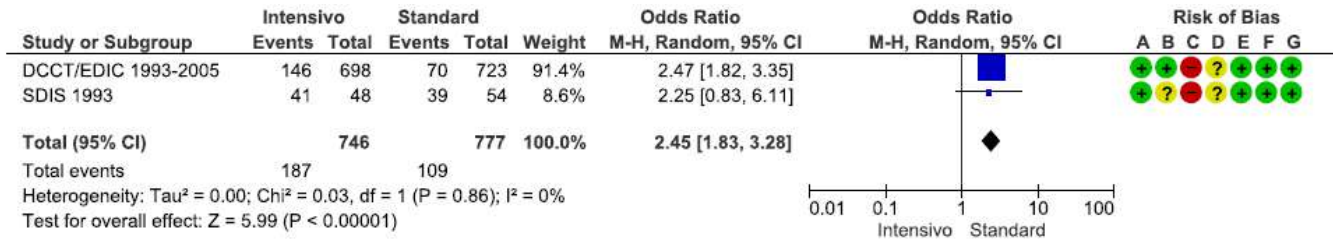
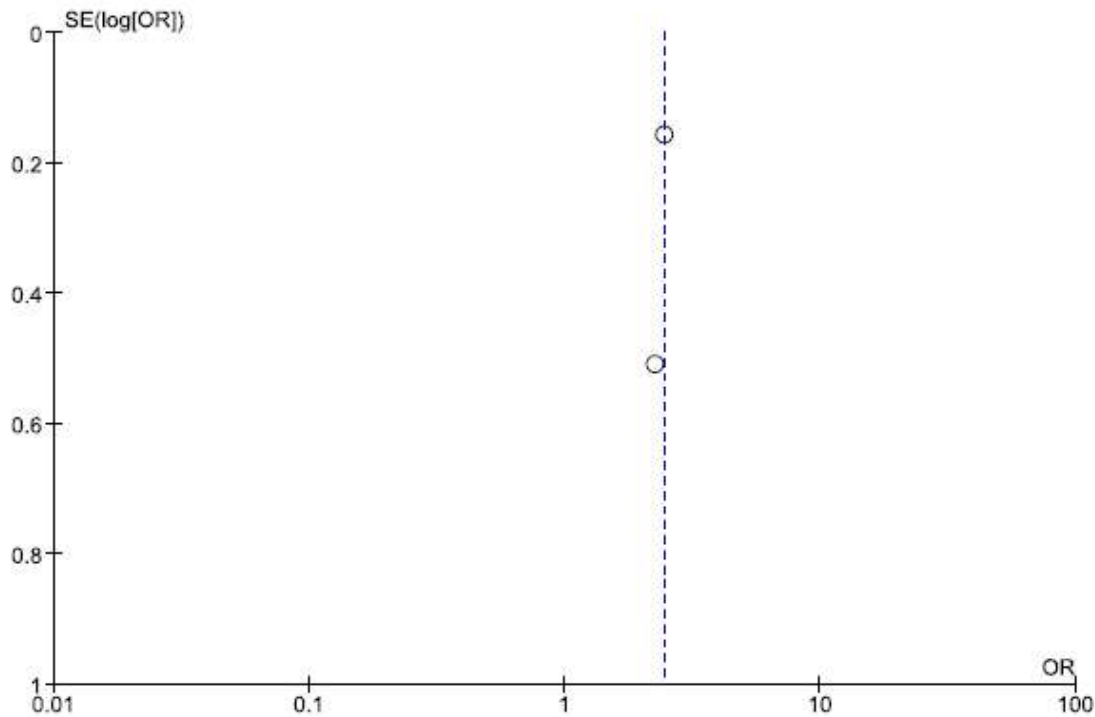


Figura 4 - Effetti dell'utilizzo di un controllo glicemico intensivo sugli eventi ipoglicemici.



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)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	controllo glicemico intensivo	standard care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Retinopatia

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	112/746 (15.0%)	261/777 (33.6%)	OR 0.35 (0.27 to 0.45)	185 fewer per 1,000 (from 216 fewer to 150 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----------------	-----------------	------------------------	---	--------------	----------

Nefropatia

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	58/746 (7.8%)	103/777 (13.3%)	OR 0.35 (0.07 to 1.68)	82 fewer per 1,000 (from 122 fewer to 72 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	---------------	-----------------	------------------------	--	--------------	----------

Eventi cardiovascolari

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	31/698 (4.4%)	52/723 (7.2%)	OR 0.60 (0.38 to 0.95)	27 fewer per 1,000 (from 43 fewer to 3 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	---------------	---------------	------------------------	---	--------------	----------

Ipglicemie severe

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	187/746 (25.1%)	109/777 (14.0%)	OR 2.45 (1.83 to 3.28)	145 more per 1,000 (from 90 more to 208 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----------------	-----------------	------------------------	---	--------------	----------

## 5.2 OBIETTIVO DI TIME IN RANGE

Pazienti con diabete mellito di tipo 1, confronto tra time in range pari o superiore al 70% e time in range minore del 70%.

### Quesito

In soggetti con diabete mellito di tipo 1, un time in range pari o superiore al 70% rispetto ad un time in range minore del 70% è più efficace nel controllo dei livelli di emoglobina glicata, del grado di variabilità glicemica e nel prevenire l'insorgenza e/o la progressione di complicanze microangiopatiche?

### Outcomes

*Critici:* Ipoglicemia (8)

Emoglobina glicata (8)

Variabilità glicemica (8)

Complicanze microvascolari (8)

Malattie cardiovascolari (7)

*Importanti:* Chetosi (5)

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 1
<i>Intervento</i>	Time in range pari o superiore al 70%
<i>Confronto</i>	Time in range minore del 70%
<i>Outcome critici</i>	Ipoglicemia, emoglobina glicata, variabilità glicemica, complicanze microvascolari, malattie cardiovascolari
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	<p>La rapida e progressiva diffusione dei sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio ha modificato l'approccio alla valutazione del compenso glicemico nelle persone con diabete. La sola determinazione dei livelli di emoglobina glicata non riesce infatti ad esprimere con adeguata precisione quanto adeguato sia il compenso glicemico. Appare necessario utilizzare nuovi parametri che diano maggiore consapevolezza dell'andamento glicemico. Uno tra questi è il time in range (TIR), ovvero la percentuale di tempo che si trascorre all'interno dell'intervallo glicemico ottimale. Tale misura viene calcolata da tutti i software che producono i report dell'utilizzo dei sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio. Vi sono alcune incertezze sull'esatta definizione del range di glucosio che identifica il time in range e sull'eventuale associazione tra time in</p>	

La terapia del diabete mellito di tipo 1

	range e complicanze micro e macrovascolari in popolazione di soggetti con diabete di tipo 1.	
Effetti favorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderata	<p><i>Ipoglicemia</i></p> <p>Nessun dato specifico disponibile. Il time in range è complementare al dato relativo all'ipoglicemia derivabile dai sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia e dai sistemi di automonitoraggio capillare.</p> <p><i>Emoglobina glicata</i></p> <p>E' stata osservata una forte correlazione inversa tra HbA1c e TIR, tale che ogni variazione del 10% del TIR è stata associata a una variazione di 7 mmol/mol (0,7%) dell'HbA1c<sup>9</sup>.</p> <p><i>Variabilità glicemica</i></p> <p>Livelli più elevati di variabilità glicemica, misurati come deviazione standard dei valori glicemici, sono stati associati a valori di TIR più bassi<sup>9</sup>.</p>	

	<p><i>Complicanze microvascolari</i></p> <p>Riduzione del rischio di insorgenza e/o progressione di retinopatia (OR 0.21, IC95% 0.05-0.89) ma non di microalbuminuria (OR0.27, IC95% 0.04-1.97) associata al mantenimento di tempo in range (livelli di glucosio compresi tra 70 e 180 mg/dl).</p> <p><i>Malattie cardiovascolari</i></p> <p>Non sono disponibili dati relativi a questo outcome.</p>	
<p>Effetti sfavorevoli</p> <p><i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Non noti	
<p>Grado di evidenza</p> <p><i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderato	Moderato per gli outcome critici considerati	
<p>Valore</p> <p><i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Ridurre il rischio di complicanze micro- e macrovascolari e di ipoglicemia e	

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	migliorare i livelli di emoglobina glicata ed il grado di variabilità glicemica sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 1 dalle principali linee guida <sup>3-5</sup> .	
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	In soggetti con diabete mellito di tipo 1 raggiungere e mantenere un time in range pari o superiore al 70% è vantaggioso rispetto al raggiungimento di un time in range inferiore al 70%.	
Risorse necessarie		
<i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non noto	Non disponibili evidenze specifiche	
Grado di evidenza sulle risorse necessarie		
<i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non noto	Non disponibili evidenze specifiche	
Costo-efficacia		
<i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non noto	Non disponibili evidenze specifiche	

<p>Equità</p> <p><i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente aumentata	Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti.	
<p>Accettabilità</p> <p><i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili	
<p>Fattibilità</p> <p><i>L'intervento è fattibile?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non sono necessarie risorse aggiuntive rispetto a quelle dalla pratica clinica routinaria.	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No <input type="checkbox"/>	Probab. No <input type="checkbox"/>	Probab. Si <input type="checkbox"/>	Si <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti favorevoli	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Moderati <input checked="" type="checkbox"/>	Grandi <input type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti sfavorevoli	Grandi <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Grado di evidenza	Molto bassa <input type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input checked="" type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>			Nessuno studio <input type="checkbox"/>
Valore	Molto rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. non rilevante <input type="checkbox"/>	Non rilevante <input checked="" type="checkbox"/>			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input checked="" type="checkbox"/>	A favore <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Risorse necessarie	Elevate <input type="checkbox"/>	Moderate <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Moderato risparmio <input type="checkbox"/>	Ampio risparmio <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input checked="" type="checkbox"/>
Evidenza su risorse	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio



*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	A favore <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input checked="" type="checkbox"/>
Equità	Ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. nessun impatto <input type="checkbox"/>	Probab. aumentata <input checked="" type="checkbox"/>	Aumentata <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Accettabilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Fattibilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE

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

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 si raccomanda di avere come obiettivo il raggiungimento di un tempo in range (livelli di glucosio compresi tra 70 e 180 mg/dl) pari o superiore al 70% per i vantaggi sui livelli di emoglobina glicata, il grado di variabilità glicemica, l'insorgenza e/o la progressione di complicanze microangiopatiche.

### Motivazione della raccomandazione

Un solo trial clinico randomizzato, ma di grandi dimensioni, ha evidenziato vantaggi su complicanze microvascolari (in particolare retinopatia diabetica) quando i soggetti partecipanti raggiungevano e mantenevano un time in range (livelli di glucosio compresi tra 70 e 180 mg/dl) pari o superiore al 70%

### Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza nei soggetti ultrasessantenni, nei soggetti con aspettativa di vita limitata, nei soggetti con storia di ipoglicemie severe frequenti, nei soggetti con importanti comorbidità. Tali considerazioni porterebbero a raccomandare valori di time in range più bassi in tali categorie di soggetti.

### Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dal raggiungimento di un time in range pari o superiore al 70%. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

### Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione della linea guida può essere condotto valutandola proporzione di soggetti che raggiungono e mantengono il target di time in range. Tale valutazione può essere eseguita su database già esistenti<sup>7-8</sup>.

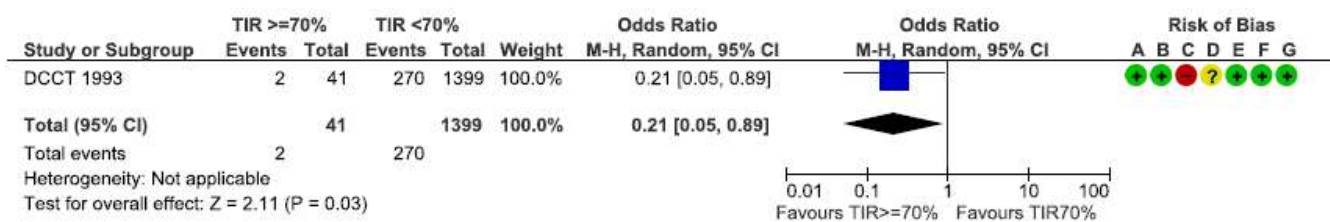
Priorità di ricerca

Nessuna.

## EVIDENZE A SUPPORTO

Le evidenze a supporto della presente raccomandazione derivano da una meta-analisi di trial clinici randomizzati che è stata aggiornata, senza trovare, utilizzando la stessa stringa di ricerca, nuovi studi che modificassero i risultati. Per i metodi ed i risultati si rimanda alla pubblicazione<sup>10</sup>.

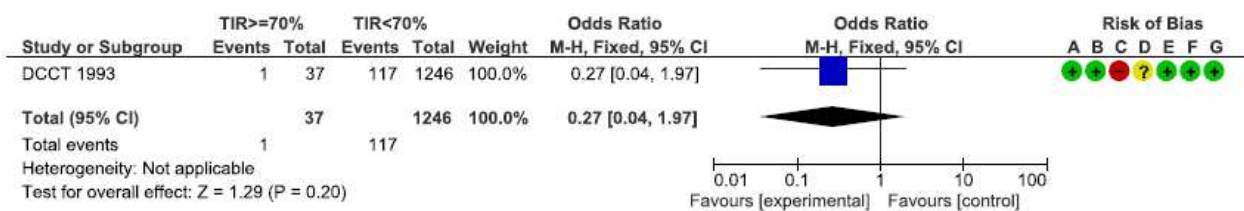
Figura 1 - Effetti del raggiungimento di un time in range pari o superiore al 70% sulla retinopatia diabetica.



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 del raggiungimento di un time in range pari o superiore al 70% sulla nefropatia diabetica.



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

La terapia del diabete mellito di tipo 1


Grado di evidenza (GRADE)

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Target TIR percentage	Other TIR percentages	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Retinopatia

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	2/41 (4.9%)	270/1399 (19.3%)	OR 0.21 (0.05 to 0.89)	145 fewer per 1,000 (from 181 fewer to 18 fewer)	 MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-------------	------------------	------------------------	--	---	----------

Microalbuminuria

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	1/37 (2.7%)	117/1246 (9.4%)	OR 0.27 (0.04 to 1.97)	67 fewer per 1,000 (from 90 fewer to 76 more)	 MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-------------	-----------------	------------------------	---	---	----------

a. Le casistiche arruolate nei trial sono esigue o derivanti da un unico trial

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
2. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:304-9.
3. Standard Italiani per la cura del diabete mellito <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf>. Last accessed on June, 11st 2021.
4. NICE Guideline 2015 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17> Last accessed on June, 11st 2021.
5. Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. *Diabetes care* 2021; 44(Suppl 1).
6. Herman WH et al. The 30-year cost-effectiveness of alternative strategies to achieve excellent glycemic control in type 1 diabetes: An economic simulation informed by the results of the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC). *J Diabetes Complications*. 2018;32:934-939.
7. <https://www.siditalia.it/ricerca/centro-studi-e-ricerche/22-ricerca/centro-studi-e-ricerche/68-arnodiabete>. Last accessed on June, 11st 2021.
8. <https://aemmedi.it/annali-amd/>. Last accessed on June, 11st 2021.
9. Hirsch IB et al. Associations between HbA1c and continuous glucose monitoring-derived glycaemic variables *Diabet. Med* 2019;36:1637-1642.
10. Pease A, Lo C, Earnest A, Kiriakova V, Liew D, Zoungas S. Time in Range for Multiple Technologies in Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2020 Aug;43(8):1967-1975.



## Trapianto di isole pancreatiche

## 6.1 TRAPIANTO DI ISOLE PANCREATICHE

Pazienti con diabete mellito di tipo 1 instabile, confronto tra trapianto di isole pancreatiche e terapia insulinica intensificata.

Quesito

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 instabile quali sono le indicazioni per il trapianto di isole pancreatiche?

Outcomes

*Critici:* Ipoglicemia (8)

HbA1c (7)

Complicanze microvascolari (8)

Malattie cardiovascolari (7)

Qualità della vita (7)

*Importanti:* Mortalità (6)

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 1 instabile
<i>Intervento</i>	Trapianto di isole pancreatiche
<i>Confronto</i>	Terapia insulinica intensificata
<i>Outcome critici</i>	Ipoglicemia, HbA1c, Complicanze microvascolari, malattie cardiovascolari, Qualità della vita
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	<p>Il trapianto di isole pancreatiche è un trattamento del diabete in grado di normalizzare i livelli di HbA1c in assenza di terapia insulinica esogena a lungo termine esenza il rischio di ipoglicemie gravi. Inoltre, esso può migliorare la qualità di vita e rallentare la progressione delle complicanze croniche del diabete.</p> <p>La necessità della terapia immunosoppressiva per evitare il rigetto limita l'indicazione al trapianto solo a pazienti con complicanze acute (ipoglicemie severe, chetoacidosi) o complicanze croniche progressive non rispondenti ad altri trattamenti. Diversi sono i casi in cui è possibile eseguire un trapianto di isole pancreatiche, sia allogenico (es.combinato a trapianto di rene) che autologo (es. nel caso di pancreasectomia). Nel caso di questa raccomandazione ci si riferisce prevalentemente ai casi di possibile</p>	

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<p>trapianto isolato, finalizzato al miglioramento della instabilità del diabete.</p> <p>Esiste infatti un sottogruppo di soggetti con diabete di tipo 1 caratterizzato da una grave instabilità dei valori glicemici con frequenti e imprevedibili episodi ipoglicemici e/o chetosi o chetoacidosi che non possono essere spiegati con errori del paziente o del diabetologo. L'instabilità glicemica si riflette pesantemente sulla qualità di vita dei pazienti, per l'impatto sulla vita sociale, lavorativa e familiare di frequenti eventi acuti e dei numerosi ricoveri ospedalieri, ma anche per la possibile comparsa precoce di complicanze croniche.</p>	
<p>Effetti favorevoli</p>		
<p><i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i></p>		
<p>Giudizio</p>	<p>Evidenza</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
<p>Moderati</p>	<p><i>Ipoglicemie</i></p> <p>Riduzione del rischio di ipoglicemia nel gruppo trattato con trapianto di isole pancreatiche (OR 0.07, IC95% 0.00-1.28).</p>	<p>Alcune recenti evidenze derivanti da studi di natura osservazionale sembrerebbero associare il trapianto di isole pancreatiche al miglioramento di alcuni markers surrogati di malattia macrovascolare.</p>

<p><i>Emoglobina glicata</i></p> <p>Riduzione significativa dei livelli di emoglobina glicata (MD -1.14, IC95% -1.24 to -1.04) nel gruppo trattato con trapianto di isole pancreatiche.</p> <p><i>Retinopatia</i></p> <p>Riduzione del rischio di comparsa e/o progressione della retinopatia diabetica nel gruppo trattato con trapianto di isole pancreatiche (OR0.07, IC95% 0.00-1.17).</p> <p><i>Nefropatia</i></p> <p>Riduzione significativa del peggioramento del livello di filtrato renale nel gruppo trattato con trapianto di isole pancreatiche [-1.49 (-1.06, -1.92) vs. -3.53 (-2.49, -4.57)].</p> <p><i>Neuropatia</i></p> <p>Nessuna differenza tra gruppi rispetto alla velocità di conduzione motoria (p=0.07).</p> <p><i>Malattia cardiovascolare</i></p> <p>Non sono state reperite informazioni</p>	
--	--

	<p>bibliografiche derivanti da studi clinici randomizzati controllati su tale outcome.</p> <p><i>Qualità della vita</i></p> <p>Migliorata con il trapianto di isole pancreatiche (strumenti utilizzati per valutarla: Diabetes Quality of Life, SF-36).</p>	
<p>Effetti sfavorevoli</p> <p><i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Lievi	Riduzione del rischio di ipoglicemia nel gruppo trattato con trapianto di isole pancreatiche (OR 0.07, IC95% 0.00-1.28).	Nel computo degli eventuali effetti sfavorevoli del trapianto di isole pancreatiche occorre annoverare gli effetti collaterali e gli effetti indesiderati legati all'assunzione della terapia immunosoppressiva, necessaria nella procedura post-trapianto per evitare il rigetto. L'utilizzo di tecniche sperimentali consistenti nel trapianto di isole pancreatiche incapsulate potrebbe rendere non necessaria la terapia immunosoppressiva, limitando così gli effetti indesiderati.
Grado di evidenza		

<i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderato	Moderato per gli outcome 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. Il raggiungimento di adeguati livelli di HbA1c, la riduzione del rischio di ipoglicemie e di sviluppo di complicanze micro- e macrovascolari sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 1 dalle principali linee guida <sup>1-3</sup> .	
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	In selezionati soggetti con diabete mellito di tipo 1 in terapia insulinica ottimizzata il trapianto di isole pancreatiche può essere vantaggioso rispetto al mantenimento della sola terapia insulinica ottimizzata.	
Risorse necessarie		
<i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

Risparmio ampio	<p>Rispetto alla terapia insulinica intensiva, il trapianto di isole pancreatiche risulta associato ad un costo aggiuntivo di 290.816 CAD pro-capite/lifetime e ad un guadagno di 1,94 QALY.</p> <p>Rispetto alla terapia insulinica intensiva, il trapianto di isole pancreatiche è associato a 150.006 CAD per QALY guadagnato (terapia immunosoppressiva non-generica) e 112.023 CAD per QALY guadagnato (terapia immunosoppressiva generica).</p> <p>Gli Autori concludono affermando che il trapianto di cellule insulari, sebbene altamente efficace, non è attualmente conveniente a causa del suo aumento costi<sup>4</sup>.</p>	
<p>Grado di evidenza sulle risorse necessarie</p> <p><i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderato	Le prove attuali indicano che il trapianto di isole pancreatiche non è costo-efficace per il trattamento del diabete mellito di tipo 1.	
<p>Costo-efficacia</p> <p><i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive



*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

Probabilmente a sfavore dell'intervento	Le prove attuali indicano che il trapianto di isole pancreatiche non è costo-efficace per il trattamento del diabete mellito di tipo 1.	
<p>Equità</p> <p><i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente aumentata	Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti.	
<p>Accettabilità</p> <p><i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili	
<p>Fattibilità</p> <p><i>L'intervento è fattibile?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non sono necessarie risorse aggiuntive rispetto a quelle dalla pratica clinica routinaria.	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No <input type="checkbox"/>	Probab. No <input type="checkbox"/>	Probab. Si <input type="checkbox"/>	Si <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti favorevoli	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Grandi <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti sfavorevoli	Grandi <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Piccoli <input checked="" type="checkbox"/>	Trascurabili <input type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Grado di evidenza	Molto bassa <input type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input checked="" type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>			Nessuno studio <input type="checkbox"/>
Valore	Molto rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. rilevante <input checked="" type="checkbox"/>	Probab. non rilevante <input type="checkbox"/>	Non rilevante <input type="checkbox"/>			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input checked="" type="checkbox"/>	A favore <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Risorse necessarie	Elevate <input type="checkbox"/>	Moderate <input checked="" type="checkbox"/>	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Moderato risparmio <input type="checkbox"/>	Ampio risparmio <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Evidenza su risorse	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input checked="" type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	A favore <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Equità	Ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. nessun impatto <input type="checkbox"/>	Probab. aumentata <input checked="" type="checkbox"/>	Aumentata <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Accettabilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Fattibilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE

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

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 instabile, nonostante la migliore terapia insulinica ottimizzata possibile, si suggerisce di avviare la valutazione per trapianto di isole pancreatiche.

### Motivazione della raccomandazione

L'instabilità del diabete consiste nella severa labilità glicemica associata ad almeno due episodi di ipoglicemia severa all'anno, condizionamento severo della qualità di vita legata all'ipoglicemia o ipoglicemia unawareness, in soggetti con BMI inferiore a 30 kg/m<sup>2</sup>, fabbisogno insulinico giornaliero inferiore a 0.85 unità per kg, livelli non misurabili di c-peptide.

Diversi trials clinici randomizzati hanno evidenziato vantaggi sui livelli di emoglobina glicata, sul rischio di ipoglicemia e sul rischio di insorgenza e/o progressione delle complicanze microangiopatiche quando i soggetti partecipanti erano stati sottoposti a trapianto di isole pancreatiche. Il trapianto di isole pancreatiche non è risultato tuttavia essere costo-efficace.

### Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Non è stata riscontrata eterogeneità tra gli studi nelle metanalisi eseguite per gli outcome critici, pertanto non si sono esplorati i sottogruppi.

### Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dal trapianto di isole pancreatiche. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

#### Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione della linea guida può essere condotto valutando la proporzione di soggetti sottoposti a trapianto di isole pancreatiche o inviati per valutazione di trapianto.

#### Priorità di ricerca

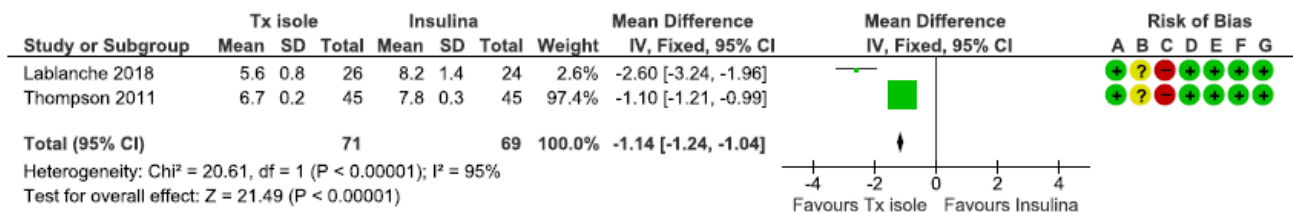
La ricerca sulla tecnica migliore per eseguire il trapianto potrebbe ridurre gli effetti indesiderati legati alla terapia immunosoppressiva attualmente utilizzata per evitare il rigetto.

## EVIDENZE A SUPPORTO

Per i metodi con la quale è stata effettuata la ricerca delle evidenze per redigere la presente raccomandazione si rimanda alla Appendice.

La terapia del diabete mellito di tipo 1

Figura 1 - Effetti del trapianto di isole pancreatiche sui livelli di emoglobina glicata.



