

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

La terapia del diabete mellito di tipo 2



**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 26 luglio 2021**

Sommario

METODOLOGIA E SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI	8
LISTA ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI	8
GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA	9
POLICY PER LA GESTIONE DEL CONFLITTO DI INTERESSE.....	10
DICHIARAZIONE POTENZIALI CONFLITTI DI INTERESSE	12
PUNTI CHIAVE PER L'INTERPRETAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI	13
FINANZIAMENTO DELLA LINEA GUIDA.....	13
SCOPO DELLA LINEA GUIDA	14
METODOLOGIA DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA	16
SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI.....	20
1. Obiettivi terapeutici.....	20
2. Terapia nutrizionale.....	21
3. Esercizio fisico.....	22
4. Terapia educativa.....	23
5. Terapia farmacologica.....	24
6. Monitoraggio glicemico	29
Bibliografia essenziale.....	30
1. OBIETTIVI TERAPEUTICI.....	32
1.1. TERAPIE ASSOCIATE AD IPOGLICEMIA	32
VALUTAZIONE.....	33
RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI	36
GRADO DI RACCOMANDAZIONE	37
EVIDENZE A SUPPORTO.....	38
Grado di evidenza (GRADE).....	47
1.2. TERAPIE NON ASSOCIATE AD IPOGLICEMIA.....	50
1.2.1. VALUTAZIONE PER OBIETTIVI DI HbA1c <53 mmol/mol (7%)	51
RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI	54
GRADO DI RACCOMANDAZIONE	55
1.2.2. VALUTAZIONE PER OBIETTIVI DI HbA1c ≤ 48 mmol/mol (6.5%)	56
RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI	59
GRADO DI RACCOMANDAZIONE	60
EVIDENZE A SUPPORTO.....	61
Grado di evidenza (GRADE).....	69
Evidenze farmacoeconomiche	73

Bibliografia essenziale	78
2. TERAPIA NUTRIZIONALE	81
2.1. TERAPIA NUTRIZIONALE STRUTTURATA	81
VALUTAZIONE.....	82
RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI	84
GRADO DI RACCOMANDAZIONE	85
EVIDENZE A SUPPORTO.....	86
Grado di evidenza (GRADE).....	87
Evidenze farmacoeconomiche	88
2.2. TIPOLOGIA DI TERAPIA NUTRIZIONALE PER IL DIABETE.....	90
VALUTAZIONE.....	91
RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI	93
GRADO DI RACCOMANDAZIONE	94
EVIDENZE A SUPPORTO.....	95
Grado di evidenza (GRADE).....	98
Evidenze farmacoeconomiche	99
Bibliografia essenziale	100
3. ESERCIZIO FISICO	102
3.1. ESERCIZIO FISICO E DIABETE DI TIPO 2.....	102
VALUTAZIONE.....	103
RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI	105
GRADO DI RACCOMANDAZIONE	106
EVIDENZE A SUPPORTO.....	107
Grado di evidenza (GRADE).....	111
Evidenze farmacoeconomiche	112
3.2. DURATA DELL'ESERCIZIO FISICO AEROBIO	114
VALUTAZIONE.....	115
RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI	117
GRADO DI RACCOMANDAZIONE	118
EVIDENZE A SUPPORTO.....	119
Grado di evidenza (GRADE).....	123
3.3. TIPOLOGIA DI ESERCIZIO FISICO	125
VALUTAZIONE.....	126
RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI	128
GRADO DI RACCOMANDAZIONE	129
EVIDENZE A SUPPORTO.....	130

Grado di evidenza (GRADE).....	132
BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE	133
4 TERAPIA EDUCAZIONALE.....	135
4.1. TERAPIA EDUCAZIONALE STRUTTURATA	135
VALUTAZIONE.....	136
RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI	139
GRADO DI RACCOMANDAZIONE	140
EVIDENZE A SUPPORTO.....	141
Grado di evidenza (GRADE).....	142
Evidenze farmacoeconomiche	143
4.2. TERAPIA EDUCAZIONALE DI GRUPPO E INDIVIDUALE.....	145
VALUTAZIONE.....	146
RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI	148
GRADO DI RACCOMANDAZIONE	149
EVIDENZE A SUPPORTO.....	150
Grado di evidenza (GRADE).....	154
Evidenze farmacoeconomiche	155
Bibliografia essenziale	157
5. TERAPIA FARMACOLOGICA	160
5.1. TERAPIE PER IL DIABETE IN ASSENZA DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI.....	160
VALUTAZIONE.....	161
RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI	164
GRADO DI RACCOMANDAZIONE	165
5.2. TERAPIE PER IL DIABETE IN PRESENZA DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI CON O SENZA SCOMPENSO CARDIACO.....	166
VALUTAZIONE (relativa ad entrambi i quesiti)	168
RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI	171
5.2.1 GRADO DI RACCOMANDAZIONE PER PAZIENTI CON PREGRESSO EVENTO CARDIOVASCOLARE, SENZA SCOMPENSO CARDIACO	172
5.2.2. GRADO DI RACCOMANDAZIONE PER PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO.....	173
5.3. EVIDENZE A SUPPORTO.....	174
5.3.1. Evidenze su HbA1c a medio/lungo termine	175
5.3.2. Evidenze su MACE, mortalità e ospedalizzazione per scompenso cardiaco	177
5.3.2.1 <i>Metformina</i>	178
5.3.2.2. <i>Pioglitazone</i>	182
5.3.2.3. <i>Secretagoghi dell'insulina</i>	185