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

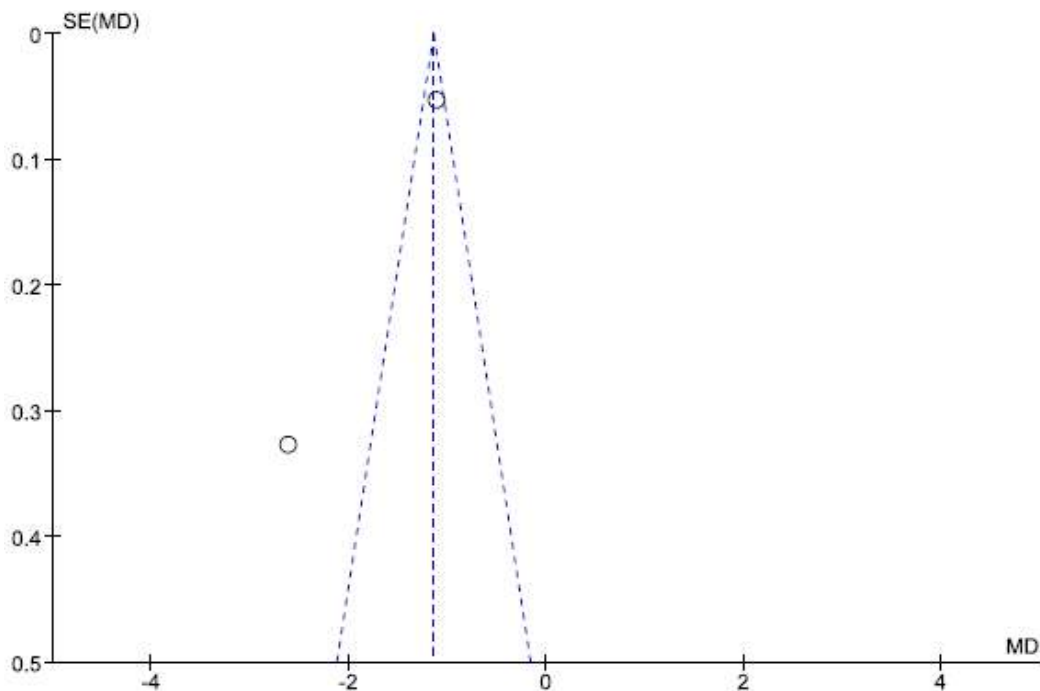
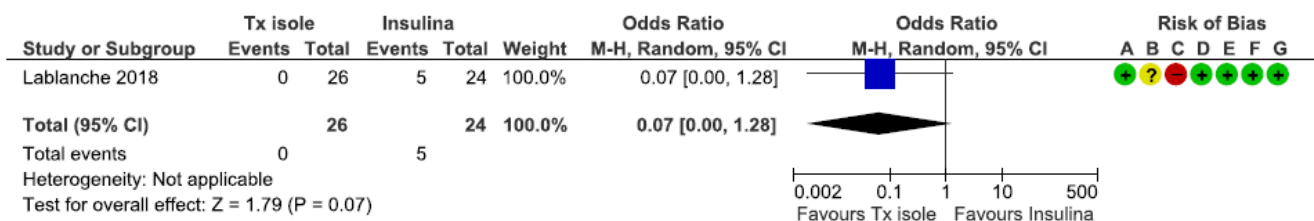


Figura 2 - Effetti del trapianto di isole pancreatiche sul rischio di ipoglicemia.



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

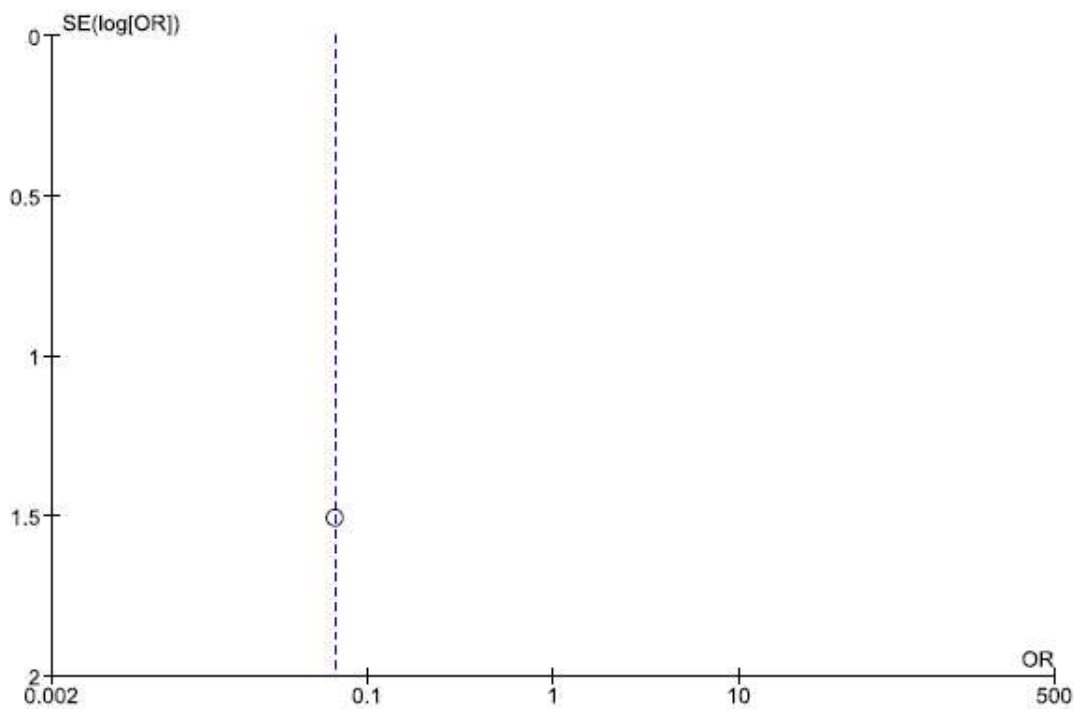
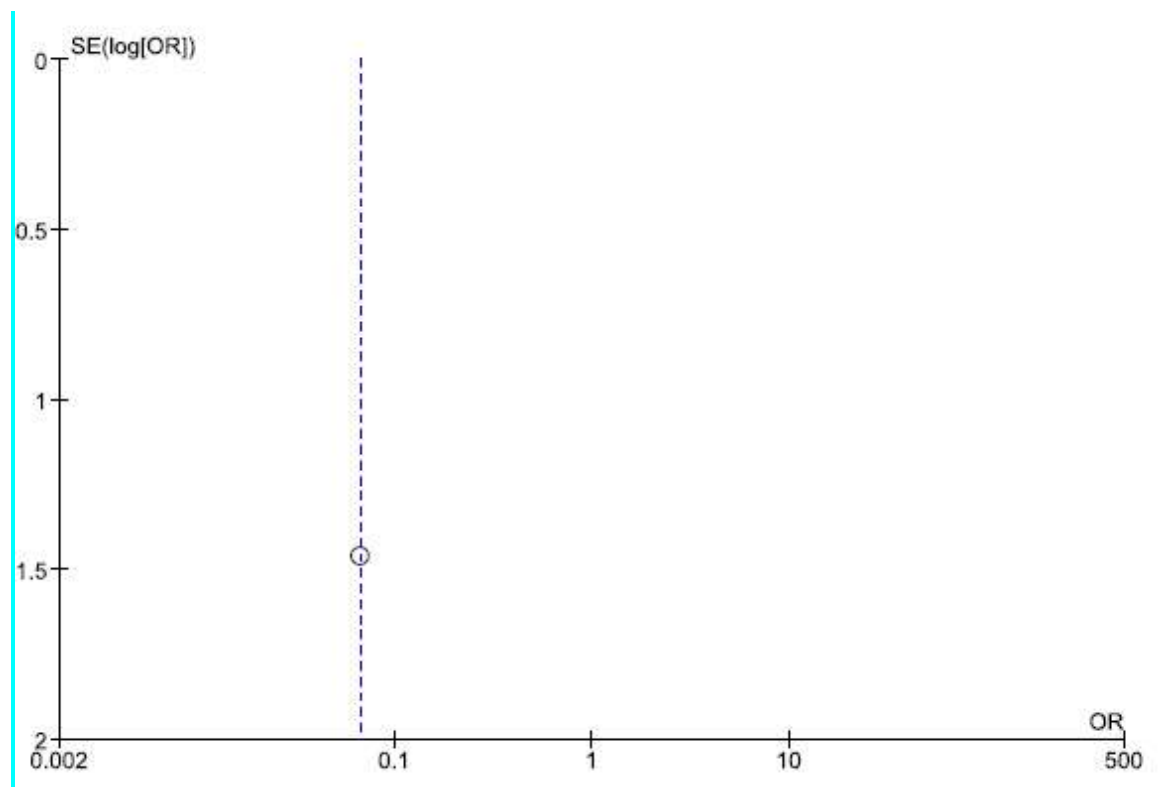
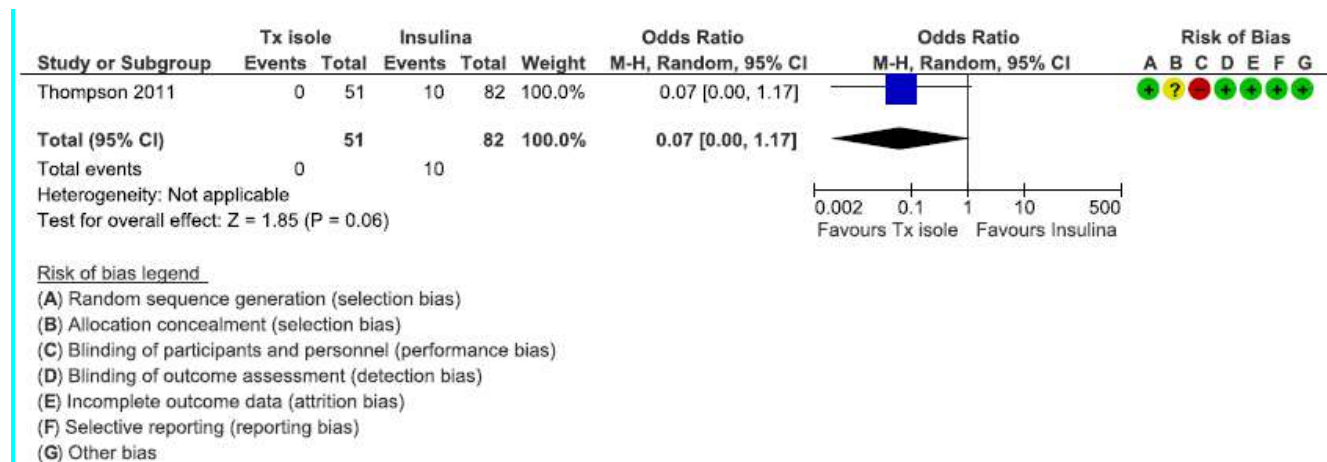




Figura 3 - Effetti del trapianto di isole pancreatiche sul rischio di retinopatia.



La terapia del diabete mellito di tipo 1

Grado di evidenza (GRADE)

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	trapianto di isole pancreatiche	terapia insulinica tradizionale	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Ipoglicemia

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	0/26 (0.0%)	5/24 (20.8%)	OR 0.07 (0.00 to 1.28)	190 fewer per 1,000 (from -- to 44 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-------------	--------------	------------------------	--	------------------	----------

HbA1c

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious	none	71	69	-	MD 1.14 lower (1.24 lower to 1.04 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------	------	----	----	---	--	--------------	----------

Retinopatia

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	10/82 (12.2%)	0/51 (0.0%)	OR 0.07 (0.00 to 1.17)	0 fewer per 1,000 (from -- to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	-------------	------------------------	--	------------------	----------

a. Le casistiche arruolate nei trial sono esigue o derivanti da un unico trial

EVIDENZE ECONOMICHE

Autori	Titolo	Obiettivo dichiarato	Prospettiva dell'analisi	Valuta	Orizzonte temporale	Tasso di sconto	Fonti dati efficacia e sicurezza	Fonti dati economici	Costo incrementale: calcolato come il costo medio associato a una strategia meno il costo medio della strategia di confronto	Effetto incrementale (QALY): calcolato come la media di QALY associati a una strategia meno la media QALY della strategia di confronto	Cost effectiveness (€/£/\$ per QALY guadagnato): rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER), calcolato come il costo incrementale diviso gli effetti incrementali	Conclusioni (degli autori)
Wallner 2016 <sup>4</sup>	<i>Cost effectiveness and value of information analyses of islet cell transplantation in the management of 'unstable' type 1 diabetes mellitus</i>	<i>To evaluate the cost-effectiveness of allogeneic islet cell transplantation</i>	healthcare provider	CAD 2014	62.5 anni	5%	Letteratura	Letteratura	Rispetto alla IIT, il trapianto di isole pancreatiche risulta associato ad un costo aggiuntivo di 290.816 CAD pro-capite/lifetime.	Rispetto alla IIT, il trapianto di isole pancreatiche è associato ad un guadagno di 1,94 QALY	Rispetto alla IIT, il trapianto di isole pancreatiche è associato a 150.006 CAD per QALY guadagnato (terapia immunosoppressiva non-generica) e 112.023 CAD per QALY guadagnato (terapia immunosoppressiva generica)	<i>Islet cell transplantation, although highly effective, is currently not cost-effective due to its increased costs. If further research were to be conducted, research about procedure and medication-related costs would have the highest research value because of the relatively large uncertainty around those parameters and their</i>

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

												<i>importance in determining the current results.</i>
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Standard Italiani per la cura del diabete mellito <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf>. Last accessed on June, 11st 2021.
2. NICE Guideline 2015 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17> Last accessed on June, 11st 2021.
3. Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. Diabetes care 2021; 44(Suppl 1).
4. Wallner K, Shapiro AM, Senior PA, McCabe C. Cost effectiveness and value of information analyses of islet cell transplantation in the management of 'unstable' type 1 diabetes mellitus. BMC Endocr Disord. 2016;16:17.
5. INAHTA Brief Issue 2020, Pancreatic islet transplantation, Agency HAS (French National Authority for Health - Haute Autorité de santé) [https://www.hassante.fr/jcms/p\\_3114652/fr/transplantation-d-ilots-pancreatiques-rapport-d-evaluation-technologique](https://www.hassante.fr/jcms/p_3114652/fr/transplantation-d-ilots-pancreatiques-rapport-d-evaluation-technologique)

# Terapia educativa

## 7.1 EDUCAZIONE TERAPEUTICA STRUTTURATA

Pazienti con diabete mellito di tipo 1, confronto tra programmi di educazione terapeutica strutturata e educazione standard non strutturata.

### Quesito

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 l'utilizzo di programmi di educazione terapeutica strutturata è più efficace rispetto a fornire informazioni in modo non strutturato?

### Outcomes

Critici: Ipoglicemia (8)

HbA1c (8)

Qualità della vita (8)

Importanti:

Peso corporeo (5)

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 1
--------------------	-------------------------------

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

<i>Intervento</i>	Programmi di educazione terapeutica strutturata
<i>Confronto</i>	Educazione standard non strutturata
<i>Outcome critici</i>	Ipoglicemia, HbA1c, Qualità della vita
<i>Setting</i>	Ambulatoriale



VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	<p>Il diabete tipo 1 è una condizione cronica contraddistinta da un complesso regime terapeutico che si caratterizza non solo per l'assunzione giornaliera di insulina ma anche per il monitoraggio dei livelli di glucosio del sangue, per regolare screening delle complicanze, la quantificazione del proprio pasto e un regolare esercizio fisico.</p> <p>La capacità di raggiungere gli obiettivi terapeutici è pertanto strettamente dipendente dalla capacità del paziente di aderire ad un complesso insieme di comportamenti di auto-cura.</p>	

	<p>La capacità del soggetto di gestire in modo adeguato tutti questi aspetti permette non solo il raggiungimento degli obiettivi terapeutici nel breve termine ma anche di prevenire le complicanze micro e macro vascolari solitamente associate al diabete.</p> <p>In questo contesto, pertanto, l'educazione al self-management è un aspetto cruciale nel percorso di presa in carico di un paziente con diabete al fine di incrementare le competenze e le abilità necessarie per gestire tutti gli aspetti caratterizzanti la malattia.</p> <p>A conferma di ciò, nel tempo sono stati prodotti e realizzati una gran quantità di interventi educazionali finalizzati ad incrementare le abilità gestionali di</p>	
--	---	--

	<p>pazienti con diabete e in questo contesto l'educazione strutturata (ES) è stata considerata il programma educativo con maggiore qualità applicativa nella cura del diabete tipo 1.</p> <p>L'educazione strutturata può essere definito come un programma strutturato caratterizzato da uno scopo e da flessibilità di contenuto, in grado di rispondere ai bisogni psicologici e clinici del singolo individuo e di adattarsi al background culturale e sociale del paziente.</p> <p>In particolare, un programma di educazione strutturato deve essere progettato sulla base dei seguenti punti:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Percorso strutturato e definito</li><li>2. Approccio centrato sul paziente</li></ol>	
--	--	--

	<p>3.Presenza di personale certificato e specializzato</p> <p>4.Garanzia di qualità</p> <p>5.Verifica/controllo</p> <p>Nonostante negli anni l'ES sia stata ampiamente riconosciuta come valido strumento terapeutico,ad oggi le conclusioni a cui è pervenuta la letteratura scientifica appaiono contrastanti e probabilmente determinate dalla forte eterogeneità con la quale sono stati condotti gli studi.</p>	
<p>Effetti favorevoli</p> <p><i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Grandi	<p><i>Emoglobina glicata</i></p> <p>Effetto di riduzione sulla HbA1c quando si praticava una ES (MD -0.35 IC95% -</p>	

	<p>0.58, -0.12).</p> <p>Non si rilevano differenze statisticamente significative in termini di HbA1c nei soggetti con diabete controllato (MD 0.06 IC95% -0.16, 0.28) tra gruppo di intervento e gruppo di controllo. L'educazione terapeutica strutturata era associata ad un miglioramento dei livelli di emoglobina glicata quando ricevuta da soggetti con diabete non controllato (MD -0.50 IC95% -0.73, -0.28).</p> <p><i>Qualità della vita</i></p> <p>Non si rilevano differenze statisticamente significative tra gruppo di controllo e gruppo sperimentale in termini di qualità della vita misurata</p>	
--	--	--

	<p>mediante diversi questionari al follow-up medio di 12±7.8 (SMD 0.08 (-0.72, 0.88)) .</p> <p><i>Ipoglicemie</i></p> <p>Non si rilevano differenze statisticamente significative in termini di numero medio di episodi di ipoglicemia severa tra gruppo di controllo e gruppo di intervento nè quando considerati tutti gli studi disponibili (MD -0.32 IC95% -0.70, 0.07) nè nell'analisi per sottogruppi.</p>	
<p>Effetti sfavorevoli</p> <p><i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevanti	Nessun effetto sul rischio di ipoglicemie severe legato al processo di educazione	

	terapeutica strutturata.	
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderato	Moderata per gli outcome 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. Il raggiungimento di adeguati livelli di HbA1c, evitando il più possibile gli episodi ipoglicemici, è già indicato tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 1 dalle principali linee guida, sia per pazienti adulti che pediatrici <sup>1-3</sup> .	
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
A favore dell'intervento	Differenza non statisticamente significativa sul rischio di ipoglicemia e sulla qualità di vita. Vantaggio della ETS sull'intervento non strutturato quando considerati gli studi che includevano soggetti con diabete mellito non controllato.	
Risorse necessarie <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderato risparmio	L'intervento di ETS è risultato costo-efficace (£14,475 per QALY) rispetto alla educazione standard (Kruger 2013).	
Grado di evidenza sulle risorse necessarie <i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive



Moderata	L'intervento di ETS è risultato costo- efficace (£14,475 per QALY) rispetto alla educazione standard <sup>4</sup> .	
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	L'intervento di ETS è risultato costo- efficace (£14,475 per QALY) rispetto alla educazione standard <sup>4</sup> .	
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	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 sì	Non esistono evidenze disponibili	

Fattibilità		
<i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente si	E' necessario avere o acquisire competenze mirate in ambito di educazione terapeutica. Per il resto non sono necessarie risorse aggiuntive rispetto a quelle dalla pratica clinica routinaria.	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No <input type="checkbox"/>	Probab. No <input type="checkbox"/>	Probab. Si <input type="checkbox"/>	Si <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti favorevoli	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Grandi <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti sfavorevoli	Grandi <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Grado di evidenza	Molto bassa <input type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input checked="" type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>			Nessuno studio <input type="checkbox"/>
Valore	Molto rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. non rilevante <input type="checkbox"/>	Non rilevante <input checked="" type="checkbox"/>			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	A favore <input checked="" type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Risorse necessarie	Elevate <input type="checkbox"/>	Moderate <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Moderato risparmio <input checked="" type="checkbox"/>	Ampio risparmio <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Evidenza su risorse	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input checked="" type="checkbox"/>	A favore <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Equità	Ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. nessun impatto <input type="checkbox"/>	Probab. aumentata <input type="checkbox"/>	Aumentata <input type="checkbox"/>	Variabile <input checked="" type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Accettabilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Fattibilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE

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

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 non controllato si suggerisce l'utilizzo di programmi di educazione strutturata rispetto a fornire informazioni in modo non strutturato.

### Motivazione della raccomandazione

Diversi trials clinici randomizzati hanno evidenziato un vantaggio sui livelli di emoglobina glicata ma non sul rischio di ipoglicemia e sulla qualità di vita quando per i soggetti partecipanti venivano avviati programmi di educazione terapeutica strutturata. L'intervento è stato dimostrato essere costo-efficace.

### Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Si sono esplorati i sottogruppi costituiti da pazienti con diabete controllato e quelli con diabete non controllato.

### Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi legati all'utilizzo di programmi di educazione strutturata. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

### Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza alle linee guida per quanto riguarda raccomandazioni su interventi non farmacologici è problematica. L'inserimento in cartella clinica di informazioni riguardanti le raccomandazioni sulla tipologia di educazione terapeutica strutturata 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

Nessuna.

## EVIDENZE A SUPPORTO

Per i metodi con la quale è stata effettuata la ricerca delle evidenze per redigere la presente raccomandazione si rimanda alla Appendice.

La terapia del diabete mellito di tipo 1

Figura 1 - Effetti dell'educazione terapeutica strutturata sui livelli di emoglobina glicata.

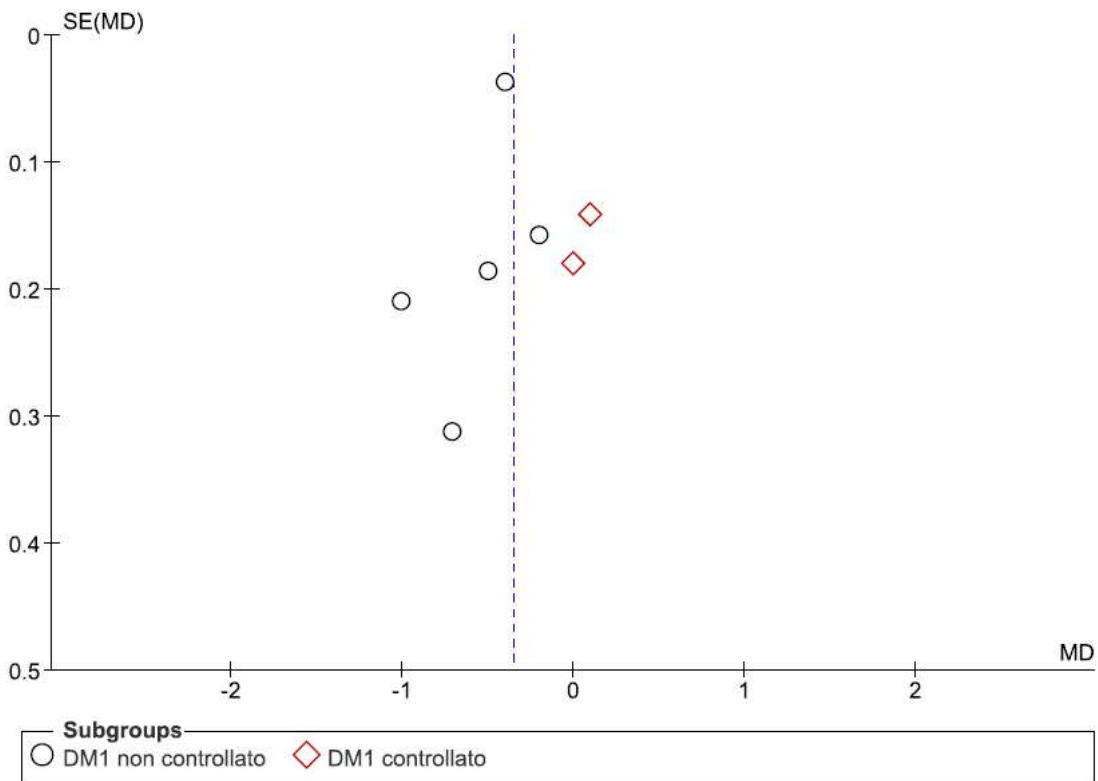
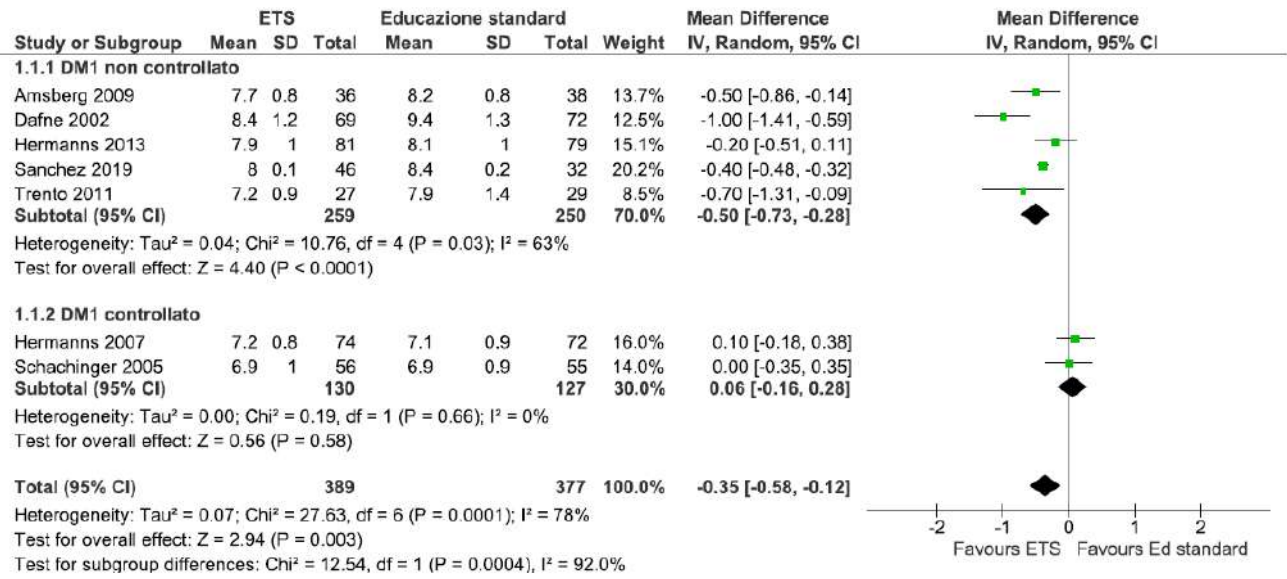




Figura 2 -Effetti dell'educazione terapeutica strutturata sugli eventi ipoglicemici.