5.3.2.4. Inibitori della DiPeptidil Dipeptidasi-4	190
5.3.2.5. Agonisti recettoriali dei Glucagon-Like Peptide-1	195
5.3.2.5. Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio-2	199
5.3.2.6. Inibitori delle alfa glucosidasi	203
5.3.2.7. Insulina	205
Grado di evidenza (GRADE)	209
Evidenze farmacoeconomiche	216
5.4. TERAPIA CON INSULINA BASALE	224
VALUTAZIONE.....	225
RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI	227
GRADO DI RACCOMANDAZIONE	228
EVIDENZE A SUPPORTO.....	229
Grado di evidenza (GRADE).....	233
5.5. TERAPIA CON INSULINA PRANDIALE	234
VALUTAZIONE.....	235
RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI	237
GRADO DI RACCOMANDAZIONE	238
EVIDENZE A SUPPORTO.....	239
Grado di evidenza (GRADE).....	244
5.6. TERAPIA INSULINICA CON MICROINFUSORI.....	246
VALUTAZIONE.....	247
RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI	249
GRADO DI RACCOMANDAZIONE	250
EVIDENZE A SUPPORTO.....	251
Grado di evidenza (GRADE).....	254
Evidenze farmacoeconomiche per la terapia insulinica	255
Bibliografia essenziale	260
6. MONITORAGGIO GLICEMICO	265
6.1. MONITORAGGIO GLICEMICO STRUTTURATO	265
VALUTAZIONE.....	266
RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI	268
GRADO DI RACCOMANDAZIONE	269
EVIDENZE A SUPPORTO.....	270
Grado di evidenza (GRADE).....	271
Evidenze farmacoeconomiche	272
6.2. MONITORAGGIO GLICEMICO IN CONTINUO	274

VALUTAZIONE.....	275
RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI	278
GRADO DI RACCOMANDAZIONE	279
EVIDENZE A SUPPORTO.....	280
Grado di evidenza (GRADE).....	283
Evidenze farmacoeconomiche	284
Bibliografia essenziale	286
3.1. ESERCIZIO FISICO E DIABETE DI TIPO 2.....	290
Metodi	290
Descrizione del processo di selezione degli studi	291
Descrizione degli studi inclusi	292
Valutazione della qualità degli studi inclusi.....	294
4.2. TERAPIA EDUCAZIONALE DI GRUPPO E INDIVIDUALE.....	295
Metodi	295
Descrizione del processo di selezione degli studi	296
Descrizione degli studi inclusi	297
Valutazione della qualità degli studi inclusi.....	298
5.3.2.2. PIOGLITAZIONE	299
Metodi	299
Descrizione del processo di selezione degli studi	300
Descrizione degli studi inclusi	301
Valutazione della qualità degli studi inclusi.....	303
5.3.2.4. INIBITORI DELLA DIPEPTIDIL DIPEPTIDASI-4.....	304
Metodi	304
Descrizione del processo di selezione degli studi	305
Descrizione degli studi inclusi	306
Valutazione della qualità degli studi inclusi.....	320
5.3.2.6. INIBITORI DELLE ALFA GLUCOSIDASI	321
Descrizione del processo di selezione degli studi	322
Descrizione degli studi inclusi	323
Valutazione della qualità degli studi inclusi.....	324
5.3.2.7. INSULINA	325
Metodi	325
Descrizione del processo di selezione degli studi	326
Descrizione degli studi inclusi	327
Valutazione della qualità degli studi inclusi.....	328
5.3 e 5.4. TERAPIA CON INSULINA BASALE E PRANDIALE	329
Descrizione del processo di selezione degli studi	330
Descrizione degli studi inclusi	331
Valutazione della qualità degli studi inclusi.....	334
Bibliografia essenziale	335

METODOLOGIA E SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

LISTA ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI

LG: Linea Guida

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

ISS: Istituto Superiore di Sanità

CDI: Conflitto Di Interesse

MACE: Eventi Avversi Cardiovascolari Maggiori

OR: Odds Ratio

RR: Rischio Relativo

IMC: Indice di Massa Corporea

DM: Differenza Media (pesata)

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

min: minuti

ICUR: incremental cost-utility ratio

ICER: incremental cost-effectiveness ratio

SoC: Standard of Care

GLP-1 RA: Agonisti recettoriali del Glucagon-Like Peptide-1

SGLT-2i: Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio-2

DPP-4i: Inibitori della DiPeptidyl Peptidase-4

SU: Sulfaniluree

BMI: Body Mass Index

CCS: Charlson Comorbidity Score

WTP: willingness to pay

GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

COORDINATORE

Edoardo Mannucci

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

MEMBRI DEL PANEL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EVIDENCE REVIEW TEAM

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

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

REVISORI ESTERNI

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

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

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

POLICY PER LA GESTIONE DEL CONFLITTO DI INTERESSE

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

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

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

Riguardo la tipologia di interesse, si distingue fra:

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

All'interno di questa tipologia, si distingue fra:

- a) interesse economico personale, cioè riferito a opportunità di guadagno economico per sé
- b) interesse economico familiare, cioè riferito a opportunità di guadagno economico per i propri familiari
- c) interesse economico istituzionale, cioè riferito a un pagamento o altro beneficio ricevuto non personalmente dal soggetto ma dal dipartimento o struttura in cui esso opera e/o ha responsabilità gestionali.

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

Sia gli interessi economici sia gli interessi intellettuali possono essere:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- esclusione parziale dai lavori, come per esempio esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente l'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale.
- esclusione totale, cioè la limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo. Si applica quando la natura dell'interesse è troppo significativa rispetto agli obiettivi generali o laddove limitare il coinvolgimento dell'esperto ad una parte dei lavori non avrebbe senso.

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

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 (versione estesa in appendice)

MEMBRI DEL PANEL

Edoardo Mannucci,	ha ricevuto compensi per formazione interna da Mundipharma; per attività formative o congressuali da Abbott, Eli Lilly e Novo Nordisk.
Riccardo Candido	ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board da Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, Menarini e Roche; per attività formative o congressuali da Abbott, Eli Lilly, Mundipharma, Novo Nordisk, Sanofi.
Lina Delle Monache	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.
Marco Gallo	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.
Andrea Giaccari	ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board/formazione interna da Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, Mundipharma, Novo Nordisk e Sanofi; la struttura di appartenenza ha ricevuto finanziamenti per ricerca da Amgen e AstraZeneca
Maria Luisa Masini	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.
Angela Mazzone	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.
Gerardo Medea	ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board/formazione interna da AstraZeneca e Grunenthal
Basilio Pintaudi	ha ricevuto compensi per consulenze, attività formative o congressuali da Eli Lilly e Novo Nordisk
Giovanni Targher	ha ricevuto compensi per partecipazione ad advisory board da Novartis.
Marina Trento	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.
Giuseppe Turchetti	ha ricevuto compensi per attività formative o congressuali da Eli Lilly; la struttura di appartenenza ha ricevuto finanziamenti per ricerca da Merck

EVIDENCE REVIEW TEAM

Matteo Monami ha ricevuto un pagamento da Sanofi per una relazione invitata a congresso.

Valentina Lorenzoni non ha nessun conflitto di interesse rilevante.

REVISORI ESTERNI

Gian Paolo Fadini	ha ricevuto compensi per per ricerca da Mundipharma; per consulenze/partecipazione ad advisory board da Abbott, Boehringer, Novo Nordisk, Lilly; per partecipazione a congressi da Abbott, Novo Nordisk, Sanofi, Boehringer e AstraZeneca.
Gianluca Perseghin	ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, Novo Nordisk, PicDare
Antonio Nicolucci	ha ricevuto finanziamenti per ricerca da Sanofi e Novo Nordisk.

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 Società Italiana di Diabetologia. I membri del Panel e dell'Evidence Review Team non hanno ricevuto alcun compenso per il lavoro svolto nell'elaborazione della Linea Guida.