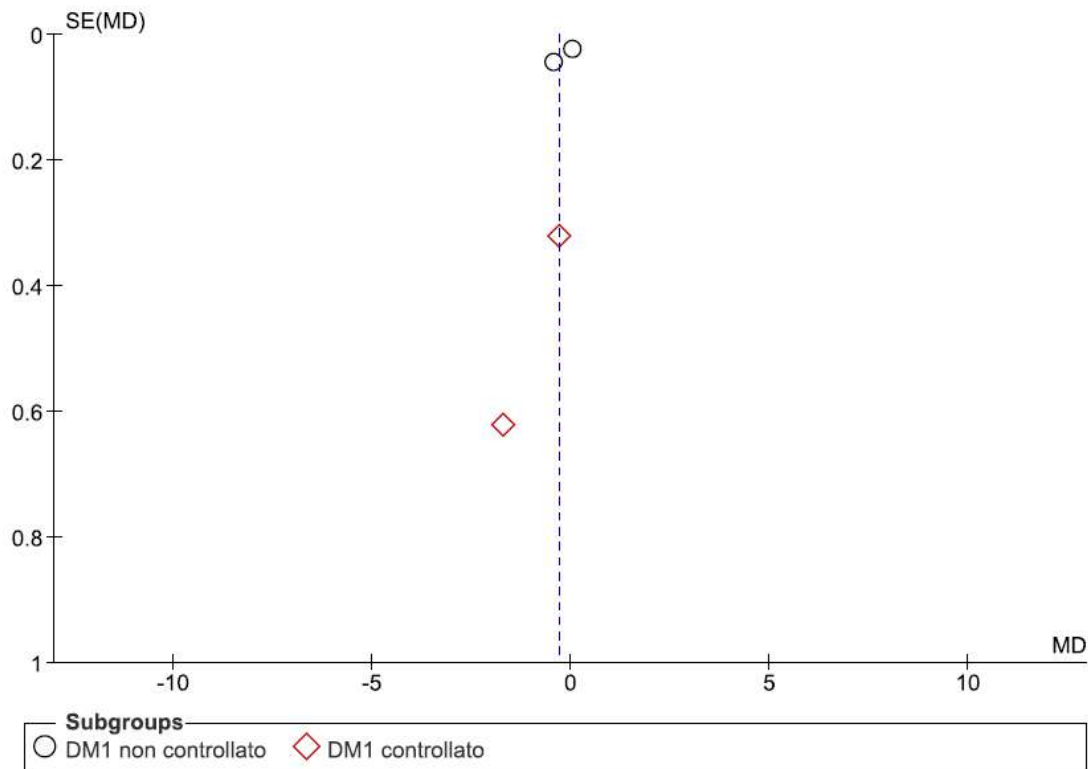
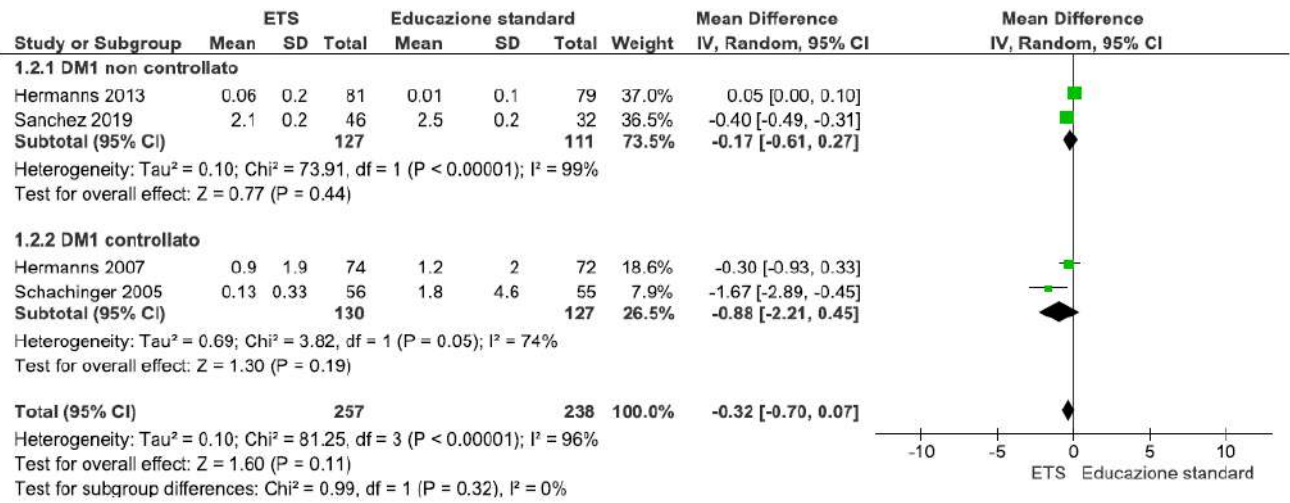
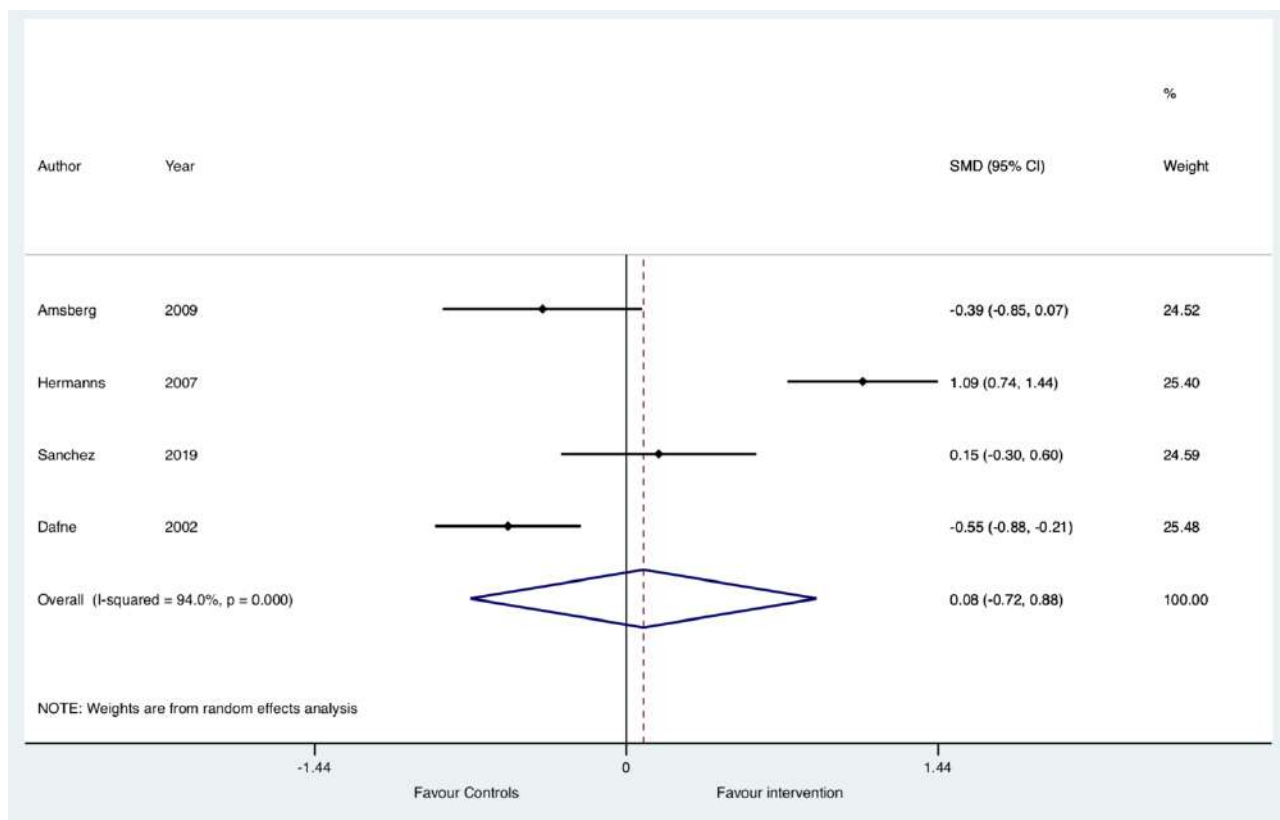


Figura 3 -Effetti dell'educazione terapeutica strutturata sulla qualità di vita.



Grado di evidenza (GRADE)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Programmi di educazione strutturata	informazioni non strutturate	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Ipglicemia

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	257	237	-	MD -0.32 IC95% -0.70, -0.07	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----	-----	---	--------------------------------	------------------	----------

HbA1c

6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	371	357	-	MD -0.35 IC95% -0.58, -0.12	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--------------------------------	--------------	----------

Qualità della vita

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	234	223	-	SMD 0.08 IC95% -0.72, 0.88	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	-------------------------------	--------------	----------

a. Le casistiche arruolate nei trial sono esigue

## 7.2 TRANSIZIONE PEDIATRIA-ADULTO

Pazienti con diabete mellito di tipo 1 in età pediatrica (dai 16 ai 18 anni non compiuti), confronto tra processo di transizione strutturato dalla diabetologia pediatrica a quella dell'adulto e nessuna transizione.

### Quesito

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 in età adolescenziale è utile eseguire un processo di transizione strutturato dalla diabetologia pediatrica a quella dell'adulto?

### Outcomes

*Critici:* Ipoglicemia (7)

HbA1c (8)

Qualità della vita (7)

*Importanti:* Soddisfazione del paziente (6)

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 1
<i>Intervento</i>	Transizione dalla diabetologia pediatrica a quella dell'adulto
<i>Confronto</i>	Nessuna transizione
<i>Outcome critici</i>	Ipoglicemia, HbA1c, Qualità della vita
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	Nella maggior parte dei casi i soggetti con diabete mellito di tipo 1 seguiti in setting pediatrico, una volta giunti in età adolescenziale o post-adolescenziale, vengono presi in carico dai servizi di diabetologia dell'adulto. Tale passaggio dovrebbe essere il più possibile graduale per il rischio di perdita dei pazienti nella fase di transizione con pericolosa interruzione delle cure. A tale scopo è possibile strutturare un percorso congiunto tra specialisti pediatri e dell'adulto consistente in un progressivo orientamento di cura verso il setting diabetologico dell'adulto. Questo potrebbe consentire di ottenere vantaggi clinici (in particolare sulla gestione delle ipoglicemie e su un adeguato controllo glicemico) e sulla qualità di vita.	
Effetti favorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderati	<i>Emoglobina glicata</i>	<i>Discontinuation</i>

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<p>Non si evidenzia un vantaggio statisticamente significativo sui livelli di emoglobina glicata (MD -0.20 95%CI -0.50, 0.11) con l'utilizzo di programmi strutturati di transizione rispetto alla standard care.</p> <p><i>Ipoglicemie</i></p> <p>Solo uno studio ha valutato questo outcome evidenziando una netta riduzione del rischio di eventi ipoglicemici grazie all'utilizzo di programmi strutturati di transizione rispetto alla standard care.</p> <p><i>Qualità della vita</i></p> <p>Gli strumenti utilizzati per l'assessment della qualità della vita sono eterogenei tra i diversi studi considerati. Non si evincono differenze tra il gruppo di intervento e lo standard care per nessuna delle scale utilizzate (diabetes distress, diabetes QoL, perceived stress).</p>	<p>Oltre ai tre outcomes predefiniti è stato esplorato anche l'outcome "discontinuation" per valutare, sulla base del numero di visite eseguito nell'anno successivo all'avvenuta transizione, se ci fosse una effettiva prosecuzione del follow-up in setting adulto. Il percorso di transizione non differiva in questo caso dal passaggio dalla pediatria alla diabetologia dell'adulto senza transizione (MD 0.23 IC95% -0.14, 0.60).</p>
<p>Effetti sfavorevoli</p> <p><i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevanti	Nessun effetto sul rischio di ipoglicemie	

	severe legato al processo di transizione.	
<p>Grado di evidenza</p> <p><i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderato	Moderata per gli outcome critici considerati	
<p>Valore</p> <p><i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Il raggiungimento di adeguati livelli di HbA1c, evitando il più possibile gli episodi ipoglicemici, è già indicato tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 1 dalle principali linee guida, sia per pazienti adulti che pediatrici.	
<p>Bilancio degli effetti</p> <p><i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	Differenza non statisticamente significativa sui livelli di emoglobina glicata; vantaggio in termini di riduzione del rischio per ipoglicemie.	
<p>Risorse necessarie</p> <p><i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i></p>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

Non note	Non disponibili studi mirati	
Grado di evidenza sulle risorse necessarie <i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non noto	Non disponibili studi mirati	
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non nota	Non disponibili studi mirati	
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	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 sì	Non esistono evidenze disponibili	
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non sono necessarie risorse aggiuntive rispetto a quelle dalla pratica clinica routinaria.	



RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No <input type="checkbox"/>	Probab. No <input type="checkbox"/>	Probab. Si <input type="checkbox"/>	Si <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti favorevoli	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Moderati <input checked="" type="checkbox"/>	Grandi <input type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Effetti sfavorevoli	Grandi <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Grado di evidenza	Molto bassa <input type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input checked="" type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>			Nessuno studio <input type="checkbox"/>
Valore	Molto rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. non rilevante <input type="checkbox"/>	Non rilevante <input checked="" type="checkbox"/>			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	A favore <input checked="" type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Risorse necessarie	Elevate <input type="checkbox"/>	Moderate <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Moderato risparmio <input type="checkbox"/>	Ampio risparmio <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input checked="" type="checkbox"/>
Evidenza su risorse	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>
Costo-efficacia dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	A favore <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input checked="" type="checkbox"/>
Equità	Ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. nessun impatto <input type="checkbox"/>	Probab. aumentata <input type="checkbox"/>	Aumentata <input type="checkbox"/>	Variabile <input checked="" type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Accettabilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Fattibilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input checked="" type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE

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

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 seguiti in un setting di cura pediatrico si suggerisce di effettuare un processo di transizione strutturato dalla diabetologia pediatrica a quella dell'adulto.

### Motivazione della raccomandazione

Diversi trials clinici randomizzati hanno evidenziato un vantaggio sul rischio di ipoglicemia ma nessun vantaggio sui livelli di emoglobina glicata e sulla qualità di vita quando i soggetti partecipavano ad un processo di transizione strutturato dalla diabetologia pediatrica a quella dell'adulto. Non sono disponibili valutazioni di costo-efficacia.

### Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Non è stata riscontrata eterogeneità tra gli studi nelle metanalisi eseguite per gli outcome critici, pertanto non si sono esplorati i sottogruppi predefiniti nel protocollo.

### Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi legati al processo di transizione strutturato dalla diabetologia pediatrica a quella dell'adulto. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

### Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza alle linee guida per quanto riguarda questa raccomandazione implica l'analisi dei soggetti con diabete di tipo 1 presi in carico dai servizi di diabetologia dell'adulto rispetto al totale dei soggetti assistiti.

Priorità di ricerca

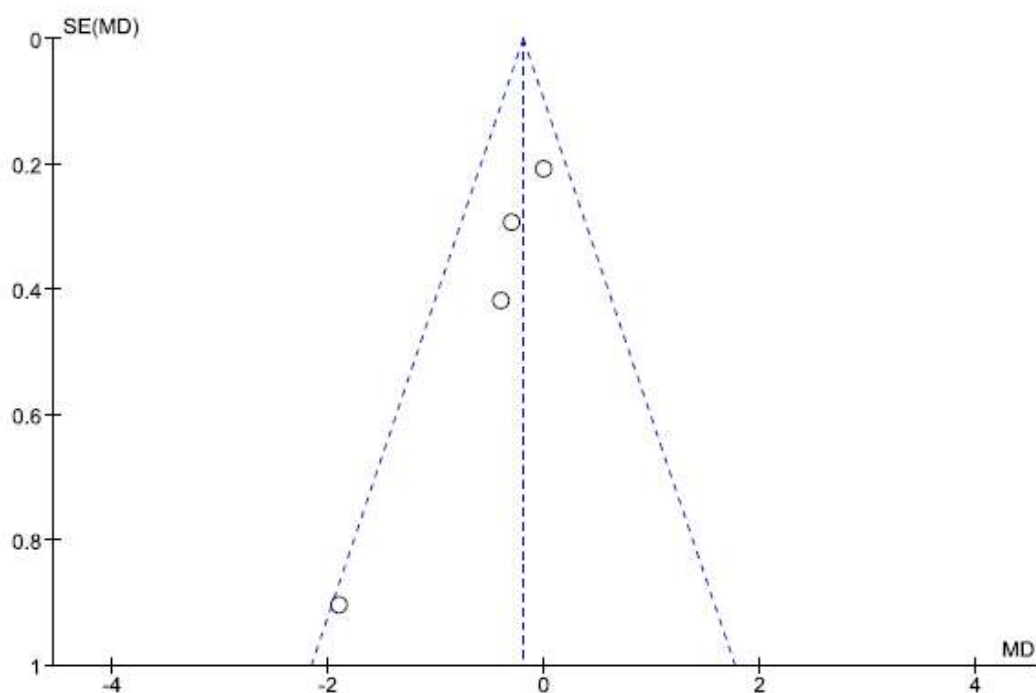
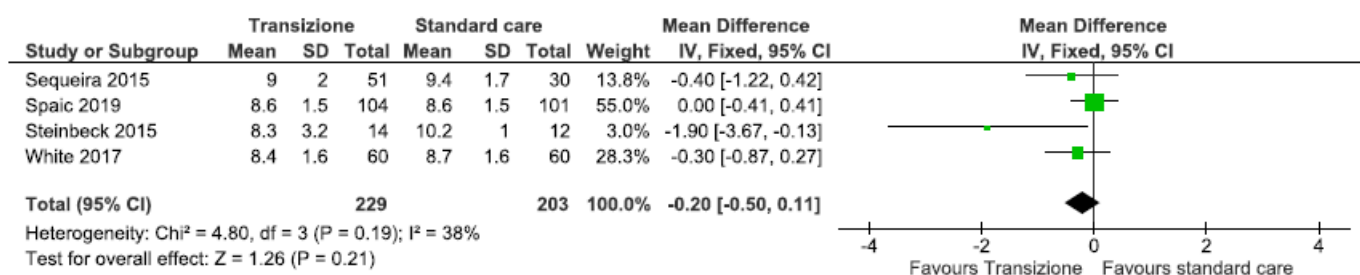
Nessuna.

## EVIDENZE A SUPPORTO

Le evidenze da cui deriva questa raccomandazione sono contenute in una ricerca sistematica aggiornata, effettuata con la stessa stringa di ricerca di una revisione già pubblicata<sup>5</sup>.

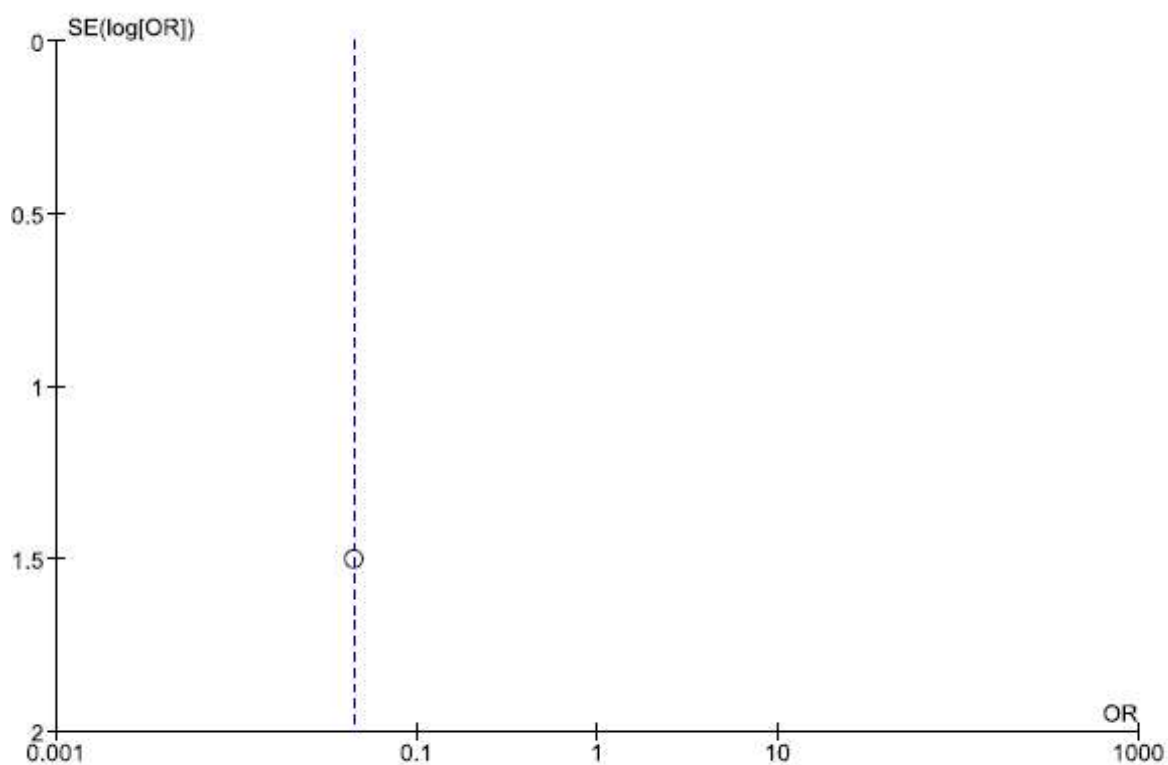
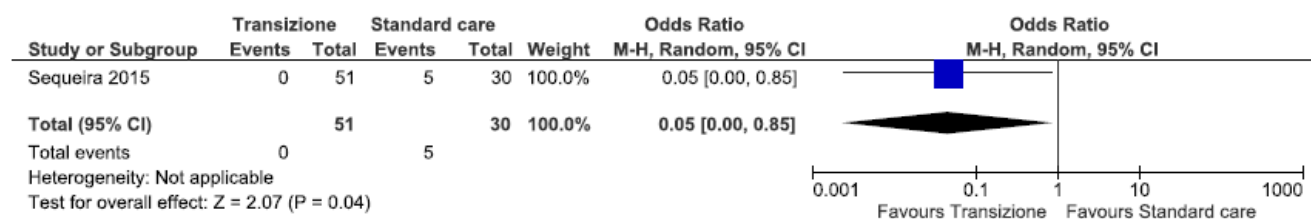
La terapia del diabete mellito di tipo 1

Figura 1 - Effetti dellatransizione strutturata dalla diabetologia pediatrica a quella dell'adulto sui livelli di emoglobina glicata.



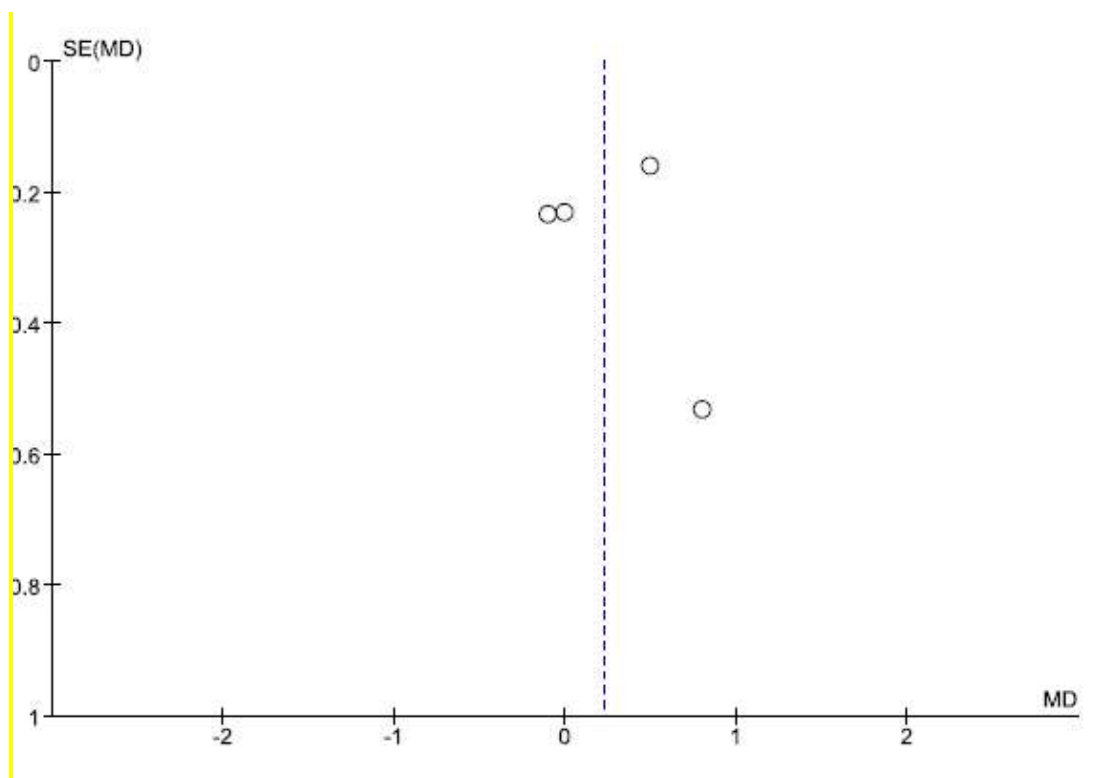
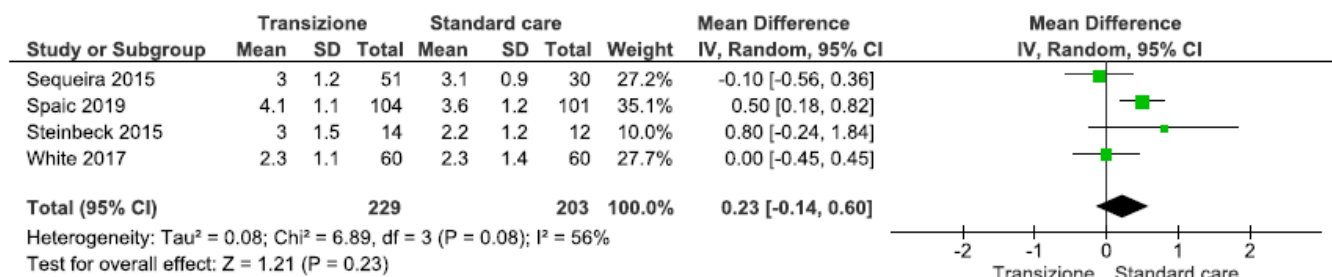
La terapia del diabete mellito di tipo 1

Figura 2 - Effetti dellatransizione strutturata dalla diabetologia pediatrica a quella dell'adultosugli eventi ipoglicemici.



La terapia del diabete mellito di tipo 1

Figura 3 - Effetti dellatransizione strutturata dalla diabetologia pediatrica a quella dell'adulto sulla discontinuation.





Grado di evidenza (GRADE)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Transizione da diabetologia pediatrica a quella dell'adulto	nessun processo di transizione	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

HbA1c

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	229	203	-	MD 0.2 lower (0.5 lower to 0.11 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	---	--------------	----------

Ipglicemia

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	0/51 (0.0%)	5/30 (16.7%)	OR 0.05 (0.00 to 0.85)	157 fewer per 1,000 (from 21 fewer to --)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-------------	--------------	------------------------	---	------------------	----------

a. Le casistiche arruolate nei trial sono esigue o derivanti da un unico trial

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. Diabetes care 2021; 44(Suppl 1).
2. Standard Italiani per la cura del diabete mellito <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf>. Last accessed on June, 11st 2021.
3. NICE Guideline 2015 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17> Last accessed on June, 11st 2021.
4. Kruger J, Brennan A, Thokala P, Basarir H, Jacques R, Elliott J et al. The cost-effectiveness of the Dose Adjustment for Normal Eating (DAFNE) structured education programme: An update using the Sheffield Type 1 Diabetes Policy Model. Diabetic Medicine. 2013; 10:1236-1244.
5. Schultz AT, Smaldone A. Components of Interventions That Improve Transitions to Adult Care for Adolescents With Type 1 Diabetes. J Adolesc Health 2017;60:133-146.

# Appendice

Questa appendice contiene informazioni relative alle revisioni sistematiche della letteratura e meta-analisi non pubblicate altrove. Per revisioni e meta-analisi pubblicate, si rimanda alle relative pubblicazioni, citate in ciascun capitolo.

Sono inoltre contenuti i metodi della strategia di ricerca delle evidenze economiche.

## 1.1 SCHEMI INSULINICI

### Protocollo di revisione

Quesito	In soggetti con diabete mellito di tipo 1 è preferibile l'utilizzo di schemi insulinici basal bolus o di insuline pre-miscelate?
Obiettivo	Lo scopo di questa revisione è stato determinare se è più efficace e sicuro utilizzare schemi insulinici basal bolus o insuline pre-miscelate in soggetti con diabete mellito di tipo 1.
Popolazione	Soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1 con età maggiore di 16 anni.
Sottogruppi	I seguenti sottogruppi sono stati considerati separatamente nel caso di disponibilità di dati: nessun sottogruppo specificato.  Solo per gli outcomes critici i seguenti fattori sono stati considerati per le analisi di sottogruppo nel caso di presenza di eterogeneità: <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c al basale (nel caso di grande differenza tra gli studi considerati nei livelli di HbA1c al basale)</li> <li>• Dosi o regimi insulinici molto differenti e clinicamente rilevanti</li> <li>• Anziani (nel caso di grande differenza di età dei partecipanti negli studi considerati)</li> <li>• Ipoglicemia al basale (nel caso di grande differenza tra gli studi considerati)</li> </ul>
Intervento	Insuline pre-miscelate:  NPH-aspart (NovoMix 30, NovoMix 50, NovoMix 70)  NPH-lispro (Humalog Mix 25, Humalog Mix 50)  NPH-umana regolare (Actraphane 30, 50, 70)
Comparison	Schemi insulinici basal bolus, costituiti da insulina basale e insulina prandiale.  Insulina basale:

	<p>isofano umana (Humulin I, Protaphane)</p> <p>detemir (Levemir)</p> <p>degludec (Tresiba)</p> <p>glargine U100 (Lantus, Abasaglar (generico))</p> <p>glargine U300 (Toujeo)</p> <p>Insulina prandiale:</p> <p>umana regolare (Humulin R, Actrapid)</p> <p>aspart (Novorapid)</p> <p>faster aspart (Fiasp)</p> <p>lispro (Humalog, Insulin Lispro (generico))</p> <p>glulisina (Apidra)</p>
Outcomes	<p>Ipoglicemie (severe e notturne)</p> <p>HbA1c</p> <p>Peso corporeo</p> <p>Qualità della vita (misurata da qualsiasi strumento utilizzato negli studi revisionati)</p> <p>Soddisfazione per il trattamento (misurata da qualsiasi strumento utilizzato negli studi revisionati)</p>
Disegno degli studi	RCTs
Range temporale della ricerca	dal 01/01/1950 fino al 20/04/2020
Caratteristiche degli studi	<p>Nessuna restrizione sul sample size. Da protocollo, nel caso di un numero di articoli maggiore di 10 per ogni tipo di insulina è stato stabilito di escludere gli studi con sample size inferiore a 100.</p> <p>Studi con un periodo di follow-up superiore a 4 settimane.</p>

	Studi con popolazione mista (diabete di tipo 1 e di tipo 2) sono considerati solo se i dati sono stati riportati per sottogruppo, in tal caso solo i dati relativi al diabete di tipo 1 vengono considerati.
Setting	Come definito nello scope: pazienti ambulatoriali (non ricoverati in ospedale), sia per le cure primarie che per le cure specialistiche.
Analisi statistica	Sono state calcolate le differenze medie pesate (weighed difference in means, WMD) per le variabili continue ed i Mantel-Haenzel Odds Ratio (MH-OR) per le variabili dicotomiche, con intervalli di confidenza al 95% utilizzando modelli a effetti casuali. L'eterogeneità è stata valutata mediante test dell'I <sup>2</sup> .

Stringa di ricerca

Pubmed (#339)

*("type 1 diabetes"[All Fields] AND (((("biphasic insulins"[MeSH Terms] OR ("biphasic"[All Fields] AND "insulins"[All Fields]) OR "biphasic insulins"[All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR ((("biphase"[All Fields] OR "biphases"[All Fields] OR "biphasic"[All Fields] OR "mix"[All Fields] OR "premix\*"[All Fields]) AND "insulin\*"[All Fields] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR ((("novomix\*"[All Fields] OR "biasp\*"[All Fields] OR "iasp\*"[All Fields] OR "mixtard\*"[All Fields] OR "idegasp\*"[All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR ("degludec\*"[All Fields] AND "aspart"[All Fields] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR ("insuman\*"[All Fields] AND "comb\*"[All Fields] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR ((("humalog\*"[All Fields] OR ("biol direct"[Journal] OR "bd"[All Fields]) OR "lispro\*"[All Fields] OR "novolog\*"[All Fields] OR "aspart\*"[All Fields] OR "novolin\*"[All Fields] OR "humulin\*"[All Fields] OR "isophan\*"[All Fields] OR "nph"[All Fields] OR "neutral protamine hagedorn"[All Fields] OR "glulisine"[All Fields] OR "insuman\*"[All Fields]) AND ("mix"[All Fields] OR "premix\*"[All Fields] OR ("biphase"[All Fields] OR "biphases"[All Fields] OR "biphasic"[All Fields]) OR "25"[All Fields] OR "30"[All Fields] OR "50"[All Fields] OR "70"[All Fields] OR "75"[All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR ("degludec\*"[All Fields] AND ("mix"[All Fields] OR "premix\*"[All Fields] OR ("biphase"[All Fields] OR "biphases"[All Fields] OR "biphasic"[All Fields]) OR "25"[All Fields] OR "30"[All Fields] OR "50"[All Fields] OR "70"[All Fields] OR "75"[All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR ((("tresiba\*"[All Fields] OR "optisulin\*"[All Fields]) AND ("mix"[All Fields] OR "premix\*"[All Fields] OR ("biphase"[All Fields] OR "biphases"[All Fields] OR "biphasic"[All Fields]) OR "25"[All Fields] OR*

"30"[All Fields] OR "50"[All Fields] OR "70"[All Fields] OR "75"[All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR (("isofan"[All Fields] OR "protaphan"[All Fields] OR "lente"[All Fields]) AND ("mix"[All Fields] OR "premix"[All Fields] OR ("biphase"[All Fields] OR "biphases"[All Fields] OR "biphasic"[All Fields]) OR "25"[All Fields] OR "30"[All Fields] OR "50"[All Fields] OR "70"[All Fields] OR "75"[All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR (("actraphan"[All Fields] OR "berlinsulin"[All Fields] OR "insulatard"[All Fields] OR "monotard"[All Fields] OR "iletin"[All Fields] OR "umuline"[All Fields]) AND ("mix"[All Fields] OR "premix"[All Fields] OR ("biphase"[All Fields] OR "biphases"[All Fields] OR "biphasic"[All Fields]) OR "25"[All Fields] OR "30"[All Fields] OR "50"[All Fields] OR "70"[All Fields] OR "75"[All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR (("porcines"[All Fields] OR "swine"[MeSH Terms] OR "swine"[All Fields] OR "porcine"[All Fields]) AND ("mix"[All Fields] OR "premix"[All Fields] OR ("biphase"[All Fields] OR "biphases"[All Fields] OR "biphasic"[All Fields]) OR "25"[All Fields] OR "30"[All Fields] OR "50"[All Fields] OR "70"[All Fields] OR "75"[All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])))) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (1950/1/1:2020/4/20[pdatt]))

#### Embase (#310)

type 1 diabetes AND (biphasic AND ('insulin'/exp OR insulin) OR ((biphasic OR mix\* OR premix\*) AND adj4 AND insulin\*) OR novomix\* OR biasp\* OR iasp\* OR mixtard\* OR idegasp\* OR (degludec\* AND adj3 AND ('aspart'/exp OR aspart)) OR (insuman\* AND adj3 AND comb\*) OR (((humalog\* OR 'bd'/exp OR bd OR lispro\* OR novolog\* OR aspart\* OR novolin\* OR humulin\* OR isophan\* OR nph\* OR 'neutral'/exp OR neutral) AND ('protamine'/exp OR protamine) AND hagedorn OR 'glulisine'/exp OR glulisine OR insuman\*) AND adj4 AND (mix\* OR premix\* OR biphasic OR 25 OR 30 OR 50 OR 70 OR 75)) OR (degludec\* AND adj4 AND (mix\* OR premix\* OR biphasic OR 25 OR 30 OR 50 OR 70 OR 75)) OR ((tresiba\* OR optisulin\*) AND adj4 AND (mix\* OR premix\* OR biphasic OR 25 OR 30 OR 50 OR 70 OR 75)) OR ((isofan\* OR protaphan\* OR 'lente'/exp OR lente) AND adj4 AND (mix\* OR premix\* OR biphasic OR 25 OR 30 OR 50 OR 70 OR 75)) OR (protamin\* AND adj4 AND (mix\* OR premix\* OR biphasic OR 25 OR 30 OR 50 OR 70 OR 75)) OR ((actraphan\* OR berlinsulin\* OR insulatard\* OR monotard\* OR iletin\* OR umuline\* OR orgasuline\*) AND adj4 AND (mix\* OR premix\* OR biphasic OR 25 OR 30 OR 50 OR 70 OR 75)) OR (('hypurin'/exp OR hypurin OR 'porcine'/exp OR porcine) AND adj4 AND (mix\* OR premix\* OR biphasic OR 25 OR 30 OR 50 OR 70 OR 75)) AND 'randomized controlled trial'/de

#### Cochrane (#1215 RCT, 4 reviews)

#1.MeSH descriptor: [biphasic insulins] this term only

#2.((biphasic or mix\* or premix\*) near/4 insulin\*):ti,ab,kw

#3.(novomix\* or biasp\* or iasp\* or mixtard\* or idegasp\*):ti,ab,kw

#4.((humalog\* or lispro\* or novolog\* or aspart\* or novolin\* or humulin\* or isophan\* or nph\* or neutral protamine hagedorn or glulisine or insuman\*) near/4 (mix\* or premix\* or biphasic or "25" or "30" or "50" or "70" or "75")):ti,ab,kw

#5.(degludec\* near/3 aspart):ti,ab,kw

#6.(insuman\* near/3 comb\*):ti,ab,kw



#7.(degludec\* near/4 (mix\* or premix\* or biphasic or "25" or "30" or "50" or "70" or "75")):ti,ab,kw

#8.((tresiba\* or optisulin\*) near/4 (mix\* or premix\* or biphasic or "25" or "30" or "50" or "70" or "75")):ti,ab,kw

#9.((isofan\* or protaphan\* or lente) near/4 (mix\* or premix\* or biphasic or "25" or "30" or "50" or "70" or "75")):ti,ab,kw

#10.((isofan\* or protaphan\* or lente) near/4 (mix\* or premix\* or biphasic or "25" or "30" or "50" or "70" or "75")):ti,ab,kw

#11.((actraphan\* or berlinsulin\* or insulatard\* or monotard\* or iletin\* or umuline\* or orgasuline\*) near/4 (mix\* or premix\* or biphasic or "25" or "30" or "50" or "70" or "75")):ti,ab,kw

#12.((hypurin or porcine) near/4 (mix\* or premix\* or biphasic or "25" or "30" or "50" or "70" or "75")):ti,ab,kw

#13.#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12

Studi inclusi nella review

Studio	Intervento	Comparison	Tipo di studio e popolazione	Follow-up
FANELLI 2002 <sup>1</sup>	Schema basal bolus consistente in insulina regolare a colazione e pranzo e insulina pre-miscelata (regolare più NPH) a cena.	Schema basal bolus consistente in insulina regolare a colazione, pranzo e cena e insulina NPH prima di andare a letto.	n=22 Cross-over RCT Diabete di tipo 1.	4 mesi

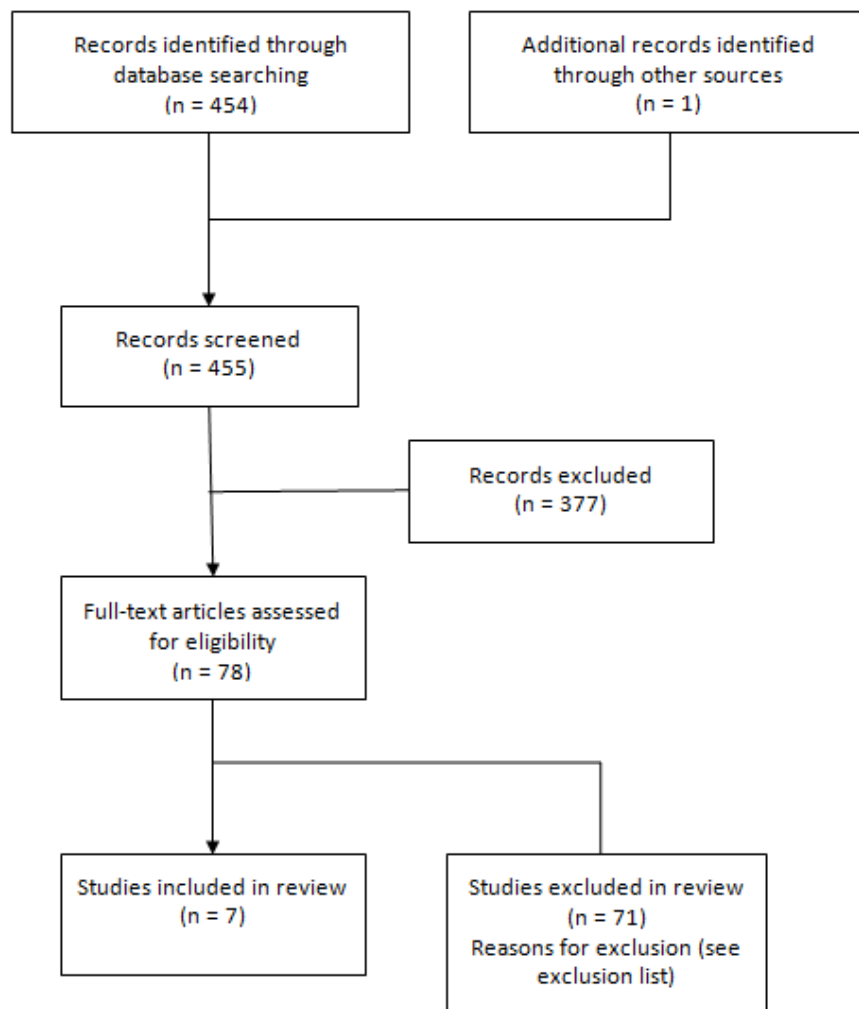
La terapia del diabete mellito di tipo 1

CIOFETTA 1999 <sup>2</sup>	Schema con NPH prima di andare a letto più pre-miscelate (Lispro + NPH) ai pasti.	Basal bolus: lispro ai pasti + NPH la sera.	n=24 RCT a 3 bracci Diabete di tipo 1.	3 mesi
HERZ 2002 <sup>3</sup>	Schema con Humalog Mix50 ( 50% Lispro/50% Lispro-protamine) prima di colazione, pranzo e cena più NPH prima di andare a letto.	Basal bolus: insulina umana prima dei pasti + NPH la sera.	n=109 Cross-over RCT Diabete di tipo 1.	12 settimane (per ciascn periodo di crossover).
JANSSEN 2000 <sup>4</sup>	Schema con pre-miscelate ( 75% Lispro/25% Lispro-protamine) due volte al giorno.	Basal bolus: insulina umana prima dei pasti + NPH la sera.	n=35 RCT Diabete di tipo 1.	12-14 settimane
CHEN 2006 <sup>5</sup>	Schemi con insulina pre-miscelata (30% aspart/70% NPH) prima di colazione, pranzo e cena più NPH prima di andare a letto.	Basal bolus: insulina umana prima dei pasti + NPH la sera.	n=27 Cross-over RCT Diabete di tipo 1.	12 settimane (per ciascn periodo di crossover).

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

TESTA 2012 <sup>6</sup>	<p>LISPRO MIX or ASPART MIX Humalog25 or Novolog30 Humalog25 = 25% Lispro/75% Lispro-protamine Novolog 30 = 30% aspart/70% aspart-protamine. Twice/day</p>	<p>Basal-bolus: Glargine plus Glulisine Glargine once/day Glulisine at all meals.</p>	<p>n=82 type 1 diabetes Cross-over RCT Mixed population: type 1 diabetes/type 2 diabetes, but paper includes a type 1 diabetes subgroup analysis.</p>	<p>12 weeks treatment</p>
-------------------------	--	---	---	---------------------------

### Flow chart di selezione degli studi



## 1.2 INSULINA BASALE

### Protocollo di revisione

Quesito	In soggetti con DM1 che utilizzano schemi basal bolus è preferibile usare come insulina basale un analogo lento dell'insulina o l'insulina umana NPH?
Obiettivo	Lo scopo di questa revisione è determinare se nel contesto di schemi insulinici basal bolus è più efficace e sicuro utilizzare analoghi lenti dell'insulina o l'insulina umana NPH in soggetti con diabete mellito di tipo 1.
Popolazione	Soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1 con età maggiore di 16 anni.
Sottogruppi	Nessun sottogruppo specificato. Solo per gli outcomes critici i seguenti fattori sono stati considerati per le analisi di sottogruppo nel caso di presenza di eterogeneità: <ul style="list-style-type: none"><li>• HbA1c al basale (nel caso di grande differenza tra gli studi considerati nei livelli di HbA1c al basale)</li><li>• Dosi o regimi insulinici molto differenti e clinicamente rilevanti</li><li>• Anziani (nel caso di grande differenza di età dei partecipanti negli studi considerati)</li><li>• Peso al basale</li><li>• Ipoglicemia al basale (nel caso di grande differenza tra gli studi considerati)</li></ul>
Intervento	Insuline long-acting: detemir (Levemir) degludec (Tresiba)

	glargine U100 (Lantus, Abasaglar (generico)) glargine U300 (Toujeo)
Comparison	Insulina umana NPH (Humulin I, Protaphane)
Outcomes	Ipoglicemie (severe e notturne) HbA1c Peso corporeo Qualità della vita (misurata da qualsiasi strumento utilizzato negli studi revisionati) Soddisfazione per il trattamento (misurata da qualsiasi strumento utilizzato negli studi revisionati)
Disegno degli studi	RCT
Range temporale della ricerca	dal 01/01/1950 fino al 20/04/2020
Caratteristiche degli studi	Nessuna restrizione sul sample size. Da protocollo, nel caso di un numero di articoli maggiore di 10 per ogni tipo di insulina è stato stabilito di escludere gli studi con sample size inferiore a 100. Studi con un periodo di follow-up superiore a 4 settimane. Studi con popolazione mista (diabete di tipo 1 e di tipo 2) sono considerati solo se i dati sono stati riportati per sottogruppo, in tal caso solo i dati relativi al diabete di tipo 1 vengono considerati.
Setting	Come definito nello scope: pazienti ambulatoriali (non ricoverati in ospedale), sia per le cure primarie che per le cure specialistiche.
Analisi statistica	Sono state calcolate le differenze medie pesate (weighed difference in means, WMD) per le variabili continue ed i Mantel-Haenzel Odds Ratio (MH-OR) per le variabili dicotomiche, con intervalli di confidenza al 95% utilizzando modelli a effetti casuali. L'eterogeneità è stata valutata mediante test dell' $I^2$ .