SCOPO DELLA LINEA GUIDA

Contesto	<p>Il diabete di tipo 2 è la forma più frequente di diabete e la sua prevalenza sta rapidamente aumentando. Si tratta di una patologia di notevole impatto sulla salute pubblica, che colpisce oltre 3 milioni di persone in Italia, con elevati tassi di mortalità, disabilità ed ospedalizzazione (ISTAT, IL Diabete in Italia, 2017, https://www.istat.it/it/archivio/202600) e con un costo superiore a 20 miliardi di euro all'anno (http://www.ibdo.it/pdf/HealthPolicyNCDMarch2015.pdf).</p> <p>In Italia, la cura del diabete di tipo 2 è affidata ad un sistema integrato che comprende una diffusa rete di servizi specialistici, i Medici di Medicina Generale e 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 raggiungono gli obiettivi terapeutici e la gestione della terapia (in particolare di quella farmacologica) appare ancora ampiamente eterogenea. 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 ¹, che non sono state però preventivamente condivise con le altre professionalità coinvolte nella cura del diabete. Inoltre, circolano ampiamente nella comunità scientifica altre linee guida²⁻⁴ formulate in contesti assistenziali profondamente diversi da quello italiano.</p>
Scopo	Lo scopo della linea guida è quello di fornire un riferimento per il trattamento, farmacologico e non, del diabete di tipo 2 nell'adulto.
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 2 in età adulta (età superiore a 18 anni).
Setting	Le raccomandazioni si applicano a pazienti ambulatoriali (non ricoverati in ospedale) sia per le cure primarie, che per quelle specialistiche.
Condizioni concomitanti principali	Nella formulazione delle raccomandazioni si terrà conto dell'eventuale presenza di pregresse malattie cardiovascolari, scompenso cardiaco, malattia renale, rischio di ipoglicemia ed altre condizioni in grado di condizionare in maniera rilevante l'aspettativa di vita dei pazienti.
Tipi di intervento	<p>Si esploreranno i seguenti temi: obiettivi terapeutici, terapia nutrizionale, esercizio fisico, interventi educativi, terapia farmacologica, monitoraggio del glucosio.</p> <p>Questi interventi sono in linea di massima rimborsati, con alcune differenze su base regionale relativamente ai dispositivi per il monitoraggio del glucosio e per la terapia nutrizionale. Comunque, si formuleranno raccomandazioni sulla base delle evidenze disponibili, indipendentemente dal regime di rimborso.</p>
Principali utilizzatori e stakeholders	I soggetti interessati alla linea guida sono: medici, infermieri, dietisti ed educatori operanti in strutture specialistiche diabetologiche; medici di medicina generale e loro infermieri; infermieri e dietisti territoriali; pazienti.

Principali risorse da considerare	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, anche dei dati di costo/efficacia.
Punti chiave per l'implementazione	L'implementazione della linea guida dovrà essere perseguita attraverso: 1) Un'adeguata disseminazione del suo contenuto, anche attraverso siti web e riviste delle Società Scientifiche interessate e corsi di formazione organizzati dalle stesse; 2) Una disseminazione attraverso le Regioni, che si auspica possano farsi parte attiva nel processo.
Documenti esistenti	1) Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito, AMD e SID, 2018 ¹ 2) NICE Guideline on the Management of type 2 diabetes, 2017 ² 3) American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2021 ⁵ .

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. Obiettivi del trattamento

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

2. Terapia nutrizionale

- 2.1 La terapia nutrizionale strutturata (valutazione, diagnosi, intervento, monitoraggio nutrizionale) è preferibile rispetto ad indicazioni nutrizionali generiche per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?
- 2.2 La dieta con un contenuto ridotto di carboidrati è più efficace di una dieta equilibrata in macronutrienti (dieta mediterranea) per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

3. Attività fisica

- 3.1 L'esercizio fisico deve essere raccomandato per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?
- 3.2 Quale quantità minima di attività fisica deve essere raccomandata per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?
- 3.3 È preferibile attività esclusivamente aerobia o mista anaerobia/aerobia per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

4. Terapia educativa

- 4.1 È preferibile utilizzare programmi di educazione strutturata o fornire informazioni al paziente in modo non strutturato per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?
- 4.2 Sono preferibili programmi di educazione terapeutica di gruppo o programmi di educazione terapeutica individuali per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

5. Terapia farmacologica

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

- 5.3 Quali sono i farmaci di prima, seconda e terza istanza da impiegare per il controllo della glicemia nei pazienti con diabete di tipo 2 con pregressi eventi cardiovascolari e scompenso cardiaco?
- 5.4 Nei pazienti con diabete di tipo 2 che utilizzano insulina basale, sono preferibili gli analoghi lenti o l'insulina umana NPH?
- 5.5 Nei pazienti con diabete di tipo 2 che utilizzano insulina prandiale, sono preferibili gli analoghi rapidi o l'insulina umana regolare?
- 5.6 Nei pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati dalla terapia con insulina basal-bolus, è utile l'uso del microinfusore?

6. Monitoraggio del glucosio

- 6.1 È preferibile un monitoraggio strutturato o non strutturato della glicemia capillare per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?
- 6.2 Nei pazienti con diabete di tipo 2 in terapia insulinica basal-bolus, è preferibile il monitoraggio in continuo del glucosio sottocute o il monitoraggio tradizionale della glicemia capillare?