## Stringa di ricerca

### Pubmed (#274)

("type 1 diabetes"[Title/Abstract] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication]) AND (("insulin isophane"[Title/Abstract] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR ("insulin long acting"[Title/Abstract] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR (("detemir\*" [All Fields] OR "degludec\*" [All Fields] OR "glargine\*" [All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR (("tresiba\*" [All Fields] OR "lantus\*" [All Fields] OR "optisulin\*" [All Fields] OR "levemir\*" [All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR (("isofan\*" [All Fields] OR "isophan\*" [All Fields] OR "nph" [All Fields] OR "protaphan\*" [All Fields] OR "lente" [All Fields]) AND "insulin\*" [All Fields] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR ("lente" [All Fields] AND "insulin\*" [All Fields] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR ("protamin\*" [All Fields] AND ("zinc" [MeSH Terms] OR "zinc" [All Fields] OR "neutral" [All Fields] OR "neutrally" [All Fields] OR "neutrals" [All Fields]) OR "hagedorn" [All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR ("insuman" [All Fields] AND ("basal" [All Fields] OR "basale" [All Fields] OR "basally" [All Fields] OR "basals" [All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR ("humulin\*" [All Fields] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR (("actraphan\*" [All Fields] OR "berlinsulin\*" [All Fields] OR "insulatard\*" [All Fields] OR "monotard\*" [All Fields] OR "mixtard\*" [All Fields] OR "novolin\*" [All Fields] OR "iletin\*" [All Fields] OR "umuline\*" [All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication]))) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (1950/1/1:2020/4/20[pdat]))

### Embase (#3859)

('type 1 diabetes'/exp OR 'type 1 diabetes') AND ((((((long AND acting AND ('insulin'/exp OR insulin) OR 'insulin'/exp OR insulin) AND ('degludec'/exp OR degludec) OR 'insulin'/exp OR insulin) AND ('glargine'/exp OR glargine) OR 'insulin'/exp OR insulin) AND ('detemir'/exp OR detemir) OR 'isophane'/exp OR isophane) AND ('insulin'/exp OR insulin) OR ('detemir\* or degludec\* or glargine\*') OR ('tresiba\* or lantus\* or optisulin\* or levemir\*') OR ((isofan\* OR isophan\* OR 'nph'/exp OR nph OR protaphan\* OR 'lente'/exp OR lente) AND insulin\*) OR (('lente'/exp OR lente) AND adj2 AND (hypurin\* OR insulin\*)) OR (protamin\* AND ('zinc'/exp OR zinc OR 'neutral'/exp OR neutral OR hagedorn)) OR (insuman\* AND adj5 AND basal) OR (humulin\* AND adj AND (i OR n OR 'r'/exp OR r)) OR actraphan\* OR berlinsulin\* OR insulatard\* OR monotard\* OR mixtard\* OR novolin\* OR iletin\* OR umuline\* OR orgasuline\*) AND ('human'/de OR 'randomized controlled trial'/de)

### Cochrane (1024 RCT, 7 reviews)

#1.MeSH descriptor: [insulin, long-acting] explode all trees

#2.(detemir\* or degludec\* or glargine\*):ti,ab

#3.(tresiba\* or lantus\* or detemir\* or optisulin\* or levemir\*):ti,ab

#4.((isofan\* or isophan\* or nph or protaphan\* or lente) and insulin\*):ti,ab

#5.(lente near/2 (hypurin or insulin or insulins)):ti,ab

#6.(protamin\* and (zinc or neutral or hagedorn)):ti,ab

#7.(insuman near/5 basal):ti,ab

#8.("humulin i" or "humulin n" or "humulin r"):ti,ab

#9.(actraphan\* or berlinsulin\* or insulatard\* or monotard\* or mixtard\* or novolin\* or iletin\* or umuline\* or orgasuline\*):ti,ab

#10.#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9

Studi inclusi nella review

BARTLEY 2008 <sup>7</sup>	Detemir due somministrazioni/di e	NPH due somministrazioni/di e	Aspart	n=497	24 months	Regimen in most patients was true to current clinical practice (twice/day versus twice/day)
GOLEN 2013 <sup>8</sup>	Detemir una somministrazione/di e	NPH una somministrazione/di e	Aspart	n=28 (cross -over RCT)	12 weeks	
HERMANSEN 2001 <sup>9</sup>	Detemir una somministrazione/di	NPH una somministrazione/di	Human Insulin	n=59	6 weeks	



*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	e	e				
HERMANSEN 2004 <sup>10</sup>	Detemir due somministrazioni/di e	NPH due somministrazioni/di e	Aspart	n=595	18 weeks	
HOME 2004 <sup>11</sup>	Detemir due somministrazioni/di e	NPH due somministrazioni/di e	Aspart	n=408	16 weeks	Slightly higher HbA1c levels (8.7% and 8.5% respectively)
KOLENDORF 2006 <sup>12</sup>	Detemir due somministrazioni/di e	NPH due somministrazioni/di e	Aspart	n=130	16 weeks	
LEEuw 2005 <sup>13</sup>	Detemir due somministrazioni/di e	NPH due somministrazioni/di e	Aspart	n=428	6 months main treatment plus 6 months extension	
PIEBER 2005 <sup>14</sup>	Detemir due somministrazioni/di e	NPH due somministrazioni/di e	Aspart	n=400	16 weeks	
RUSSELL- JONES 2004 <sup>15</sup>	Detemir una somministrazione/di	NPH una somministrazione/di	Human Insulin	n=747	6 months	

	e	e				
STANDL 2004 <sup>16</sup>	Detemir due somministrazioni/die	NPH due somministrazioni/die	Human Insulin	n=461	6 months main treatment plus 6 months extension	
VAGUE 2003 <sup>17</sup>	Detemir due somministrazioni/die	NPH due somministrazioni/die	Aspart	n=448	6 months	
ZACHARIAH 2011 <sup>18</sup>	Detemir una o due somministrazioni/die	NPH una somministrazione/die	Aspart	n=23	16 weeks	
BOLLI 2009 <sup>19</sup>	Glargine una somministrazione/die	NPH due o più somministrazioni/die	Lispro	n=175	24 weeks	
CHATTERJEE 2007 <sup>20</sup>	Glargine una somministrazione/die	NPH due somministrazioni/die	Aspart	n=58	16 weeks	
FULCHER 2006 <sup>21</sup>	Glargine una somministrazione/die	NPH una somministrazione/die	Lispro	n=125	30 weeks	Higher baseline HbA1c levels (9.2% and 9.7%)

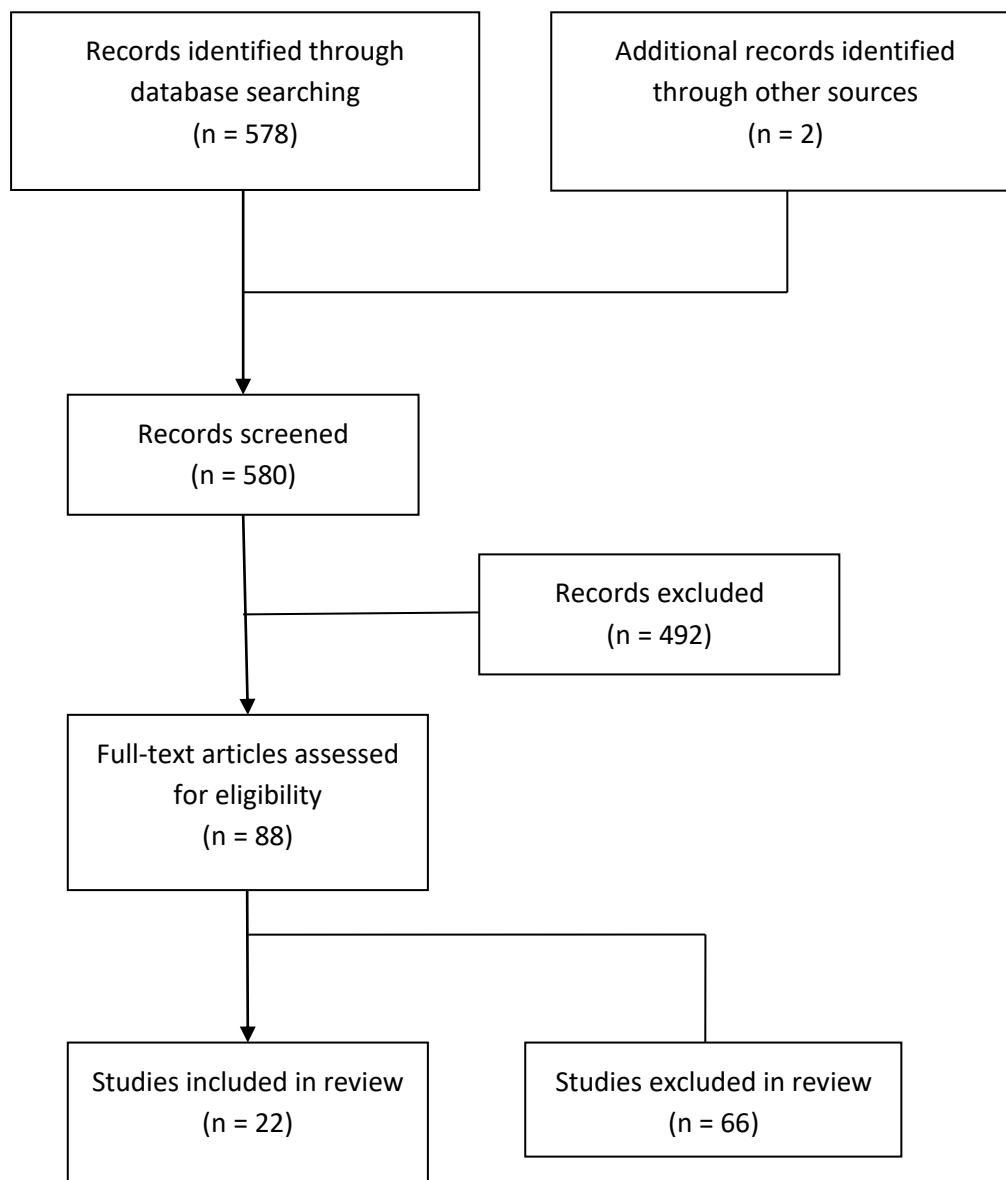
La terapia del diabete mellito di tipo 1

						respectively)
HOME 2005 <sup>22</sup>	Glargine una somministrazione/die	NPH una o due somministrazioni/die	Human insulin	n=602	28 weeks	.
PIEBER 2000 <sup>23</sup>	Glargine una somministrazione/die	NPH una o due somministrazioni/die	Human insulin	n=333	4 weeks	
PORCELLATI 2004 <sup>24</sup>	Glargine una somministrazione/die	NPH 4 somministrazioni/die	Lispro	n=121	1 year	Regimen of NPH (4 times/day) is unusual and does not reflect current clinical practice. Lower baseline HbA1c levels: 7.1% in both groups
RASKIN 2000 <sup>25</sup>	Glargine una somministrazione/die	NPH una o due somministrazioni/die	Lispro	n=619	16 weeks	

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

	e	e				
RATNER 2000 <sup>26</sup>	Glargine una somministrazione/di e	NPH una o due somministrazione/di e	Regula r insulin	n=534	28 weeks	
ROSENSTOC K 2000 <sup>27</sup>	Glargine una somministrazione/di e	NPH una o due somministrazione/di e	Regula r insulin	n=256	4 weeks	
ROSSETTI 2003 <sup>28</sup>	Glargine una somministrazione/di e	NPH 4 somministrazione/di e	Lispro	n=51	3 months	Regimen of NPH (4 times/day) is unusual and does not reflect current clinical practice

Flow chart di selezione degli studi



### 1.3 INSULINA PRANDIALE

#### Protocollo di revisione

Quesito	In soggetti con DM1 che utilizzano schemi basal bolus è preferibile usare analoghi rapidi dell'insulina o insulina umana regolare?
Obiettivo	Lo scopo di questa revisione è determinare se nel contesto di schemi insulinici basal bolus è più efficace e sicuro utilizzare analoghi rapidi dell'insulina o l'insulina umana regolare in soggetti con diabete mellito di tipo 1.
Popolazione	Soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1 con età maggiore di 16 anni.
Sottogruppi	Nessun sottogruppo specificato.  Solo per gli outcomes critici, nel caso di presenza di eterogeneità, sono considerate per le analisi di sottogruppo eventuali dosi insuliniche molto differenti e clinicamente rilevanti
Intervento	Analoghi rapidi dell'insulina:  aspart (Novorapid)  faster aspart (Fiasp)  lispro (Humalog, Insulin Lispro (generico))  glulisina (Apidra)
Comparison	Insulina umana regolare (Humulin R, Actrapid)
Outcomes	Ipoglicemie (severe e notturne)  HbA1c  Peso corporeo  Qualità della vita (misurata da qualsiasi strumento utilizzato negli studi revisionati)  Soddisfazione per il trattamento (misurata da qualsiasi strumento

	utilizzato negli studi revisionati)
Disegno degli studi	RCT
Range temporale della ricerca	dal 01/01/1950 fino al 20/04/2020
Caratteristiche degli studi	Nessuna restrizione sul sample size. Da protocollo, nel caso di un numero di articoli maggiore di 10 per ogni tipo di insulina è stato stabilito di escludere gli studi con sample size inferiore a 100.  Studi con un periodo di follow-up superiore a 4 settimane.  Studi con popolazione mista (diabete di tipo 1 e di tipo 2) sono considerati solo se i dati sono stati riportati per sottogruppo, in tal caso solo i dati relativi al diabete di tipo 1 vengono considerati.
Setting	Come definito nello scope: pazienti ambulatoriali (non ricoverati in ospedale), sia per le cure primarie che per le cure specialistiche.
Analisi statistica	Sono state calcolate le differenze medie pesate (weighed difference in means, WMD) per le variabili continue ed i Mantel-Haenzel Odds Ratio (MH-OR) per le variabili dicotomiche, con intervalli di confidenza al 95% utilizzando modelli a effetti casuali. L'eterogeneità è stata valutata mediante test dell'I <sup>2</sup> .

Stringa di ricerca:

Pubmed (#481)

"type 1 diabetes" [tiab] AND ("postprandial period"[All Fields] OR ("prandial\*"[All Fields] OR "postprandial\*"[All Fields] OR "preprandial\*"[All Fields]) OR ("meal\*"[All Fields] OR "premeal"[All Fields] OR "postmeal"[All Fields]) OR ("lunch\*"[All Fields] OR "dinner\*"[All Fields] OR "breakfast\*"[All Fields])) AND (("exp"[All Fields] AND ("insulin, short acting"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "short acting"[All Fields]) OR "short-acting insulin"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "short"[All Fields] AND "acting"[All Fields]) OR "insulin short acting"[All Fields])) OR ("insulin\*"[Title/Abstract] AND ("short"[All Fields] OR "shorts"[All Fields] OR "rapid"[All Fields] OR "rapidities"[All Fields] OR "rapidity"[All Fields] OR "rapidness"[All Fields])) OR ("insulin\*"[Title/Abstract] AND "fast acti\*"[Title/Abstract]) OR ("aspart"[Title/Abstract] OR "glulisine"[Title/Abstract] OR "lispro"[Title/Abstract]) OR ("porcines"[All Fields] OR "swine"[MeSH

Terms] OR "swine"[All Fields] OR "porcine"[All Fields] OR ("bovin"[All Fields] OR "cattle"[MeSH Terms] OR "cattle"[All Fields] OR "bovine"[All Fields] OR "bovines"[All Fields]) OR ("animals"[MeSH Terms:noexp] OR "animal"[All Fields]) OR ("human s"[All Fields] OR "humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields] OR "human"[All Fields])) AND "insulin\*"[Title/Abstract] OR ("nph"[Title/Abstract] OR "neutral protamine hagedorn"[Title/Abstract])) Filters: Randomized Controlled Trial, from 1950/1/1 - 2020/4/20

### Embase

('type 1 diabetes' AND ('postprandial period' OR 'prandial\*' OR 'postprandial\*' OR 'preprandial\*' OR 'meal\*' OR 'premeal' OR 'postmeal' OR 'lunch\*' OR 'dinner\*' OR 'breakfast\*')) AND ('insulin, short acting' OR ('insulin' AND 'short acting') OR 'short-acting insulin' OR ('insulin' AND 'short' AND 'acting') OR 'insulin short acting') OR ('insulin\*' AND ('short' OR 'shorts' OR 'rapid' OR 'rapidities' OR 'rapidity' OR 'rapidness')) OR ('insulin\*' AND 'fast acti\*') OR 'aspart' OR 'glulisine' OR 'lispro' OR (('porcines' OR 'swine' OR 'porcine' OR 'bovin' OR 'cattle' OR 'bovine' OR 'bovines' OR 'animals' OR 'animal' OR 'human s' OR 'humans' OR 'human') AND 'insulin\*') OR 'nph' OR 'neutral protamine hagedorn') AND 'randomized controlled trial'/de AND 'humans'/' AND [01-01-1950]/sd NOT [21-04-2020]/sd

### Cochrane (#677 RCT e #8 Reviews)

#1.MeSH descriptor: [postprandial period] this term only

#2.(prandial\* or postprandial\* or preprandial\*):ti,ab

#3.(meal\* or premeal or postmeal):ti,ab

#4.(lunch\* or dinner\* or breakfast\*):ti,ab

#5.#1 or #2 or #3 or #4

#6.MeSH descriptor: [insulin, short-acting] explode all trees

#7.(insulin\* and (short or rapid)):ti,ab

#8.(insulin\* and (fast near/3 act\*)):ti,ab

#9.(aspart or glulisine or lispro):ti,ab

#10.((porcine or bovine or animal or human) near/3 insulin\*):ti,ab

#11.(nph or "neutral protamine hagedorn"):ti,ab

#12.#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11

#13.#5 and #12



Studi inclusi nella review

Studio	Intervento	Comparison	Insulina long-acting utilizzata	Population size	Follow-up
PFUTZNER 1996 <sup>29</sup>	Lispro	Umana regolare	NPH	n=107	3 mesi (per ciascun periodo di cross-over)
ANNUZZI 2001 <sup>30</sup>	Lispro	Umana regolare	NPH Once/day	n=85	3 mesi (per ciascun periodo di cross-over)
VIGNATI 1997 <sup>31</sup>	Lispro	Umana regolare	NPH Twice/day	n=379	2 mesi (per ciascun periodo di cross-over)
GALE 2000 <sup>32</sup>	Lispro	Umana regolare	NPH Once/day	n=93	12 settimane (per ciascun periodo di cross-over)
FERGUSON 2001 <sup>33</sup>	Lispro	Umana regolare	NPH	n=40	12 settimane (per ciascun periodo di cross-over)
HOLLEMAN 1997 <sup>34</sup>	Lispro	Umana regolare	NPH	n=199	12 settimane (per ciascun

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

			Once/day		periodo di cross-over)
CHAN 2004 <sup>35</sup>	Lispro	Umana regolare	NPH  Twice/day	n=199	12 settimane (per ciascun periodo di cross-over)
HELLER 1999 <sup>36</sup>	Lispro	Umana regolare	NPH  Once/day	n=165	12 settimane (per ciascun periodo di cross-over)
ANDERSON 1997 <sup>37</sup>	Lispro	Umana regolare	NPH or ultralente	n=11,008	3 mesi (per ciascun periodo di cross-over)
LALLI 1999 <sup>38</sup>	Lispro	Umana regolare	NPH  Three or four times/day	n=56	1 anno
CIOFETTA 1999 <sup>38</sup>	Lispro	Umana regolare	NPH  Once/day	n=16	3 mesi
LILLY 1994	Lispro	Umana regolare	NPH  Once or twice/day	n=167	1 anno
LILLY 1995A	Lispro	Umana	NPH	n=169	1 anno

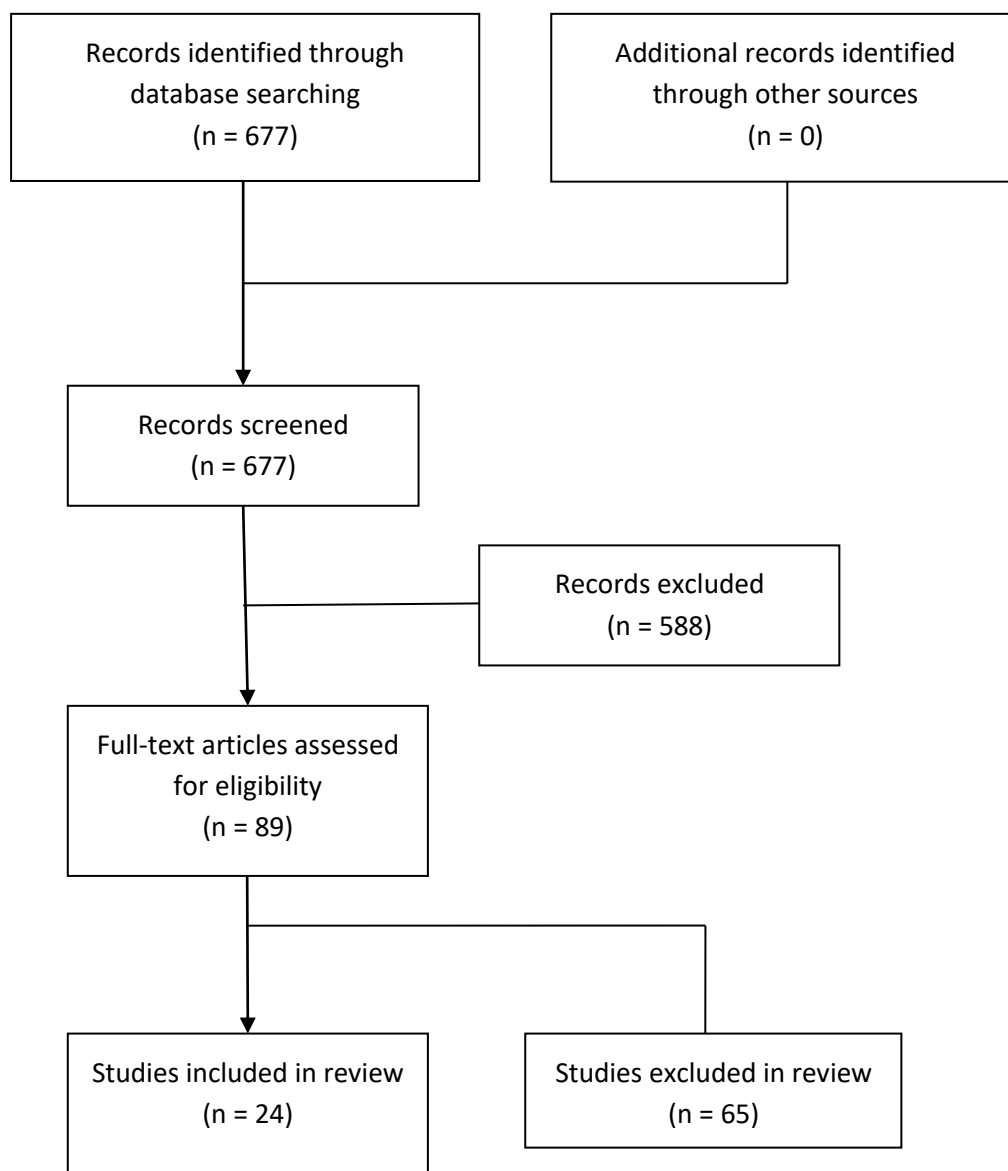
*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

		regolare			
LILLY 1995B	Lispro	Umana regolare	NPH  Once/day	n=98	1 anno
LILLY 1995C	Lispro	Umana regolare	NPH  Once or twice/day	n=1008	3 mesi (per ciascun periodo di cross-over)
BRUNETTI 2010	Lispro	Umana regolare	Glargine  Once/day	n=395	16 settimane
HOME 1998 <sup>39</sup>	Aspart	Umana regolare	NPH  Once or twice/day	n=104	4 settimane (per ciascun periodo di cross-over)
TAMAS 2001 <sup>40</sup>	Aspart	Umana regolare	NPH  Twice or three times/day	n=423	12 settimane
NIELSEN 1995 <sup>41</sup>	Aspart	Umana regolare	NPH  Once/day	n=21	8 settimane (per ciascun periodo di cross-over)
BROCK 2011 <sup>42</sup>	Aspart	Umana regolare	NPH	n=16	8 settimane (per ciascun

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

			Twice/day		periodo di cross-over)
RASKIN 2000A <sup>43</sup>	Aspart	Umana regolare	NPH  Once/day	n=882	6 mesi
HELLER 2004 <sup>44</sup>	Aspart	Umana regolare	NPH  Once or twice/day	n=155	16 settimane (per ciascun periodo di cross-over)
HOME 2000/BOTT 2003/HOME 2006 <sup>45</sup>	Aspart	Umana regolare	NPH  Once or twice/day	n=1070	6 mesi
GARG 2005 <sup>46</sup>	Glulisine	Umana regolare	Glargine  Once/day	n=860	12 settimane

Flow chart di selezione degli studi



#### 1.4 AGHI PER INSULINA

##### Protocollo di revisione

Quesito	In soggetti con DM1 che utilizzano schemi basal bolus è preferibile usare un ago per insulina corto o lungo?
Obiettivo	Lo scopo di questa revisione è determinare se nel contesto di schemi insulinici basal bolus è preferibile usare un ago per insulina corto o lungo in soggetti con diabete mellito di tipo 1 che utilizzano schemi basal bolus.
Popolazione	Soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1 con età maggiore di 16 anni.
Sottogruppi	I seguenti sottogruppi verranno considerati separatamente nel caso di disponibilità di dati:  Nessun sottogruppo specificato.  Solo per gli outcomes critici i seguenti fattori sono stati considerati per le analisi di sottogruppo nel caso di presenza di eterogeneità: <ul style="list-style-type: none"> <li>• differenti tipi di ago</li> <li>• differente frequenza di somministrazione insulinica</li> <li>• differente sito di somministrazione</li> <li>• differente tipo di insulina</li> </ul>
Intervento	Aghi con lunghezza minore o uguale a 4mm
Intervento	Aghi con lunghezza superiore a 4mm
Outcomes	Ipoglicemie  Lipodistrofie  Soddisfazione per il trattamento (misurata da qualsiasi strumento utilizzato negli studi revisionati)
Disegno degli studi	RCT
Range temporale della ricerca	dal 01/01/1950 fino al 20/04/2020

Caratteristiche degli studi	<p>Nessuna restrizione sul sample size. Da protocollo, nel caso di un numero di articoli maggiore di 10 per ogni tipo di insulina è stato stabilito di escludere gli studi con sample size inferiore a 100.</p> <p>Studi con un periodo di follow-up superiore a 4 settimane.</p> <p>Studi con popolazione mista (diabete di tipo 1 e di tipo 2) sono considerati solo se i dati sono stati riportati per sottogruppo, in tal caso solo i dati relativi al diabete di tipo 1 vengono considerati.</p>
Setting	<p>Come definito nello scope: pazienti ambulatoriali (non ricoverati in ospedale), sia per le cure primarie che per le cure specialistiche.</p>
Analisi statistica	<p>Sono state calcolate le differenze medie pesate (weighed difference in means, WMD) per le variabili continue ed i Mantel-Haenzel Odds Ratio (MH-OR) per le variabili dicotomiche, con intervalli di confidenza al 95% utilizzando modelli a effetti casuali. L'eterogeneità è stata valutata mediante test dell'I<sup>2</sup>.</p>

Stringa di ricerca

Pubmed(#192)

*("type 1 diabetes"[All Fields] AND (((("needle s"[All Fields] OR "needled"[All Fields] OR "needles"[MeSH Terms] OR "needles"[All Fields] OR "needle"[All Fields] OR "needling"[All Fields] OR "needlings"[All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR (("syringe s"[All Fields] OR "syringed"[All Fields] OR "syringes"[MeSH Terms] OR "syringes"[All Fields] OR "syringe"[All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR (("needle\*"[All Fields] OR "syringe\*"[All Fields] OR "pen"[All Fields] OR "pens"[All Fields] OR "microneedle\*"[All Fields] OR "vial\*"[All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR ((("inject\*"[All Fields] AND ("length"[All Fields] OR "lengths"[All Fields] OR "gauge\*"[All Fields] OR "width"[All Fields] OR "widths"[All Fields]) OR "technique\*"[All Fields] OR "site\*"[All Fields] OR "rotat\*"[All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR (("autopen"[All Fields] OR "clicstar"[All Fields] OR "humapen"[All Fields] OR "novopen"[All Fields] OR "opticlik"[All Fields] OR ("phenethicillin"[Supplementary Concept] OR "phenethicillin"[All Fields] OR "optipen"[All Fields]) OR "flexpen"[All Fields] OR "solostar"[All Fields] OR "kwikpen"[All Fields] OR "flectouch"[All Fields] OR "miriopen"[All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND*

1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])))) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (1950/1/1:2020/4/20[pdat]))

Embase (#1630)