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 dati bibliografiche e siti internet:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (Wiley)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Wiley)
- MEDLINE (OVID)
- Embase (OVID)
- Clinicaltrials.gov

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

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

Sono state quindi condotte le seguenti attività:

- Selezione, a partire dal titolo e abstract, dei record ottenuti dalla ricerca bibliografica. Gli studi considerati potenzialmente eleggibili sono stati reperiti come full text;
- Identificazione di studi rilevanti sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione identificati a priori;
- 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 Odds 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 ⁶ ed elaborazione delle tabelle di evidenza GRADE.
- Sintesi dei risultati nel framework Evidence to Decision (EtD) utilizzando lo strumento GRADEPro Guideline Development tool (<https://grade.pro.org>). I framework EtD (⁷ sintetizzano i risultati di revisioni sistematiche della letteratura relativamente a otto dimensioni: priorità del problema, effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza delle prove, valori e preferenze che i differenti soggetti interessati attribuiscono agli esiti considerati, risorse economiche necessarie, equità, accettabilità e fattibilità).

Per le analisi statistiche sono stati usati i seguenti software:

RevMan 5.0: meta-analisi tradizionale (<https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-5-download>);

MetaXL: network metanalisi (http://epigear.com/index_files/metaxl.html)

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

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 40, escludendo coloro che avevano in qualsiasi modo partecipato all'elaborazione o alla stesura delle Linee Guida o che avessero incarichi nei consigli direttivi della Società Italiana di Diabetologia o dell'Associazione Medici Diabetologi.

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

Aggiornamento della linea guida

Le revisioni sistematiche della letteratura su cui si basa l'attuale versione delle linee guida sarà aggiornata (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.

Almeno una volta all'anno, il Panel nominato da SID e AMD 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. Obiettivi terapeutici

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

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

Giustificazione

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

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

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

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

Giustificazione

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

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

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

Giustificazione

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

2. Terapia nutrizionale

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

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

Giustificazione

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

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

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

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

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

Giustificazione

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

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

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

3. Esercizio fisico

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

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

Giustificazione

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

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

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

Giustificazione

Non ci sono trial che confrontino programmi di esercizio fisico con differenti obiettivi minimi settimanali di durata. Le evidenze disponibili, derivanti da dati indiretti di trial clinici, che confrontavano diverse soglie settimanali di esercizio fisico aerobico con gruppi ai quali non era stato prescritto alcun tipo di attività, non sono sufficienti per stilare una raccomandazione. La qualità delle evidenze disponibili è inoltre scadente a causa di numerosi limiti metodologici degli studi e di possibili *bias* di pubblicazione.

3.3. Si suggerisce la prescrizione di esercizio fisico combinato (aerobio e di resistenza), rispetto al solo esercizio fisico aerobio, nella terapia del diabete di tipo 2.

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

Giustificazione

La preferenza per programmi di esercizio fisico combinato (aerobio/resistenza) è basata sull'evidenza di una maggiore riduzione dei livelli di HbA1c osservata nei trial disponibili in letteratura. Tuttavia, la minima differenza tra i due gruppi in termini di HbA1c a fine studio, l'esiguità casistica arruolata e alcuni limiti metodologici degli studi inclusi limitano la forza di questa raccomandazione. Le risorse economiche necessarie sono trascurabili.

4. Terapia educativa

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

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

Giustificazione

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

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

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

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

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

Giustificazione

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

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

5. Terapia farmacologica

5.1 Si raccomanda l'uso di metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressi eventi cardiovascolari: SGLT-2i e i GLP-1 RA sono raccomandati come farmaci di seconda scelta. Pioglitazone, DPP-4i, acarbose ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di terza scelta.

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



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

Giustificazione

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

La qualità delle evidenze è moderata.

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

5.2.1. Si raccomanda l'uso di metformina, SGLT-2i e GLP-1 RA come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 con pregressi eventi cardiovascolari e senza scompenso cardiaco. Pioglitazone, DPP-4i, acarbose ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di seconda scelta.

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



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

Giustificazione

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

La qualità delle evidenze è moderata.

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

5.2.2. Si raccomanda l'uso di SGLT-2i come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine di pazienti con diabete di tipo 2 con scompenso cardiaco. I GLP-1 RA e metformina dovrebbero essere considerati come farmaci di seconda scelta, mentre DPP-4i, acarbose ed insulina come farmaci di terza scelta.

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



*Le associazioni tra più farmaci devono essere prescritte secondo le indicazioni delle rispettive schede tecniche.
* La metformina è controindicata in classe III e IV NYHA; ** Saxagliptin è associato ad un aumento di ricoveri per scompenso cardiaco*

Giustificazione

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

La qualità delle evidenze è moderata.

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

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

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

Giustificazione

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

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

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

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

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

Giustificazione

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

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

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

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

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

Giustificazione

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

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

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

6. Monitoraggio glicemico

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

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

Giustificazione

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

6.2. Non si suggerisce un monitoraggio glicemico in continuo (monitoraggio continuo o a scansione), al posto del controllo glicemico capillare, per la misurazione della glicemia nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 in trattamento insulinico basal-bolus.

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

Giustificazione

Ci sono pochi studi e di bassa qualità che suggeriscono un piccolo miglioramento dei valori di HbA1c con il monitoraggio continuo della glicemia, senza aumento del rischio ipoglicemico; tuttavia è possibile che il monitoraggio in continuo della glicemia possa in alcuni pazienti peggiorare la qualità della vita. La costo-efficacia del monitoraggio continuo della glicemia dipende dal sistema utilizzato e dal contesto economico e deve essere ulteriormente verificata.

Bibliografia essenziale

1. https://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018_protetto2.pdf. Last accessed on April, 11st 2021.
2. NICE. Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. 2015 [cited 2018 Apr 4]. p. 1–57. . Last accessed 04 December 2020. 2018. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-1837338615493>. .
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care* 2009; **32**(1): 193-203.
4. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European heart journal* 2020; **41**(2): 255-323.
5. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes care* 2021; **44**(Suppl 1): S111-s24.
6. 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.
7. 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.

Obiettivi terapeutici

1. OBIETTIVI TERAPEUTICI

1.1. TERAPIE ASSOCIATE AD IPOGLICEMIA

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra differenti soglie di HbA1c nella prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci associati ad ipoglicemia.

Quesito:

Quale è l'obiettivo di emoglobina glicata nei pazienti con diabete di tipo 2 che fanno terapie associate ad ipoglicemia (insulina, sulfaniluree, glinidi)?

Critici: Complicanze microvascolari (9)
 Mortalità (8)
 Ipoglicemie severe (8)
 Complicanze macrovascolari (7)
Non critici: Controllo dei sintomi (2)

Popolazione Persone con diabete di tipo 2
Intervento Controllo intensivo della glicemia
Confronto Controllo standard della glicemia
Outcome critici Complicanze microvascolari; Mortalità; Ipoglicemie severe; Complicanze macrovascolari (MACE).
Setting Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema

Il problema è una priorità?

Giudizio

Si

Evidenza

La riduzione dei livelli di HbA1c nei pazienti con diabete di tipo 2 è associata ad un rischio più basso di complicanze macro e microvascolari e mortalità^{1,2}. Tuttavia, i risultati ottenuti possono variare molto a seconda delle strategie terapeutiche adottate, in particolare se vengono utilizzati farmaci associati o meno a rischio ipoglicemico¹⁻⁵.

Considerazioni aggiuntive

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

Giudizio

Grandi

Evidenza

Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c ≤58 mmol/mol (7.5%):

Riduzione di: MACE (-8%), complicanze renali (-27%) e oculari (-23%).

Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%):

Nessun effetto su: MACE, infarto ed ictus non fatale, mortalità da tutte le cause e cardiovascolare.

Riduzione significativa delle complicanze renali (-24%) ed oculari (-22%).

Considerazioni aggiuntive

Effetto della intensificazione del trattamento indipendentemente dalla strategia terapeutica adottata (ovvero sia farmaci che inducono e non inducono ipoglicemia):

Nessun effetto su complicanze oculari, morte da tutte le cause e da cause cardiovascolari.

Riduzione di: MACE (-11%), infarto non fatale (-10%), ictus non fatale (-11%) e complicanze renali (-24%)

Effetto della intensificazione del trattamento con farmaci che inducono ipoglicemia (indipendentemente dai target di HbA1c):

Nessun effetto su morte da cause cardiovascolari.

Riduzione di: MACE (-8%), complicanze renali (-27%) e oculari (-23%). Nessun evidenza di eterogeneità tra sottogruppi.

Nessun trial ha arruolato pazienti con età > 75 anni

I benefici ottenuti sono evidenti solo dopo almeno due anni di trattamento.

Effetti sfavorevoli

Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?