'type 1 diabetes' AND ('insulin pen'/exp OR 'insulin pen' OR 'needle'/exp OR 'needle' OR 'syringe'/exp OR 'syringe' OR 'needle\*' OR 'syringe\*' OR 'pen'/exp OR 'pen' OR 'pens' OR 'microneedle\*' OR 'vial\*' OR ('inject\*' AND ('length'/exp OR 'length' OR 'gauge\*' OR 'width'/exp OR 'width' OR 'technique\*' OR 'site\*' OR 'rotat\*')) OR 'autopen'/exp OR 'autopen' OR 'klikstar' OR 'humapen'/exp OR 'humapen' OR 'novopen'/exp OR 'novopen' OR 'optiklik'/exp OR 'optiklik' OR 'optipen'/exp OR 'optipen' OR 'flexpen'/exp OR 'flexpen' OR 'solostar'/exp OR 'solostar' OR 'kwikpen'/exp OR 'kwikpen' OR 'flectouch'/exp OR 'flectouch' OR 'miriopen') AND ('human'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND [01-01-1950]/sd NOT [21-04-2020]/sd

Cochrane (#1635)

#1.MeSH descriptor: [needles] this term only

#2.MeSH descriptor: [syringes] this term only

#3.(pen or pens or microneedle\* or vial\* or syringe\* or needle\*):ti,ab

#4.(inject\* and (length or gauge\* or width or technique\* or rotat\* or site\*)):ti,ab

#5.(autopen or klikstar or humapen or novopen or optiklik or optipen or flexpen or solostar or kwikpen or flectouch or miriopen):ti,ab

#6.#1 or #2 or #3 or #4 or #5

#7. type 1 diabetes and #6

Studi inclusi nella review

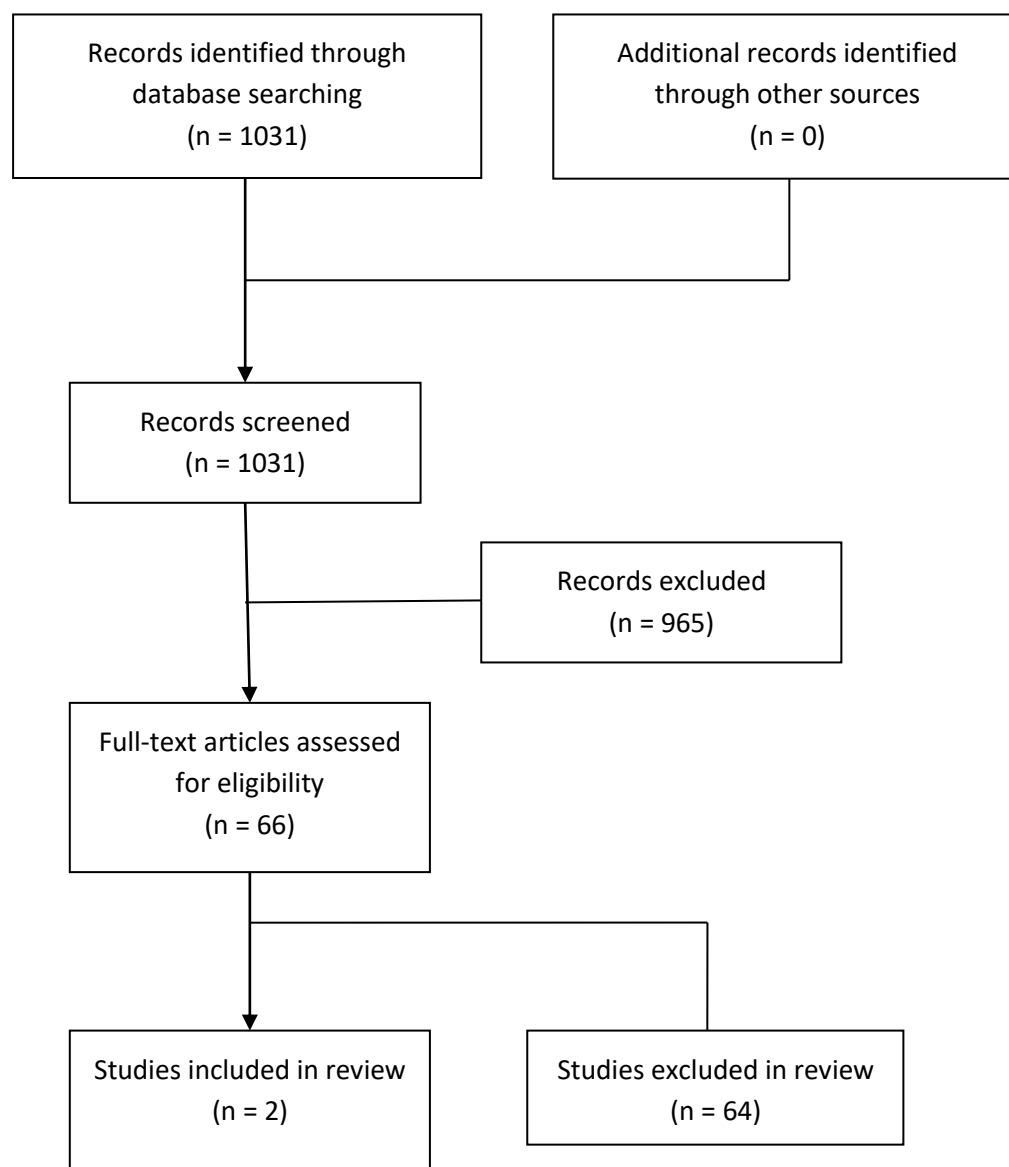
Studio	Intervento/ Comparison	Population size	Follow-up	Outcomes
HIRSCH 2010 and HIRSCH 2012 <sup>48</sup>	4 mm × 32G pen needles (PN) versus 5 mm × 31G PN	n=173 adults with diabetes (37% type 1 diabetes)	3 weeks each needle	Pain (VAS) score Hypoglycaemia Injection site



*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

RCT - cross over	versus 8 mm × 31G PN	(n= 85: 4mm versus 5mm; n= 83: 4mm versus 8mm)		pain Insulin backflow
------------------	-------------------------	---	--	--------------------------

Flow chart di selezione degli studi



## 5.1 OBIETTIVO DI EMOGLOBINA GLICATA

### Protocollo di revisione

Quesito	In soggetti con diabete mellito di tipo 1, un controllo glicemico intensivo rispetto al controllo standard è più efficace nel ridurre il rischio di complicanze microangiopatiche, di malattia cardiovascolare e di ipoglicemia?
Obiettivo	Lo scopo di questa revisione è stato determinare se è più efficace e sicuro utilizzare un controllo intensivo della glicemia o un controllo standard in soggetti con diabete mellito di tipo 1.
Popolazione	Soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1 con età maggiore di 16 anni.
Sottogruppi	<p>I seguenti sottogruppi sono stati considerati separatamente nel caso di disponibilità di dati:</p> <p>Nessun sottogruppo specificato.</p> <p>Solo per gli outcomes critici i seguenti fattori sono stati considerati per le analisi di sottogruppo nel caso di presenza di eterogeneità:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c al basale (nel caso di grande differenza tra gli studi considerati nei livelli di HbA1c al basale)</li> <li>• Dosi o regimi insulinici molto differenti e clinicamente rilevanti</li> <li>• Anziani (nel caso di grande differenza di età dei partecipanti negli studi considerati)</li> <li>• Ipoglicemia al basale (nel caso di grande differenza tra gli studi considerati)</li> </ul>
Intervento	Controllo intensivo della glicemia
Comparison	Controllo standard della glicemia
Outcomes	<p>Ipoglicemie</p> <p>Complicanze microvascolari</p>

	Malattie cardiovascolari
Disegno degli studi	RCTs
Range temporale della ricerca	dal 01/01/1950 fino al 20/04/2020
Caratteristiche degli studi	Nessuna restrizione sul sample size. Da protocollo, nel caso di un numero di articoli maggiore di 10 per ogni tipo di insulina è stato stabilito di escludere gli studi con sample size inferiore a 100.  Studi con un periodo di follow-up superiore a 4 settimane.  Studi con popolazione mista (diabete di tipo 1 e di tipo 2) sono considerati solo se i dati sono stati riportati per sottogruppo, in tal caso solo i dati relativi al diabete di tipo 1 vengono considerati.
Setting	Come definito nello scope: pazienti ambulatoriali (non ricoverati in ospedale), sia per le cure primarie che per le cure specialistiche.
Analisi statistica	Sono state calcolate le differenze medie pesate (weighed difference in means, WMD) per le variabili continue ed i Mantel-Haenzel Odds Ratio (MH-OR) per le variabili dicotomiche, con intervalli di confidenza al 95% utilizzando modelli a effetti casuali. L'eterogeneità è stata valutata mediante test dell'I <sup>2</sup> .

Stringa di ricerca

Pubmed (#3180)

((("type 1 diabetes"[All Fields] AND (((("glycosylated hemoglobin"[All Fields] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication]) AND ("time factors"[All Fields] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication]))) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication]))) OR (((("glycated hemoglobin a"[MeSH Terms] OR "glycated hemoglobin a"[All Fields] OR "hba1c"[All Fields] OR "hba1cs"[All Fields] OR "hba"[All Fields] OR "ghb"[All Fields] OR "hbaic"[All Fields] OR "a1c"[All Fields] OR ("glycated hemoglobin a"[MeSH Terms] OR "glycated hemoglobin a"[All Fields] OR "hba1"[All Fields]))) AND ("target\*" [All Fields] OR "profile\*" [All Fields] OR "goal\*" [All Fields] OR ("timely"[All Fields] OR "timing"[All Fields] OR "timings"[All Fields]) OR "time\*" [All Fields] OR ("epidemiology"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "frequency"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms] OR

"frequence"[All Fields] OR "frequences"[All Fields] OR "frequencies"[All Fields]) OR "frequent\*"[All Fields] OR ("regular"[All Fields] OR "regularities"[All Fields] OR "regularity"[All Fields] OR "regularization"[All Fields] OR "regularizations"[All Fields] OR "regularize"[All Fields] OR "regularized"[All Fields] OR "regularizer"[All Fields] OR "regularizers"[All Fields] OR "regularizes"[All Fields] OR "regularizing"[All Fields] OR "regulars"[All Fields]) OR "regular\*"[All Fields] OR ("j rehabil assist technol eng"[Journal] OR "rate"[All Fields]) OR "control\*"[All Fields] OR ("optimal"[All Fields] OR "optimality"[All Fields] OR "optimally"[All Fields] OR "optimization"[All Fields] OR "optimizations"[All Fields] OR "optimize"[All Fields] OR "optimized"[All Fields] OR "optimizer"[All Fields] OR "optimizers"[All Fields] OR "optimizes"[All Fields] OR "optimizing"[All Fields]) OR ("optimum"[All Fields] OR "optimums"[All Fields]) OR ("level"[All Fields] OR "levels"[All Fields]) OR ("level"[All Fields] OR "levels"[All Fields]) OR "concentration\*"[All Fields] OR "lower\*"[All Fields] OR "rais\*"[All Fields] OR "change\*"[All Fields] OR "higher"[All Fields] OR "association\*"[All Fields] OR ("record s"[All Fields] OR "recordability"[All Fields] OR "recordable"[All Fields] OR "recordables"[All Fields] OR "recorded"[All Fields] OR "recorder"[All Fields] OR "recorders"[All Fields] OR "recording"[All Fields] OR "recordings"[All Fields] OR "records"[MeSH Terms] OR "records"[All Fields] OR "record"[All Fields]) OR "decreas\*"[All Fields] OR "model\*"[All Fields] OR ("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 ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR (("glycosyl"[All Fields] OR "glycosylate"[All Fields] OR "glycosylated"[All Fields] OR "glycosylates"[All Fields] OR "glycosylating"[All Fields] OR "glycosylation"[MeSH Terms] OR "glycosylation"[All Fields] OR "glycosylations"[All Fields] OR "glycosylic"[All Fields] OR "glycosyls"[All Fields] OR ("glycate"[All Fields] OR "glycated"[All Fields] OR "glycates"[All Fields] OR "glycating"[All Fields] OR "glycation"[All Fields] OR "glycations"[All Fields] OR "glycators"[All Fields] OR "glycopyrrolate"[MeSH Terms] OR "glycopyrrolate"[All Fields] OR "glycopyrrolonium"[All Fields]) OR "glycoslated"[All Fields]) AND ("haemoglobin"[All Fields] OR "hemoglobins"[MeSH Terms] OR "hemoglobins"[All Fields] OR "hemoglobin"[All Fields] OR "haemoglobins"[All Fields] OR "hemoglobin s"[All Fields] OR "hemoglobine"[All Fields] OR "hemoglobinization"[All Fields] OR "hemoglobinizated"[All Fields] OR ("haemoglobin"[All Fields] OR "hemoglobins"[MeSH Terms] OR "hemoglobins"[All Fields] OR "hemoglobin"[All Fields] OR "haemoglobins"[All Fields] OR "hemoglobin s"[All Fields] OR "hemoglobine"[All Fields] OR "hemoglobinization"[All Fields] OR "hemoglobinizated"[All Fields])) AND ("target\*"[All Fields] OR "profile\*"[All Fields] OR "goal\*"[All Fields] OR ("timely"[All Fields] OR "timing"[All Fields] OR "timings"[All Fields]) OR "time\*"[All Fields] OR ("epidemiology"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "frequency"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms] OR "frequence"[All Fields] OR "frequences"[All Fields] OR "frequencies"[All Fields]) OR "frequent\*"[All Fields] OR ("regular"[All Fields] OR "regularities"[All Fields] OR "regularity"[All Fields] OR "regularization"[All Fields] OR "regularizations"[All Fields] OR "regularize"[All Fields] OR "regularized"[All Fields] OR "regularizer"[All Fields] OR "regularizers"[All Fields] OR "regularizes"[All Fields] OR "regularizing"[All Fields] OR "regulars"[All Fields]) OR "regular\*"[All Fields] OR ("j rehabil assist technol eng"[Journal] OR "rate"[All Fields]) OR "control\*"[All Fields] OR ("optimal"[All Fields] OR "optimality"[All Fields] OR "optimally"[All Fields] OR "optimization"[All Fields] OR "optimizations"[All Fields] OR "optimize"[All Fields] OR "optimized"[All Fields] OR "optimizer"[All Fields] OR "optimizers"[All Fields] OR "optimizes"[All Fields] OR "optimizing"[All Fields]) OR

("optimum"[All Fields] OR "optimums"[All Fields]) OR ("level"[All Fields] OR "levels"[All Fields]) OR ("level"[All Fields] OR "levels"[All Fields]) OR "concentration\*" [All Fields] OR "lower\*" [All Fields] OR "rais\*" [All Fields] OR "change\*" [All Fields] OR "higher"[All Fields] OR "association\*" [All Fields] OR ("record s"[All Fields] OR "recordability"[All Fields] OR "recordable"[All Fields] OR "recordables"[All Fields] OR "recorded"[All Fields] OR "recorder"[All Fields] OR "recorders"[All Fields] OR "recording"[All Fields] OR "recordings"[All Fields] OR "records"[MeSH Terms] OR "records"[All Fields] OR "record"[All Fields]) OR "decreas\*" [All Fields] OR "model\*" [All Fields] OR ("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 ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR (((("glycated hemoglobin a"[MeSH Terms] OR "glycated hemoglobin a"[All Fields] OR "hba1c"[All Fields] OR "hba1cs"[All Fields] OR "hba"[All Fields] OR "ghb"[All Fields] OR "hbaic"[All Fields] OR "a1c"[All Fields] OR ("glycated hemoglobin a"[MeSH Terms] OR "glycated hemoglobin a"[All Fields] OR "hba1"[All Fields])) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR (("glycosyl"[All Fields] OR "glycosylate"[All Fields] OR "glycosylated"[All Fields] OR "glycosylates"[All Fields] OR "glycosylating"[All Fields] OR "glycosylation"[MeSH Terms] OR "glycosylation"[All Fields] OR "glycosylations"[All Fields] OR "glycosylic"[All Fields] OR "glycosyls"[All Fields] OR ("glycate"[All Fields] OR "glycated"[All Fields] OR "glycates"[All Fields] OR "glycating"[All Fields] OR "glycation"[All Fields] OR "glycations"[All Fields] OR "glycators"[All Fields] OR "glycopyrrolate"[MeSH Terms] OR "glycopyrrolate"[All Fields] OR "glycopyrronium"[All Fields]) OR "glycoslated"[All Fields]) AND ("haemoglobin"[All Fields] OR "hemoglobins"[MeSH Terms] OR "hemoglobins"[All Fields] OR "hemoglobin"[All Fields] OR "haemoglobins"[All Fields] OR "hemoglobin s"[All Fields] OR "hemoglobine"[All Fields] OR "hemoglobination"[All Fields] OR "hemoglobinated"[All Fields] OR ("haemoglobin"[All Fields] OR "hemoglobins"[MeSH Terms] OR "hemoglobins"[All Fields] OR "hemoglobin"[All Fields] OR "haemoglobins"[All Fields] OR "hemoglobin s"[All Fields] OR "hemoglobine"[All Fields] OR "hemoglobination"[All Fields] OR "hemoglobinated"[All Fields])) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication]) AND (("timely"[All Fields] OR "timing"[All Fields] OR "timings"[All Fields] OR "time\*" [All Fields] OR ("epidemiology"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "frequency"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms] OR "frequence"[All Fields] OR "frequencies"[All Fields] OR "frequencies"[All Fields]) OR "frequent\*" [All Fields] OR ("regular"[All Fields] OR "regularities"[All Fields] OR "regularity"[All Fields] OR "regularization"[All Fields] OR "regularizations"[All Fields] OR "regularize"[All Fields] OR "regularized"[All Fields] OR "regularizer"[All Fields] OR "regularizers"[All Fields] OR "regularizes"[All Fields] OR "regularizing"[All Fields] OR "regulars"[All Fields]) OR "regular\*" [All Fields] OR ("j rehabil assist technol eng"[Journal] OR "rate"[All Fields])) AND ("monitor\*" [All Fields] OR "test\*" [All Fields] OR "check\*" [All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (1950/1/1:2020/4/20[pdat]))

### Embase

((('glycosylated hemoglobin'/exp OR 'glycosylated hemoglobin') AND ('time'/exp OR 'time') OR (('hba1c'/exp OR 'hba1c' OR 'hba' OR 'ghb' OR 'hbaic' OR 'a1c' OR 'hba1') AND ('target\*' OR 'profile\*' OR 'goal\*' OR 'timing'/exp OR 'timing' OR 'time\*' OR 'frequency'/exp OR 'frequency' OR 'frequent\*' OR 'regularity' OR 'regular\*' OR 'rate' OR 'control\*' OR 'optimal' OR 'optimum' OR 'level' OR 'levels' OR 'concentration\*' OR 'lower\*' OR 'rais\*' OR 'change\*' OR 'higher' OR 'association\*' OR 'recorded' OR 'decreas\*' OR 'model\*' OR 'control'/exp OR 'control')) OR (('glycosylated' OR 'glycated' OR 'glycoslated') AND ('haemoglobin'/exp OR 'haemoglobin' OR 'hemoglobin'/exp OR 'hemoglobin') AND ('target\*' OR 'profile\*' OR 'goal\*' OR 'timing'/exp OR 'timing' OR 'time\*' OR 'frequency'/exp OR 'frequency' OR 'frequent\*' OR 'regularity' OR 'regular\*' OR 'rate' OR 'control\*' OR 'optimal' OR 'optimum' OR 'level' OR 'levels' OR 'concentration\*' OR 'lower\*' OR 'rais\*' OR 'change\*' OR 'higher' OR 'association\*' OR 'recorded' OR 'decreas\*' OR 'model\*' OR 'control'/exp OR 'control')) OR 'hba1c'/exp OR hba1c OR hba OR ghb OR hbaic OR a1c OR hba1 OR ((glycosylated OR glycated OR glycoslated) AND adj3 AND ('haemoglobin'/exp OR haemoglobin OR 'hemoglobin'/exp OR hemoglobin))) AND ('timing'/exp OR timing OR time\* OR 'frequency'/exp OR frequency OR frequent\* OR regularity OR regular\* OR rate) AND adj3 AND (monitor\* OR test\* OR check\*))

### Cochrane (#1976 RCT)

#1. MeSH descriptor: [hemoglobin a, glycosylated] this term only

#2. MeSH descriptor: [time factors] this term only

#3.#1 and #2

#4. ((HbA1c or hba or ghb or hbaic or a1c or hba1) near/3 (target\* or profile\* or goal\* or timing or time\* or frequency or frequent\* or regularity or regular\* or rate or control\* or optimal or optimum or level or levels or concentration\* or lower\* or rais\* or change\* or higher or association\* or recorded or decreas\* or model\* or control)):ti,ab,kw

#5. ((glycosylated or glycated or glycoslated) near/3 (haemoglobin or hemoglobin) near/3 (target\* or profile\* or goal\* or timing or time\* or frequency or frequent\* or regularity or regular\* or rate or control\* or optimal or optimum or level or levels or concentration\* or lower\* or rais\* or change\* or higher or association\* or recorded or decreas\* or model\* or control)):ti,ab,kw

#6. {or #4-#5}

#7.(HbA1c or hba or ghb or hbaic or a1c or hba1):ti,ab,kw

#8. ((glycosylated or glycated or glycoslated) near/3 (haemoglobin or hemoglobin)):ti,ab,kw

#9.{or #7-#8}

#10. ((timing or time\* or frequency or frequent\* or regularity or regular\* or rate) near/3 (monitor\* or test\* or check\*)):ti,ab,kw

#11. #9 and #10

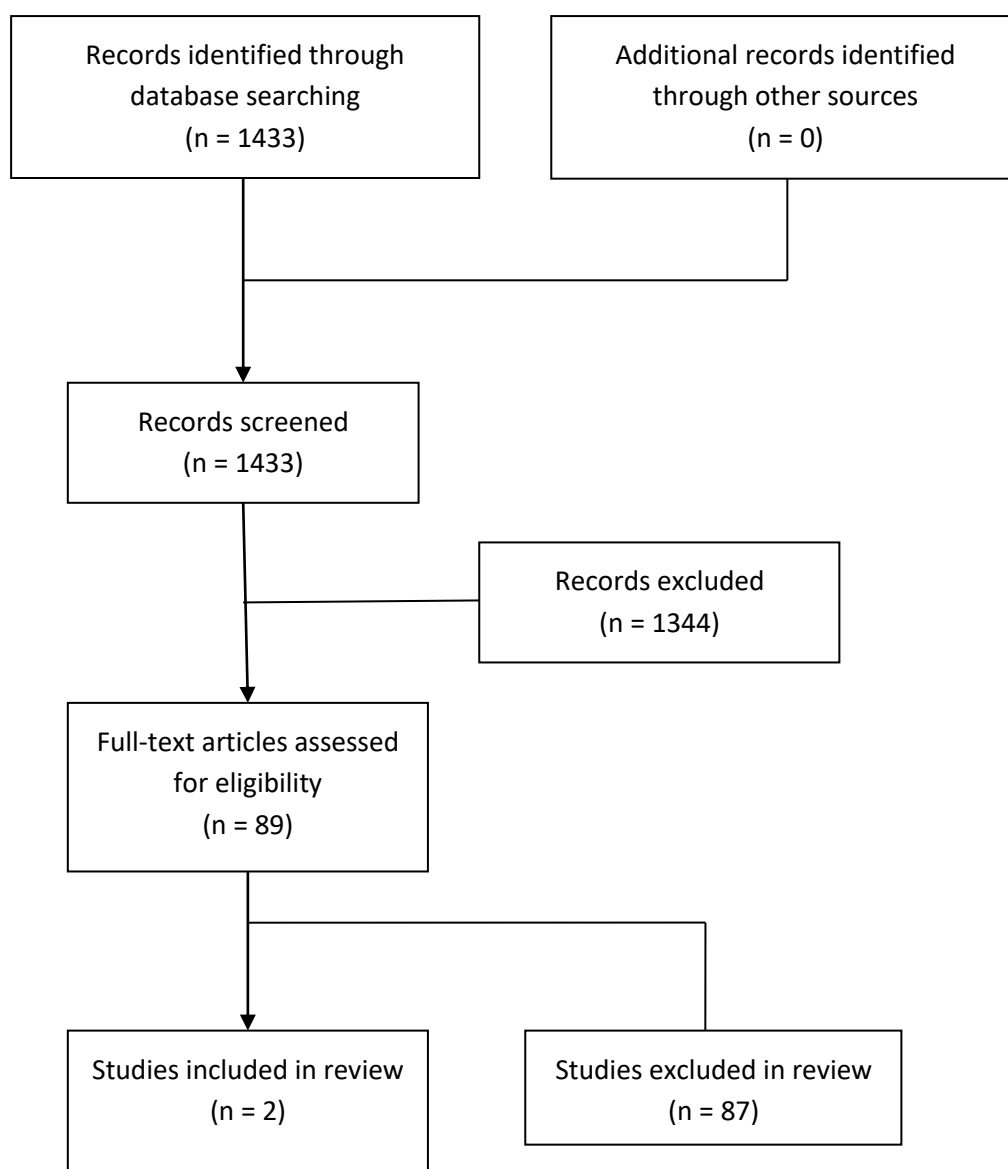
#12. #3 or #6 or #11

Studi inclusi nella review

Primo Autore	Follow-up medio (anni)	Gruppo in studio	Età (anni)	Maschi (%)	HbA1c (%)	Durata diabete (anni)
DCCT 1993-2005 <sup>49</sup>	6.5	Convenzionale	26 ± 8	54	8.8 ± 1.7	2.6 ± 1.4
	6.5	Intensivo	27 ± 7	49	8.8 ± 1.6	2.6 ± 1.4
Reichard 1993 <sup>50</sup>	7.5	Convenzionale	32 ± 7	51.8	9.4 ± 1.4	16 ± 4
	7.5	Intensivo	30 ± 8	54.2	9.5 ± 1.3	18 ± 6



Flow chart di selezione degli studi



## 6.1 TRAPIANTO DI ISOLE PANCREATICHE

Protocollo di revisione

Quesito	In soggetti con diabete mellito di tipo 1 quali sono le indicazioni per il trapianto di isole pancreatiche?
Obiettivo	Lo scopo di questa revisione è stato determinare se è più efficace e sicuro untrapianto di isole pancreatiche o unaterapia insulinica intensificata in soggetti con diabete mellito di tipo 1 instabile.
Popolazione	Soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1 instabile con età maggiore di 16 anni.
Sottogruppi	<p>I seguenti sottogruppi sono stati considerati separatamente nel caso di disponibilità di dati:</p> <p>Nessun sottogruppo specificato.</p> <p>Solo per gli outcomes critici i seguenti fattori sono stati considerati per le analisi di sottogruppo nel caso di presenza di eterogeneità:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• HbA1c al basale (nel caso di grande differenza tra gli studi considerati nei livelli di HbA1c al basale)</li><li>• Dosi o regimi insulinici molto differenti e clinicamente rilevanti</li><li>• Anziani (nel caso di grande differenza di età dei partecipanti negli studi considerati)</li><li>• Ipoglicemia al basale (nel caso di grande differenza tra gli studi considerati)</li></ul>
Intervento	Trapianto di isole pancreatiche
Comparison	Terapia insulinica intensificata
Outcomes	Ipoglicemia, HbA1c, Complicanze microvascolari, malattie

	cardiovascolari, Qualità della vita
Disegno degli studi	RCTs
Range temporale della ricerca	dal 01/01/1950 fino al 20/04/2020
Caratteristiche degli studi	Nessuna restrizione sul sample size. Da protocollo, nel caso di un numero di articoli maggiore di 10 per ogni tipo di insulina è stato stabilito di escludere gli studi con sample size inferiore a 100.  Studi con un periodo di follow-up superiore a 4 settimane.  Studi con popolazione mista (diabete di tipo 1 e di tipo 2) sono considerati solo se i dati sono stati riportati per sottogruppo, in tal caso solo i dati relativi al diabete di tipo 1 vengono considerati.
Setting	Come definito nello scope: pazienti ambulatoriali (non ricoverati in ospedale), sia per le cure primarie che per le cure specialistiche.
Analisi statistica	Sono state calcolate le differenze medie pesate (weighed difference in means, WMD) per le variabili continue ed i Mantel-Haenzel Odds Ratio (MH-OR) per le variabili dicotomiche, con intervalli di confidenza al 95% utilizzando modelli a effetti casuali. L'eterogeneità è stata valutata mediante test dell'I <sup>2</sup> .