Giudizio

Grandi

Evidenza

Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c ≤58 mmol/mol (7.5%):

(indipendentemente dai target di HbA1c):
Ipoglicemia severa: OR: 2.72 [1.79, 4.13]

Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%):

Aumentato rischio di ipoglicemie severe:
OR: 2.62 [1.39, 4.97]

Considerazioni aggiuntive

Effetto della intensificazione del trattamento indipendentemente dalla strategia terapeutica adottata (ovvero sia farmaci che inducono e non inducono ipoglicemia):

Ipoglicemia severa: OR: 1.84 [1.20, 2.82]

Effetto della intensificazione del trattamento con farmaci che inducono

ipoglicemia (indipendentemente dai target di HbA1c):

Ipoglicemia severa: OR: 2.72 [1.79, 4.13]

Ipoglicemia severa definita usando i criteri definiti dalla American Diabetes

Association: grave confusione mentale richiedente aiuto esterno per la risoluzione dell'evento ipoglicemico.

Grado di evidenza

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Basso	Moderato/Basso per tutti gli <i>outcome</i> critici considerati	

Valore

Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Complicanze, micro e macrovascolari e mortalità sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ⁶⁻⁸	

Bilancio degli effetti

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	Il bilancio degli effetti della riduzione della HbA1c al di sotto di 58 mmol/mol (7.5%) è favorevole all'intervento per quanto riguarda la riduzione del rischio di complicanze macro e microvascolari. Il bilancio degli effetti della riduzione della HbA1c al di sotto di 48 mmol/mol (6.5%) è invece sfavorevole in quanto il rischio di ipoglicemia severa supera i benefici ottenuti.	

Risorse necessarie

Quale è l'ammontare dei costi previsti?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Costi bassi/moderati legati alla intensificazione della terapia ipoglicemizante fatta con alcuni farmaci (es. metformina); costi maggiori per insulina e nuovi farmaci antidiabetici ⁹ .	I risultati variano a seconda dei farmaci utilizzati e del contesto considerato (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").

Grado di evidenza sulle risorse necessarie

Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?

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

Costo-efficacia

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	L'intensificazione della terapia è uno strumento efficace nella prevenzione delle complicanze a lungo termine del diabete, che determina una riduzione dei costi legati alla gestione delle complicanze stesse. L'intensificazione del trattamento è pertanto da considerarsi costo-efficace.	

Equità

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente aumentata	Le evidenze epidemiologiche a disposizione suggeriscono che i clinici tendono ad adottare strategie di intensificazione terapeutica più o meno aggressive ⁶⁻⁸ , in relazione al proprio background (es. specialisti, medici di famiglia, ecc.) e all'area geografica di appartenenza. La scelta di target terapeutici basati sull'evidenze disponibili dovrebbe essere in grado di ridurre queste difformità.	

Accettabilità

L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili	

Fattibilità

L'intervento è fattibile?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	La maggior parte dei pazienti in Italia ha già livelli di HbA1c considerabili a target secondo le presenti raccomandazioni ⁶⁻⁸ .	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No <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 checked="" type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Piccoli <input 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 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 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 checked="" type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Evidenza su risorse	Molto bassa <input type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input type="checkbox"/>	Alta <input checked="" 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 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 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 bassa.

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

Motivazione della raccomandazione

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

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

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

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

Considerazioni sull'implementazione

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

Valutazione e monitoraggio

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

Priorità di ricerca

Nessuna.

EVIDENZE A SUPPORTO

Per i metodi con i quali è stata effettuata la ricerca delle evidenze per redigere la presente raccomandazione si rimanda alla relativa pubblicazione¹².