#### Stringa di ricerca

##### Pubmed (#4100)

("type 1 diabetes"[All Fields] AND (((*"islet transplantation"*[All Fields] AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication]) OR (*"transplant\*"*[All Fields] OR *"allotransplant\*"*[All Fields]) AND (*"islet\*"*[All Fields] OR *"island\*"*[All Fields]) AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) AND (1950/1/1:2020/4/20[pdat])

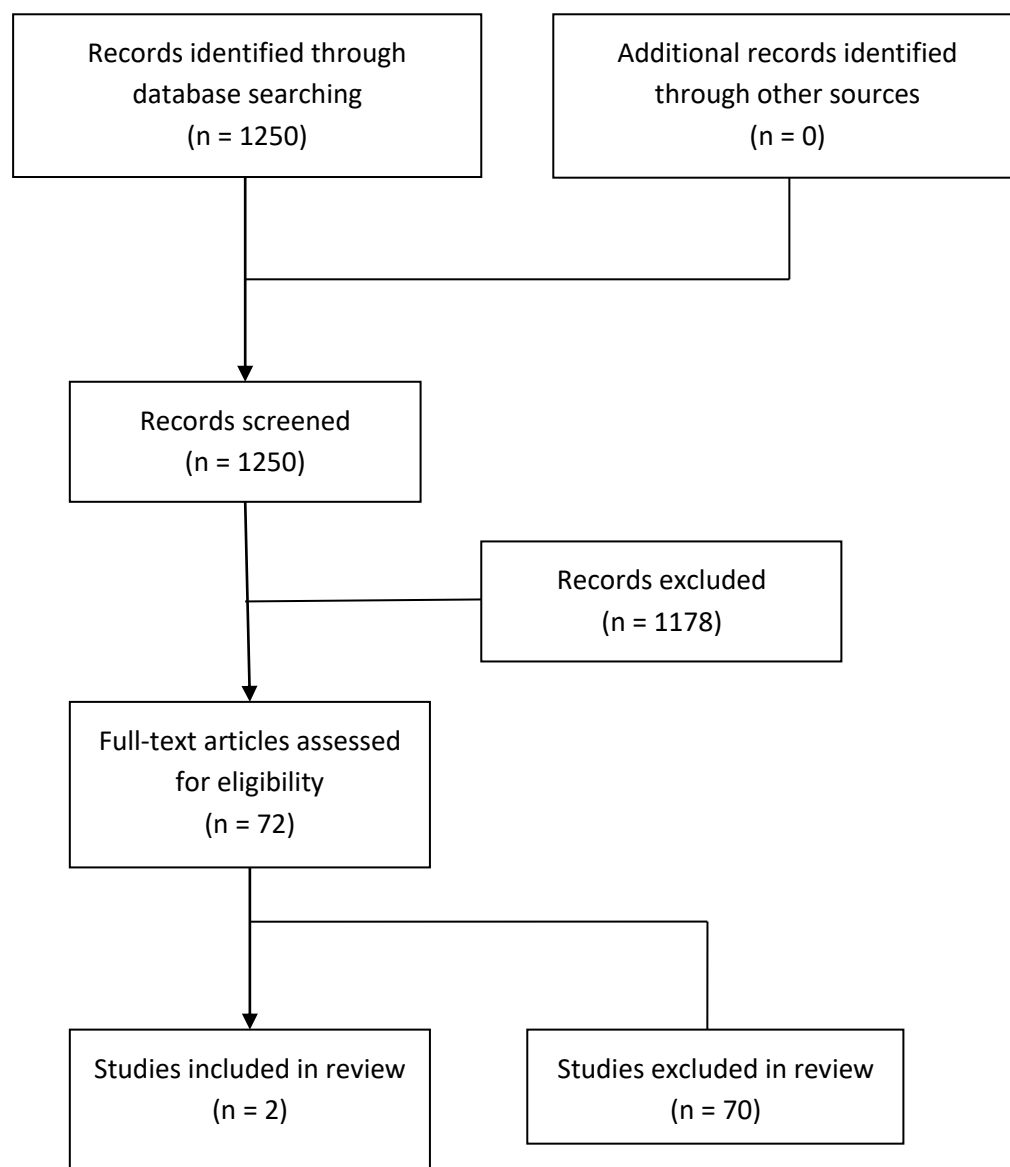
##### Embase (#559)

'type 1 diabetes' AND 'islet transplantation' OR (('transplant' OR 'allotransplant') AND ('islet\*' OR 'island\*')) AND ('clinical article'/de OR 'human'/de) AND ('clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de)

Studi inclusi nella review

Primo autore	Numero pazienti	Maschi (n)	HbA1c media (%)	Durata diabete (anni)	Età media (anni)	BMI medio (kg/m <sup>2</sup> )
Lablanche <sup>51</sup> 2018	50	20	8.1	30	51	23.7
Thompson <sup>52</sup> 2011	45	21	8.1	29.8	46.6	25.8

Flow chart di selezione degli studi



## 7.1 EDUCAZIONE TERAPEUTICA STRUTTURATA

### Protocollo di revisione

Quesito	In soggetti con diabete mellito di tipo 1 l'utilizzo di programmi di educazione terapeutica strutturata è più efficace rispetto a fornire informazioni in modo non strutturato?
Obiettivo	Lo scopo di questa revisione è stato determinare se è più efficace l'utilizzo di programmi di educazione terapeutica strutturata rispetto a fornire informazioni in modo non strutturato in soggetti con diabete mellito di tipo 1.
Popolazione	Soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1 con età maggiore di 16 anni.
Sottogruppi	<p>I seguenti sottogruppi sono stati considerati separatamente nel caso di disponibilità di dati:</p> <p>Nessun sottogruppo specificato.</p> <p>Solo per gli outcomes critici i seguenti fattori sono stati considerati per le analisi di sottogruppo nel caso di presenza di eterogeneità:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• HbA1c al basale (nel caso di grande differenza tra gli studi considerati nei livelli di HbA1c al basale)</li><li>• Dosi o regimi insulinici molto differenti e clinicamente rilevanti</li><li>• Anziani (nel caso di grande differenza di età dei partecipanti negli studi considerati)</li><li>• Ipoglicemia al basale (nel caso di grande differenza tra gli studi considerati)</li></ul>
Intervento	Programmi di educazione terapeutica strutturata
Comparison	Educazione standard non strutturata
Outcomes	Ipoglicemia, HbA1c, Qualità della vita

Disegno degli studi	RCTs
Range temporale della ricerca	dal 01/01/1950 fino al 20/04/2020
Caratteristiche degli studi	Nessuna restrizione sul sample size. Da protocollo, nel caso di un numero di articoli maggiore di 10 per ogni tipo di insulina è stato stabilito di escludere gli studi con sample size inferiore a 100.  Studi con un periodo di follow-up superiore a 4 settimane.  Studi con popolazione mista (diabete di tipo 1 e di tipo 2) sono considerati solo se i dati sono stati riportati per sottogruppo, in tal caso solo i dati relativi al diabete di tipo 1 vengono considerati.
Setting	Come definito nello scope: pazienti ambulatoriali (non ricoverati in ospedale), sia per le cure primarie che per le cure specialistiche.
Analisi statistica	Sono state calcolate le differenze medie pesate (weighed difference in means, WMD) per le variabili continue ed i Mantel-Haenzel Odds Ratio (MH-OR) per le variabili dicotomiche, con intervalli di confidenza al 95% utilizzando modelli a effetti casuali. L'eterogeneità è stata valutata mediante test dell'I <sup>2</sup> .

#### Stringa di ricerca

##### Pubmed (#944)

*("type 1 diabetes"[All Fields] AND (((("self care"[All Fields] AND (("clinical trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type]) AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR ("patient education"[All Fields] AND (("clinical trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type]) AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR (("ego"[MeSH Terms] OR "ego"[All Fields] OR "self"[All Fields]) AND ("manage\*" [All Fields] OR "care"[All Fields] OR "regulat\*" [All Fields] OR "monitor\*" [All Fields]) AND (("clinical trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type]) AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR (("educat\*" [All Fields] OR "learn\*" [All Fields] OR "teach\*" [All Fields] OR "train\*" [All Fields] OR "program\*" [All Fields] OR "dafne"[All Fields]) AND (("clinical trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type]) AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) OR (("train\*" [All Fields] OR "teach\*" [All Fields] OR "educat\*" [All Fields] OR "psycho\*" [All Fields]) AND ("model\*" [All Fields] OR "program\*" [All Fields] OR ("structural"[All Fields] OR "structurally"[All Fields] OR "structurals"[All Fields] OR "structuration"[All Fields] OR "structurations"[All Fields] OR "structure"[All*

Fields] OR "structure s"[All Fields] OR "structured"[All Fields] OR "structures"[All Fields] OR "structuring"[All Fields]) OR "intervention\*"[All Fields] OR ("support"[All Fields] OR "support s"[All Fields] OR "supported"[All Fields] OR "supporter"[All Fields] OR "supporter s"[All Fields] OR "supporters"[All Fields] OR "supporting"[All Fields] OR "supportive"[All Fields] OR "supportiveness"[All Fields] OR "supports"[All Fields]) OR "diet\*"[All Fields] OR "eat"[All Fields]) AND (("clinical trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type]) AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) AND (("clinical trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type]) AND 1950/01/01:2020/04/20[Date - Publication])) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (1950/1/1:2020/4/20[pdat]))

#### Embase (#762)

'type 1 diabetes' AND ('patient education'/exp OR 'patient education' OR 'self care'/exp OR 'self care' OR 'education program'/exp OR 'education program' OR 'eating'/exp OR 'eating' OR 'education'/exp OR 'education' OR 'learning'/exp OR 'learning' OR 'diabetes education'/exp OR 'diabetes education' OR (('self'/exp OR self) AND adj AND (manage\* OR 'care'/exp OR care OR regulat\* OR monitor\*)) OR educat\* OR learn\* OR teach\* OR train\* OR program\* OR dafne OR ((train\* OR teach\* OR educat\* OR psycho\*) AND (model\* OR program\* OR structured OR intervention\* OR 'support'/exp OR support OR diet\* OR eat\*)) AND 'randomized controlled trial'/de

#### PsycINFO

1. health education/ OR client education/ OR self management/ OR educational programs/ OR individual education programs/ OR (self adj (manage\* or care or regulat\* or monitor\*).ti. OR (educat\* or learn\* or teach\* or train\* or program\* or dafne).ti. OR ((train\* or teach\* or educat\* or psycho\*) and (model\* or program\* or structured or intervention\* or support or diet\* or eat\*).ab.

#### Cochrane (#1223 RCT)

#1. MeSH descriptor patient education as topic, this term only

#2. MeSH descriptor self care, this term only

#3. (self next (manage\* or care or regulat\* or monitor\*)):ti

#4. (educat\* or learn\* or teach\* or train\* or program\* or dafne):ti

#5. ((train\* or teach\* or educat\* or psycho\*) and (model\* or program\* or structured or intervention\* or support or diet\* or eat\*)):ab

#6. (#1 or #2 or #3 or #4 or #5)



Studi inclusi nella review

Studio	Intervento	Comparison	Tipo di studio e popolazione	Follow-up	Outcomemeasures	Commenti
SANCHEZ 2019 <sup>53</sup>	Intervento DAFNE nella versione spagnola ANAIS di 5 giorni in contesto gruppale su flessibilità dell'insulinai n relazione a stile di vita e alimentazione	Usual care	N=46/31 Diabete tipo 1	3-6-12 Mesi	HbA1c; Clinical and anthropometric variables (BMI, waist circumference, mild/severe hypoglycemic events, total daily insulin dose); Dietary freedom; Health-related quality of life, treatment satisfaction; fear of hypoglycaemia, depression; anxiety	Il programma educativo è stato condotto da personale adeguatamente formato ma lo studio è stato realizzato in un solo centro con un numero molto limitato di partecipanti.
AMSBERG2009 <sup>54</sup>	Intervento con setting di gruppo (4-6 pazienti) basato su CBT e consistente in un programma di base (settimane 0-8) e uno strutturato di mantenimento (settimane 9-48) e focalizzato su cambiamenti comportame	Usual care	N=46/48 RCT Diabete tipo 1	6 Mesi-1 anno	HbA1c; Diabetes-related distress; well-being; depression	Il programma educativo si fonda sulla CBT ed era realizzato da personale specializzato incluso uno psicologo. L'intervento prevede una seconda fase di mantenimento che ha probabilmente favorito i risultati positivi a un anno di FU

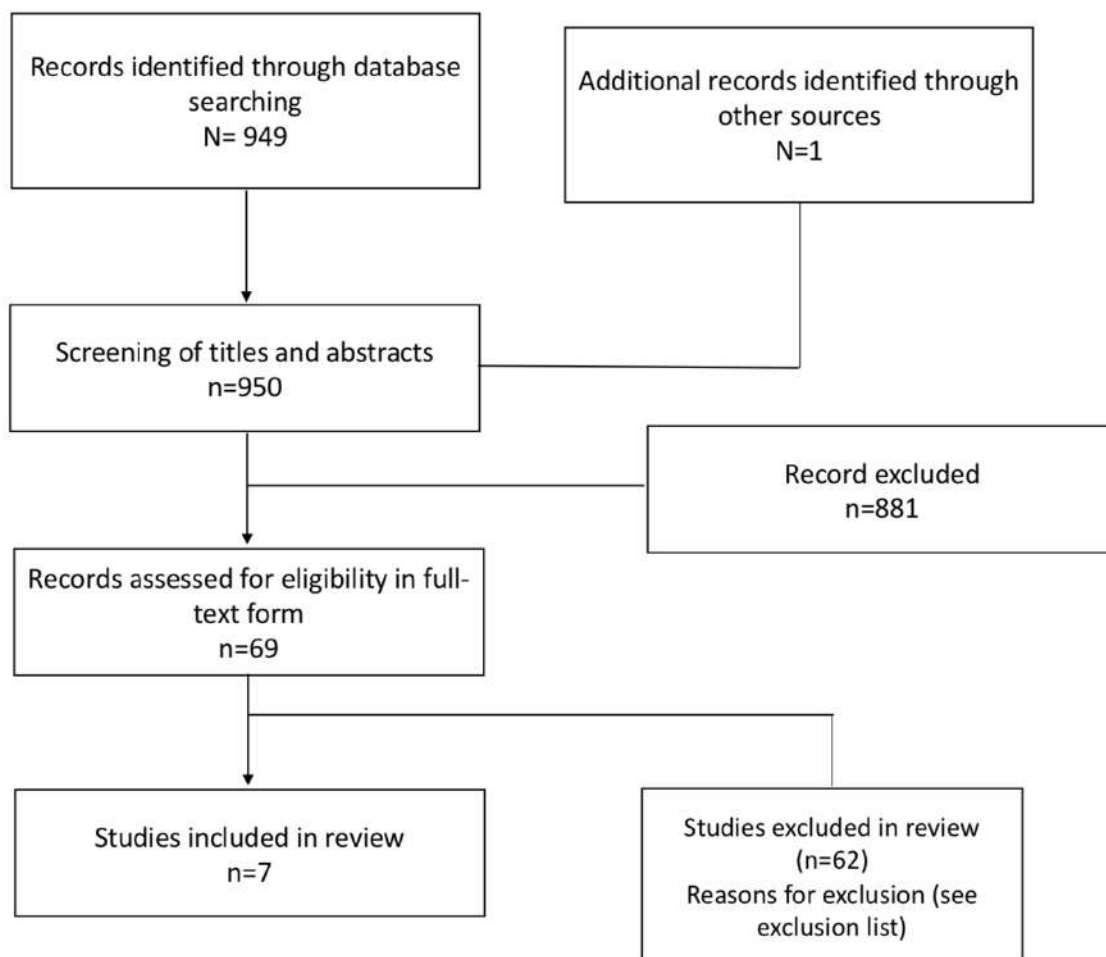
La terapia del diabete mellito di tipo 1

	ntali					
HERMANNNS 2007 <sup>55</sup>	Programma HyPOS che consisteva di 5 sessioni settimanali della durata di 90 min. Lo scopo delle sessioni era il trattamento dell'ipo asintomatica	Standard care	N=74/72 RCT Età 18-70 Diabete tipo 1	6 Mesi post-intervento	HbA1c; QOL; diabetes-relates distress; depression	Ampia valutazione di outcome psicologico anche se l'effetto post-intervento è modesto. Per motivi etici non è possibile avere un controllo delle dosi di insulina e pertanto I risultati ottenuti potrebbero essere stati influenzati dal diverso regime terapeutico. Sarebbe stato necessario un period di FU piùlungo.
SCHACHINGER 2005 <sup>56</sup>	Programma BGAT III con setting gruppale (5-12 pazienti) costituito da 8 sessioni settimanali. Il focus era riconoscere e gestire i valori glicemici estremi	Attention control	n=56/55 RCT Diabete di tipo 1	7-12 mesi post intervento	HbA1c; FOH; QoL	L'intervento BGAT era effettuato da un team costituito da un diabetologo e da uno psicologo,
TRENTO2005 <sup>57</sup>	Programma Group care con setting gruppale (6-7 pz) costituito da 9 sessioni di 40-50 min	Usual care	n=30/28 RCT Età >70 anni Diabete di tipo 1	3 anni	HbA1c; QoL	L'intervento è condotto da una psicopedagoga. Lo studio prevede anche un'analisi economica

La terapia del diabete mellito di tipo 1

DAFNE 2002 <sup>58</sup>	Programma DAFNE di 5 giorni e costituito da gruppi di 6-8 pz e focalizzato su flessibilità dell'insulinai n relazione a stile di vita e alimentazione	Usual care	n=68/72 RCT Età >18 anni Diabete di tipo 1 HbA1c 7.5-12%	6 mesi	HbA1c; QoL; well-being	L'intervento era effettuato da un tema specializzato. Studio dall'impatto significativo in quanto ha permesso di evidenziare l'effetto positivo su m,aggiore libertà del pastpo e aoutcomeclinci.
HERMANNNS 2013 <sup>59</sup>	Programma PRIMAS con setting gruppale (3-8 pz) costituito da 12 sessioni con 2 sessioni a settimana di 90 min. Focus su empowerment e self-management	Standard educationprogr amm	N=81/79 Età 18-75 anni Diabete tipo 1 HbA1c 7-13%	6 mesi	HbA1c; diabetes related distress; depression; diabetes self-efficacy	Il programma PRIMAS è basato sulla teoria dell'empowermen t. Il focus è imparare a gestire l'impatto emotivo legato al vivere con il diabete. Il gruppo di controllo ha ricevuto invece un programma DTTP, standard educationprogram me

Flow chart di selezione degli studi



## BIBLIOGRAFIA

1. C. G. Fanelli, S. Pampanelli, F. Porcellati, P. Rossetti, P. Brunetti, and G. B. Bolli. Administration of neutral protamine Hagedorn insulin at bedtime versus with dinner in type 1 diabetes mellitus to avoid nocturnal hypoglycemia and improve control. A randomized, controlled trial. *Ann.Intern.Med.* 136 (137):504-514, 2002.
2. Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Compagnucci P et al. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care.* 1999; 22(3):468-477
3. M. Herz, V. Arora, B. Sun, S. C. Ferguson, G. B. Bolli, and B. M. Frier. Basal-bolus insulin therapy in Type 1 diabetes: Comparative study of pre-meal administration of a fixed mixture of insulin lispro (50%) and neutral protamine lispro (50%) with human soluble insulin. *Diabet.Med.* 19 (11):917-923, 2002.
4. Janssen MM, Snoek FJ, Heine RJ. Assessing impaired hypoglycemia awareness in type 1 diabetes: agree self-report but not of field study data with the autonomic symptom threshold during experimental hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2000; 23(4):529-532.
5. J. W. Chen, T. Lauritzen, J. J. Christiansen, L. H. Jensen, W. H. Clausen, and J. S. Christiansen. Pharmacokinetic profiles of biphasic insulin aspart 30/70 and 70/30 in patients with Type 1 diabetes: a randomized double-blinded crossover study. *Diabet.Med.* 22 (3):273-277, 2005.
6. MA. Testa, J Gill, M Su, RR. Turner, L Blonde, and DC. Simonson. Comparative Effectiveness of Basal-Bolus Versus Premix Analog Insulin on Glycemic Variability and Patient-Centered Outcomes during Insulin Intensification in Type 1 and Type 2 Diabetes: A Randomized, Controlled, Crossover Trial. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 97 (10):3504-3514, 2012.

7. Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, Philotheou A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with Type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabetic Medicine*. 2008; 25(4):442-449
8. Golen LW, Ijzerman RG, Huisman MC, Hensbergen JF, Hoogma RP, Drent ML et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in appetite-related brain regions in type 1 diabetic patients after treatment with insulin detemir and NPH insulin: A randomized controlled crossover trial. *Diabetes Care*. 2013; 36(12):4050-4056
9. Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen M. Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: A randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care*. 2001; 24(2):296-301.
10. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004; 47(4):622-629.
11. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Hanaire-Broutin H, Heeg JE, Abrams P et al. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2004; 27(5):1081-1087
12. Kolendorf K, Ross GP, Pavlic-Renar I, Perriello G, Philotheou A, Jendle J et al. Insulin detemir lowers the risk of hypoglycaemia and provides more consistent plasma glucose levels compared with NPH insulin in Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2006; 23(7):729-735.
13. Leeuw I, Vague P, Selam JL, Skeie S, Lang H, Draeger E et al. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less

weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obesity and Metabolism*. 2005; 7(1):73-82

14. Pieber TR, Draeger E, Kristensen A, Grill V. Comparison of three multiple injection regimens for Type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin. *Diabetic Medicine*. 2005; 22(7):850-857

15. Russell-Jones D, Simpson R, Hylleberg B, Draeger E, Bolinder J. Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type I diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clinical Therapeutics*. 2004; 26(5):724-736

16. Standl E, Lang H, Roberts A. The 12-month efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in basal-bolus therapy for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2004; 6(5):579-588

17. Vague P, Selam JL, Skeie S, Leeuw I, Elte JW, Haahr H et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care*. 2003; 26(3):590-596

18. Zachariah S, Sheldon B, Shojaee-Moradie F, Jackson NC, Backhouse K, Johnsen S et al. Insulin detemir reduces weight gain as a result of reduced food intake in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34(7):1487-1491

19. Bolli GB, Songini M, Trovati M, Prato S, Ghirlanda G, Cordera R et al. Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs NPH basal insulin in subjects with type 1 diabetes. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*. 2009; 19(8):571-579

20. Chatterjee S, Jarvis-Kay J, Rengarajan T, Lawrence IG, McNally PG, Davies MJ. Glargine versus NPH insulin: efficacy in comparison with insulin aspart in a basal bolus regimen in type 1 diabetes--the glargine and aspart study (GLASS) a randomised cross-over study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2007; 77(2):215-222
21. Fulcher GR, Gilbert RE, Yue DK. Glargine is superior to neutral protamine Hagedorn for improving glycated haemoglobin and fasting blood glucose levels during intensive insulin therapy. *Internal Medicine Journal*. 2005; 35(9):536-542
22. Home PD, Roskamp R, Forjanic-Klapproth J, Dressler A. A randomized multicentre trial of insulin glargine compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2005; 21(6):545-553
23. Pieber TR, Eugene-Jolchine I, Derobert E. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. The European Study Group of HOE 901 in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23(2):157-162
24. Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli CG, Torlone E, Scionti L et al. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with Type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabetic Medicine*. 2004; 21(11):1213-1220
25. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Halle J-P, Donley D, Mecca T. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23(11):1666-1671



26. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23(5):639-643
27. Rosenstock J, Park G, Zimmerman J. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. U.S. Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group. *Diabetes Care*. 2000; 23(8):1137-1142
28. Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Costa E, Torlone E et al. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care*. 2003; 26(5):1490-1496
29. Pfutzner A, Kustner E, Forst T, Schulze-Schleppinghoff B, Trautmann ME, Haslbeck M et al. Intensive insulin therapy with insulin lispro in patients with type 1 diabetes reduces the frequency of hypoglycemic episodes. *Experimental and Clinical Endocrinology*. 1996; 104(1):25-30
30. Parillo M, Rivellesse AA, Annuzzi G, Bozzetto L, Alessandrini R, Riccardi G et al. Effects of meals with different glycemic index on postprandial blood glucose response in type 1 diabetic patients treated with CSII. *Diabetes*. 2009; 58
31. Vignati L, Anderson JH, Jr., Iversen PW. Efficacy of insulin lispro in combination with NPH human insulin twice per day in patients with insulin-dependent or non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Clinical Therapeutics*. 1997; 19:1408-1421

32. Gale EA. A randomized, controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insulin in patients with Type 1 diabetes on intensified insulin therapy. The UK Trial Group. *Diabetic Medicine*. 2000; 17(3):209-214
33. M. Herz, V. Arora, B. Sun, S. C. Ferguson, G. B. Bolli, and B. M. Frier. Basal-bolus insulin therapy in Type 1 diabetes: Comparative study of pre-meal administration of a fixed mixture of insulin lispro (50%) and neutral protamine lispro (50%) with human soluble insulin. *Diabet.Med.* 19 (11):917-923, 2002.
34. Holleman F, Schmitt H, Rottiers R, Rees A, Symanowski S, Anderson JH et al. Reduced frequency of severe hypoglycemia and coma well-controlled IDDM patients treated with insulin lispro. *Diabetes Care*. 1997; 20(12):1827-1832
35. Chantelau EA, Frenzen A, Gosseringer G, Hansen I, Berger M. Intensive insulin therapy justifies simplification of the diabetes diet: a prospective study in insulin-dependent diabetic patients. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1987; 45(5):958-962
36. Heller S, Koenen C, Bode B. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in a basal-bolus regimen, with insulin aspart as the mealtime insulin, in patients with type 1 diabetes: a 52-week, multinational, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target noninferiority trial. *Clinical Therapeutics*. 2009; 31(10):2086-2097
37. Anderson JH, Jr., Brunelle RL, Koivisto VA, Pfoetzner A, Trautmann ME, Vignati L et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. *Diabetes*. 1997; 46:265-270

38. Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Compagnucci P et al. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care*. 1999; 22(3):468-477
39. Home PD, Lindholm A, Hylleberg B, Round P. Improved glyceemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. UK Insulin Aspart Study Group. *Diabetes Care*. 1998; 21(11):1904-1909
40. Gy Tamas, M. Marre, R. Astorga, I. Dedov, J. Jacobsen, and A. Lindholm. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study. *Diabetes Res.Clin.Pract.* 54 (2):105-114, 2001.
41. Nielsen FS, Jorgensen LN, Ipsen M, Voldsgaard AI, Parving HH. Long-term comparison of human insulin analogue B10Asp and soluble human insulin in IDDM patients on a basal/bolus insulin regimen. *Diabetologia*. 1995; 38(5):592-598
42. J Brock, I, B. F. Vind, L. Korsholm, A. Flyvbjerg, J. Frystyk, J. J. Holst, H. Beck-Nielsen, and J. E. Henriksen. Counter-regulatory hormone responses to spontaneous hypoglycaemia during treatment with insulin Aspart or human soluble insulin: a double-blinded randomized cross-over study. *Acta Physiol.* 202 (3):337-347, 2011.
43. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Halle J-P, Donley D, Mecca T. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23(11):1666-1671
44. Heller SR, Mathieu C, Kapur R, Wolden ML, Zinman B. Rate ratios for nocturnal confirmed hypoglycemia with insulin degludec vs. Insulin glargine using different definitions. *Diabetes*. 2014; 63:A106

45. P. D. Home. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes. Metab.* 14 (9):780-788, 2012.
46. S. K. Garg, J. M. Paul, J. I. Karsten, L. Menditto, and P. A. Gottlieb. Reduced severe hypoglycemia with insulin glargine in intensively treated adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 6 (5):589-595, 2004.
47. I. B. Hirsch, L. F. Meneghini, L. Landstedt-Hallin, S. Rasmussen, N. Lassota, and J. Vora. Less nocturnal hypoglycemia for insulin degludec vs. insulin glargine in subjects with T1DM and baseline A1c of 7.5-8.5%: A meta-analysis. *Diabetes* 61:A299-A300, 2012.
48. I. B. Hirsch, E. Franek, J.-P. Courreges, H. Mersebach, P. Dykiel, and B. W. Bode. Efficacy and safety of a new basal insulin with a bolus boost (IDegAsp) used once daily in combination with insulin aspart (IAsp) in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 60:A292, 2011.
49. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
50. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:304-9.
51. Lablanche S, Vantyghem MC, Kessler L, Wojtuszczyzn A, Borot S, Thivolet C, Girerd S, Bosco D, Bosson JL, Colin C, Tetaz R, Logerot S, Kerr-Conte J, Renard E, Penfornis A, Morelon E, Buron F, Skaare K, Grguric G, Camillo-Brault C, Egelhofer H, Benomar K, Badet L, Berney T, Pattou F, Benhamou PY; TRIMECO trial investigators. Islet transplantation versus insulin therapy in patients with type 1 diabetes

with severe hypoglycaemia or poorly controlled glycaemia after kidney transplantation (TRIMECO): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:527-537.

52. Thompson DM, Meloche M, Ao Z, Paty B, Keown P, Shapiro RJ, Ho S, Worsley D, Fung M, Meneilly G, Begg I, Al Mehthel M, Kondi J, Harris C, Fensom B, Kozak SE, Tong SO, Trinh M, Warnock GL. Reduced progression of diabetic microvascular complications with islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. *Transplantation*. 2011;91:373-8.

53. Sánchez-Hernández RM, Alvarado-Martel D, Lopez-Plasencia Y, Carrillo-Dominguez A, Jiménez-Rodríguez A, Rodríguez-Cordero J, Vera-Elzo T, Santana del Pino A, Novoa-Mogollon FJ, Wagner AM. Assessment of Alimentacion Normal con Ajuste de Insulina (ANAIS), a Spanish version of the DAFNE programme, in people with Type 1 diabetes: a randomized controlled parallel trial. *Diabetic Medicine*, 36:1037-1045, 2019.

54. Amsberg A, Anderbro T, Wredling R, Lisspers J, Lins PE, Adamson U, Johansson UB. A Cognitive behavior therapy-based intervention among poorly controlled adult type 1 diabetes patients. A randomized controlled trial. *Patient Education and Counseling*. 77:72-80, 2009.

55. Hermans N, Kulzer B, Kubiak T, Krichbaum M, Haak T. The effect of an education programme (HyPOS) to treat hypoglycemia problems in patients with type 1 diabetes. Vol. 23 7:528-538, *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2007

56. Schachinger H, Hegar K, Hermans N et al., Randomized controlled trial of blood glucose awareness training (BGAT III) in Switzerland and Germany. *Journal of Behavioral Medicine*, vol28, 6:587-594, 2005.

57. Trento M, Passera P, Borgo E et al., A 3-year prospective randomized controlled clinical trial of group care in type 1 diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, Vol 15, 293-301, 2005.

58. DAFNE Study group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomized controlled trial. *BMJ*, Vol. 325, 7367:746, 2002

59. Hermanns N, Kulzer B, Ehrmann D, Bergis-Jurgan N, Haak T. The Effect of a Diabetes Education Programme (PRIMAS) for People With Type 1 Diabetes: Results of a Randomized Trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Vol 102, 3:149-157, 2013.

## STRATEGIA DI RICERCA DELLA LETTERATURA RELATIVA A STUDI ECONOMICI

Le ricerche bibliografiche, effettuate in data 08/06/2020 sulle banche dati Pubmed, Embase, CRD Databases, sono state finalizzate ad individuare studi di valutazione economica che presentassero i confronti considerati obiettivo del presente lavoro di revisione della letteratura. Le strategie di ricerca utilizzate sono state tratte ed adattate dal report del NICE (Clinical guideline NG17, Appendices A – F, August 2015).

Il lavoro ha previsto le seguenti fasi:

- identificazione studi di valutazione economica rispondenti ai seguenti criteri di inclusione:
  - popolazione: pazienti con DT1
  - intervento: vari interventi atti a monitorare e controllare il livello glicemico
  - disegno di studio: studi primari di valutazione economica (definita come confronto di costi ed effetti di due 2 o più interventi)
  - lingua: inglese
- selezione degli studi rispondenti ai criteri di inclusione mediante screening di titolo ed abstract di tutti i risultati di ricerca e successiva analisi full-text degli studi potenzialmente includibili
- inclusione studi compatibili con i criteri di inclusione
- estrazione dei dati dagli studi inclusi
- valutazione della qualità degli studi inclusi

La selezione degli studi è stata effettuata in maniera indipendente da due ricercatori che si sono confrontati sullo screening di titolo ed abstract e sull'analisi dei full-text. Le divergenze sono state risolte mediante discussione. L'estrazione dei dati dagli studi inclusi è stata effettuata utilizzando tabelle di estrazione definite a priori. La valutazione della qualità degli studi è stata effettuata

utilizzando uno strumento validato denominato Consensus Health Economic Criteria (CHEC), sviluppato presso la Maastricht University [Evers, 2005].

La strategia di ricerca ha prodotto 3.221 articoli che sono stati ulteriormente filtrati utilizzando una lista di parole chiave specifiche per gli studi economici definita dal gruppo di lavoro.

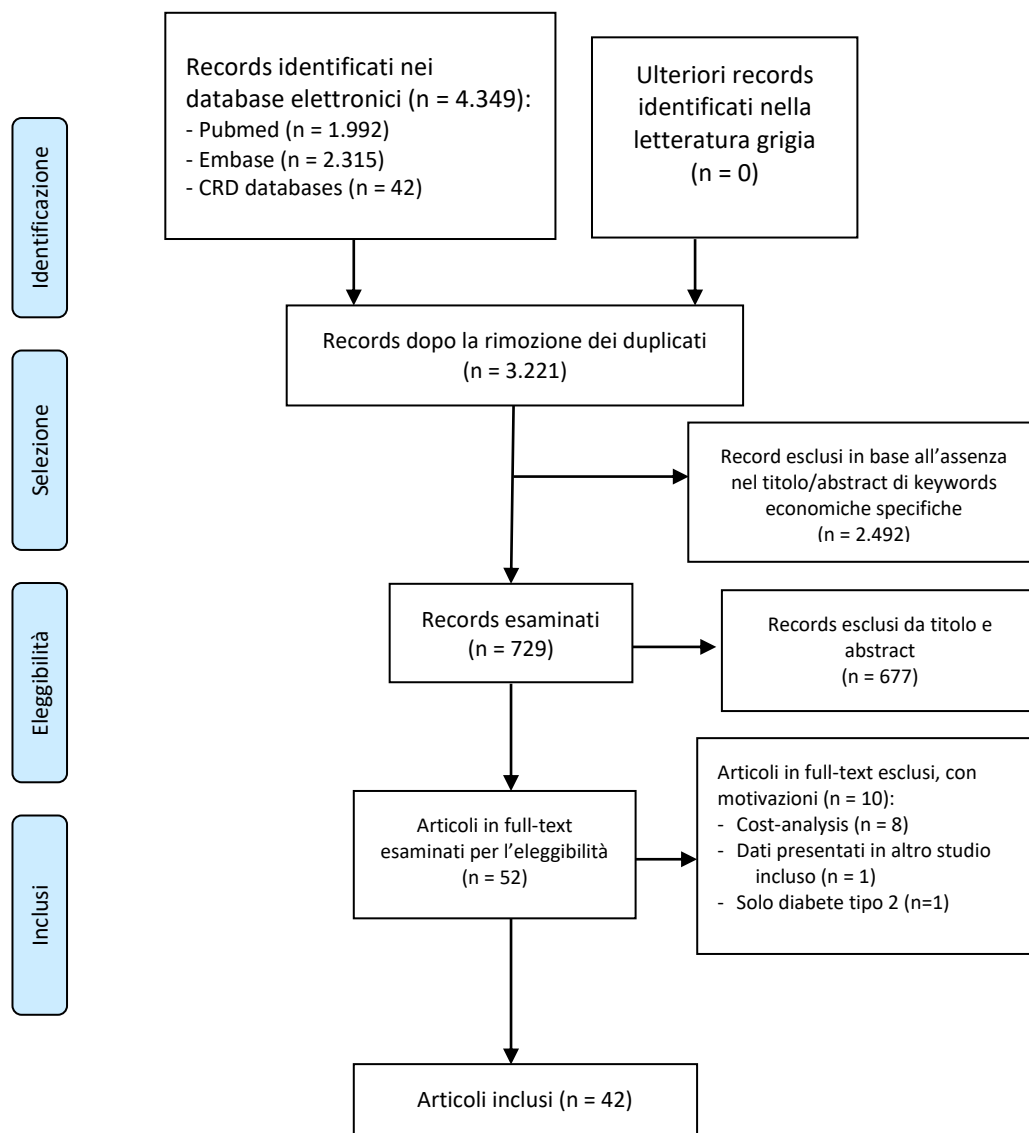
Questo ha portato ad identificare 729 record che sono stati sottoposti a screening di titolo ed abstract. L'analisi in full-text è stata ritenuta necessaria per 52 articoli.

Infine, gli studi di valutazione economica effettivamente inclusi sono stati 42.

La qualità dei 42 studi inclusi è stata valutata generalmente alta secondo i parametri dello strumento utilizzato. Convenzionalmente, il gruppo di lavoro ha concordato nel fissare una soglia di qualità a 15 su 19 quesiti con risposta affermativa ("Sì"). Tra i 42 studi inclusi, 39 hanno superato tale soglia. Solo 3 studi sono stati considerati di qualità sub-ottimale avendo ottenuto un numero di risposte affermative per meno di 15 quesiti (Evers S, Goossens M, de Vet H, van Tulder M, Ament A. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005;21(2):240-245.)



Figura 1. Flowchart del processo di selezione della letteratura



\*Diagramma di flusso tradotto e adattato da: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009 Jul 21;6(7)

Strategia di ricerca

Search	Query	Items found
	PubMed, search date 08/06/2020	
#1	"Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]	75.615
#2	"diabetic ketoacidosis"[MeSH Terms]	6.380
#3	((diabet*[Title/Abstract] OR DM[Title/Abstract]) AND ("type 1"[Title/Abstract] OR type1[Title/Abstract] OR "type i"[Title/Abstract] OR "type one"[Title/Abstract]))	62.015
#4	(diabet*[Title/Abstract] AND (autoimmun*[Title/Abstract] OR autoimmun*[Title/Abstract]))	16.914
#5	"Latent autoimmune diabetes in adults"[Title/Abstract] OR LADA[Title/Abstract]	721
#6	(diabet*[Title/Abstract] AND (brittle[Title/Abstract] OR labile[Title/Abstract]))	927
#7	(diabet*[Title/Abstract] AND (sudden onset[Title/Abstract] OR juvenile[Title/Abstract] OR childhood[Title/Abstract]))	10.899
#8	(diabet*[Title/Abstract] AND (keto*[Title/Abstract] OR acido*[Title/Abstract] OR gastropare*[Title/Abstract]))	14.890
#9	(dm1[Title/Abstract] OR iddm[Title/Abstract] OR t1d*[Title/Abstract] OR dka[Title/Abstract])	18.069
#10	((diabet*[Title/Abstract] AND (insulin depend*[Title/Abstract] OR insulin deficien*[Title/Abstract])) NOT non insulin depend*[Title/Abstract])	19.414
#11	diabetes mellitus[Title]	71.705
#12	(diabet*[Title] AND (type 2[Title] OR type ii[Title]))	69.776
#13	#11 NOT #12	52.585
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #13	164.272
#15	((children[Title] OR adolescen*[Title] OR school*[Title] OR infant*[Title] OR teenage*[Title] OR paediatric*[Title] OR pediatric*[Title]) NOT (adult*[Title] OR onset[Title]))	1.039.736
#16	(pregnan*[Title] OR gestation*[Title])	257.035
#17	#14 NOT (#15 OR #16)	144.106
#18	"Letter" [Publication Type]	1.080.836
#19	"Editorial" [Publication Type]	529.822
#20	"News" [Publication Type]	200.963
#21	"Historical Article" [Publication Type]	396.252
#22	"Anecdotes as Topic"[Mesh]	4.736
#23	"Comment" [Publication Type]	852.517
#24	"Case Reports" [Publication Type]	2.100.344
#25	(letter[Title] OR comment*[Title])	151.395
#26	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	4.353.766
#27	#26 NOT (randomized controlled trial[MeSH Terms] OR random*[Title/Abstract])	4.317.280
#28	(animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])	4.705.782
#29	animals, laboratory[MeSH Terms]	871.343

#30	animal experimentation[MeSH Terms]	9.397
#31	models, animal[MeSH Terms]	565.249
#32	rodentia[MeSH Terms]	3.214.878
#33	(rat[Title] OR rats[Title] OR mouse[Title] OR mice[Title])	1.328.450
#34	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	9.783.303
#35	#17 NOT #34	100.602
#36	("2014/08/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	6.877.609
#37	#35 AND #36	23.890
#38	economics[MeSH Terms]	598.791
#39	value of life[MeSH Terms]	5.700
#40	"costs and cost analysis"[MeSH Terms]	235.749
#41	economics, hospital[MeSH Terms]	24.463
#42	economics, medical[MeSH Terms]	14.186
#43	resource allocation[MeSH Terms]	17.266
#44	economics, nursing[MeSH Terms]	3.999
#45	"economics, pharmaceutical"[MeSH Terms]	2.936
#46	"fees and charges"[MeSH Terms]	30.252
#47	budgets[MeSH Terms]	13.682
#48	budget*[Title/Abstract]	29.328
#49	cost*[Title/Abstract]	612.030
#50	(economic*[Title/Abstract] OR pharmaco economic*[Title/Abstract] OR pharmaco-economic*[Title/Abstract] OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract])	287.110
#51	(price*[Title/Abstract] OR pricing*[Title/Abstract])	40.246
#52	(financ*[Title/Abstract] OR fee[Title/Abstract] OR fees[Title/Abstract] OR expenditure*[Title/Abstract] OR saving*[Title/Abstract])	232.839
#53	(value[Title/Abstract] AND (money[Title/Abstract] OR monetary[Title/Abstract]))	4.618
#54	resourc* allocat*[Title/Abstract]	26.365
#55	(fund[Title/Abstract] OR funds[Title/Abstract] OR funding*[Title/Abstract] OR funded[Title/Abstract])	100.047
#56	(ration[Title/Abstract] OR rations[Title/Abstract] OR rationing*[Title/Abstract] OR rationed[Title/Abstract])	14.305
#57	"economics"[MeSH Subheading]	421.388
#58	#38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57	1.537.526
#59	#37 AND #58	1.992
#60	#37 AND #58Filters: Guideline, Meta-Analysis, Systematic Reviews	108

	Embase, search date 08/06/2020	
Search	Query	Items found
#1	'insulin dependent diabetes mellitus'/exp	118.677
#2	'juvenile diabetes mellitus'/exp	118.677
#3	'diabetic ketoacidosis'/exp	12.807
#4	(diabet*:ti,ab OR dm:ti,ab) AND ('type 1':ti,ab OR type1:ti,ab OR 'type i':ti,ab OR 'type one':ti,ab)	95.458

#5	diabet*:ti,ab AND (autoimmun*:ti,ab OR 'auto immun*':ti,ab)	24.978
#6	'latent autoimmune diabetes in adults':ti,ab OR lada:ti,ab	1.063
#7	diabet*:ti,ab AND (brittle:ti,ab OR labile:ti,ab)	1.404
#8	diabet*:ti,ab AND ('sudden onset':ti,ab OR juvenile:ti,ab OR childhood:ti,ab)	15.657
#9	diabet*:ti,ab AND (keto*:ti,ab OR acido*:ti,ab OR gastropare*:ti,ab)	23.027
#10	dm1:ti,ab OR iddm:ti,ab OR t1d*:ti,ab OR dka:ti,ab	39.086
#11	diabet*:ti,ab AND (insulin:ti,ab AND depend*:ti,ab OR insulin:ti,ab) AND deficien*:ti,ab NOT non:ti,ab AND insulin:ti,ab AND depend*:ti,ab	1.805
#12	'diabetes mellitus':ti	97.442
#13	diabet*:ti AND ('type 2':ti OR 'type ii':ti)	104.730
#14	#12 NOT #13	68.778
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #14	235.639
#16	((children OR adolescen* OR school* OR infant* OR teenage* OR paediatric* OR pediatric*) NOT (adult* or onset)):ti	1.319.261
#17	(pregnan* OR gestation*):ti	326.593
#18	#15 NOT (#16 OR #17)	205.754
#19	letter:it OR 'letter'/exp	1.120.318
#20	note:it	791.635
#21	editorial:it	648.607
#22	'case report'/exp OR 'case study'/exp	2.618.357
#23	(letter OR comment*):ti	204.655
#24	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	4.964.658
#25	#24 NOT ('randomized controlled trial topic' OR random*:ti,ab)	4.907.487
#26	'animal'/exp NOT 'human'/exp	5.446.835
#27	'nonhuman'/exp	6.204.246
#28	'animal experiment'/exp	2.554.364
#29	'experimental animal'/exp	680.692
#30	'animal model'/exp	1.381.122
#31	'rodent'/exp	3.801.110
#32	(rat OR rats OR mouse OR mice):ti	1.592.867
#33	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	13.603.384
#34	#18 NOT #33	135.930
#35	#18 NOT #33 AND [1-8-2014]/sd	43.122
#36	'health economics'/exp	860.540
#37	'economic evaluation'/exp	303.974
#38	'health care cost'/exp	290.693
#39	'fee'/exp	41.738
#40	'budget'/exp	28.911
#41	'funding'/exp	45.405
#42	'resource allocation'/exp	20.487
#43	budget*:ti,ab	38.714
#44	cost*:ti,ab	813.764
#45	(economic* OR pharmaco-economic* OR pharmacoeconomic* OR pharmaco economic*):ti,ab	338.541
#46	(price* OR pricing*):ti,ab	57.462
#47	(financ* OR fee OR fees OR expenditure* OR saving*):ti,ab	319.751
#48	(value AND (money OR monetary)):ti,ab	6.333
#49	resourc* allocat*:ti,ab	32.184
#50	(fund OR funds OR funding* OR funded):ti,ab	136.215
#51	(ration OR rations OR rationing* OR rationed):ti,ab	16.826
#52	#36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45	1.927.612

	OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51	
#53	#35 AND #52	4.004
#54	#53 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)	2.315
#55	#53 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [review]/lim	490

	CRD Databases (DARE, NHS EED, HTA), search date 08/06/2020	
Search	Query	Items found
#1	MeSH DESCRIPTOR Diabetes Mellitus, Type 1 EXPLODE ALL TREES	312
#2	MeSH DESCRIPTOR diabetic ketoacidosis	12
#3	(diabet*)	4.478
#4	MeSH DESCRIPTOR blood glucose	496
#5	((blood near1 (glucose* or sugar)))	811
#6	((glucose or sugar or glyceemic) near2 (control* or monitor* or level* or measur* or test*))	649
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	4.632
#8	#7 FROM 2014 TO 2020 WHERE LPD FROM 01/08/2014 TO 08/06/2020	42

#### Parole chiave per filtraggio studi economici di interesse

Cost-effective, cost-effectiveness, cost effective, cost effectiveness, cost–utility, cost utility, cost–benefit, cost benefit, cost–consequence, cost consequence, cost-analysis, cost analysis, cost-analyses, cost analyses, economic analysis, economic analyses, economic evaluation, economic study, economic studies, cost evaluation, ICER, QALY, quality-adjusted life-years, DALY, disability-adjusted life-years, direct cost, indirect cost, cost ratio, economic impact, economic burden, economic benefit, economic comparison, economic cost, economic outcome, economic modeconomic effect, cost saving, cost-saving.

#### Scheda di estrazione studi inclusi

- Autori
- Anno
- Titolo
- Paese
- Obiettivo dichiarato
- Oggetto di studio/Confronti
- Tipi di analisi svolta come dichiarato dagli autori (es. BIA, *budget impact analysis*; CE, *cost-effectiveness*; ecc.)

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

- Prospettiva dell'analisi
- Valuta
- Orizzonte temporale
- Tasso di sconto
- Fonti dati efficacia e sicurezza
- Fonti dati economici
- Costo incrementale: calcolato come il costo medio associato a una strategia meno il costo medio della strategia di confronto
- Effetto incrementale (*quality-adjusted life years*, QALY): calcolato come la media di QALY associati a una strategia meno la media QALY della strategia di confronto
- *Cost effectiveness* (valore monetario per QALY guadagnato): rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER), calcolato come il costo incrementale diviso gli effetti incrementali
- Conclusioni salienti (degli autori)
- Qualità dello studio (secondo checklist CHEC)
- 

Consensus Health Economic Criteria (CHEC) list

	CHEC-list	YES	NO
1.	Is the study population clearly described?		
2.	Are competing alternatives clearly described?		
3.	Is a well-defined research question posed in answerable form?		
4.	Is the economic study design appropriate to the stated objective?		
5.	Is the chosen time horizon appropriate in order to include relevant costs and consequences?		
6.	Is the actual perspective chosen appropriate?		
7.	Are all important and relevant costs for each alternative identified?		

*La terapia del diabete mellito di tipo 1*

8.	Are all costs measured appropriately in physical units?		
9.	Are costs valued appropriately?		
10.	Are all important and relevant outcomes for each alternative identified?		
11.	Are all outcomes measured appropriately?		
12.	Are outcomes valued appropriately?		
13.	Is an incremental analysis of costs and outcomes of alternatives performed?		
14.	Are all future costs and outcomes discounted appropriately?		
15.	Are all important variables, whose values are uncertain, appropriately subjected to sensitivity analysis?		
16.	Do the conclusions follow from the data reported?		
17.	Does the study discuss the generalizability of the results to other settings and patient/client groups?		
18.	Does the article indicate that there is no potential conflict of interest of study researcher(s) and funder(s)?		
19.	Are ethical and distributional issues discussed appropriately?		

## DICHIARAZIONI

Si dichiara che:

- 1) tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza;
- 2) ci si impegna a non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- 3) ci si impegna a fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.