Stringa di ricerca

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

Translations

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

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

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

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

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

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

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

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

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

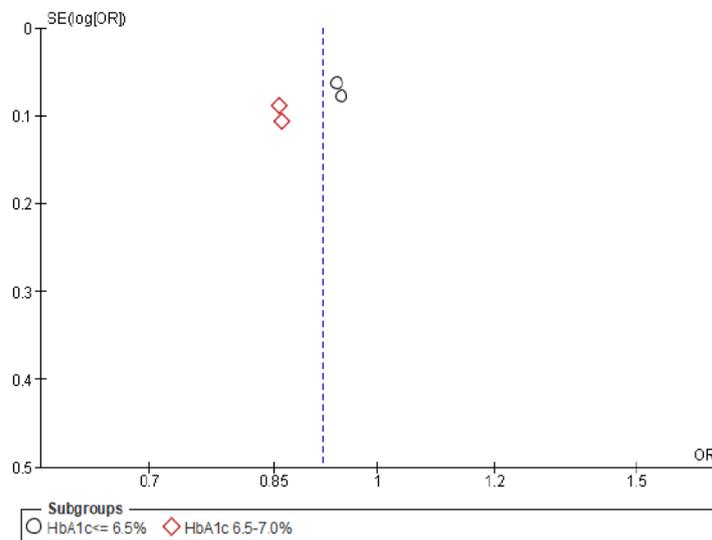
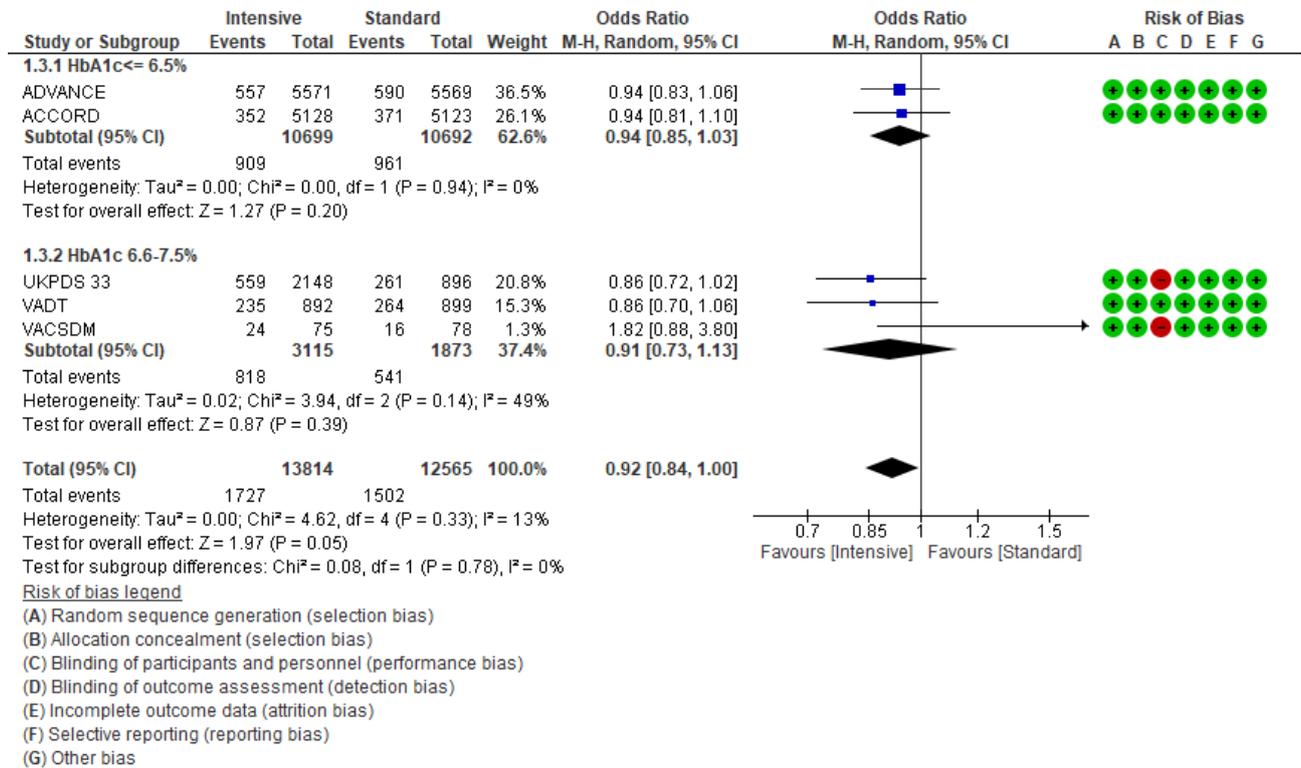


Figura 2 – Effetti del trattamento intensivo della glicemia con farmaci associati ad ipoglicemia rispetto al trattamento standard sul rischio di infarto miocardico non fatale.

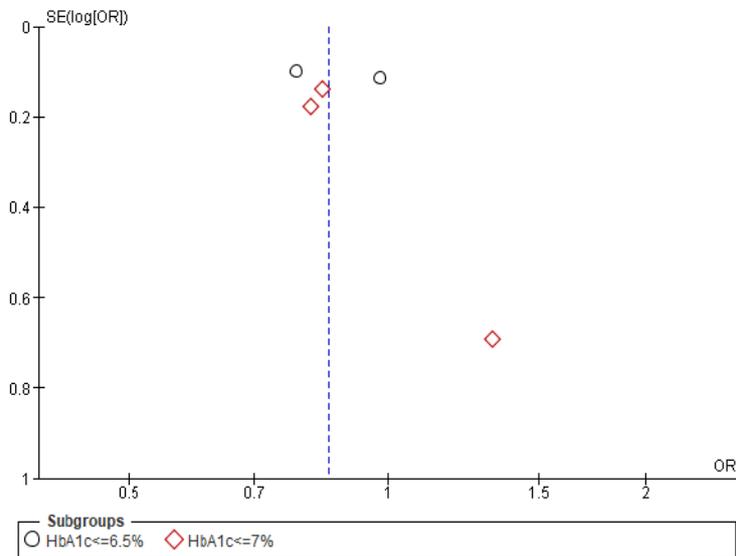
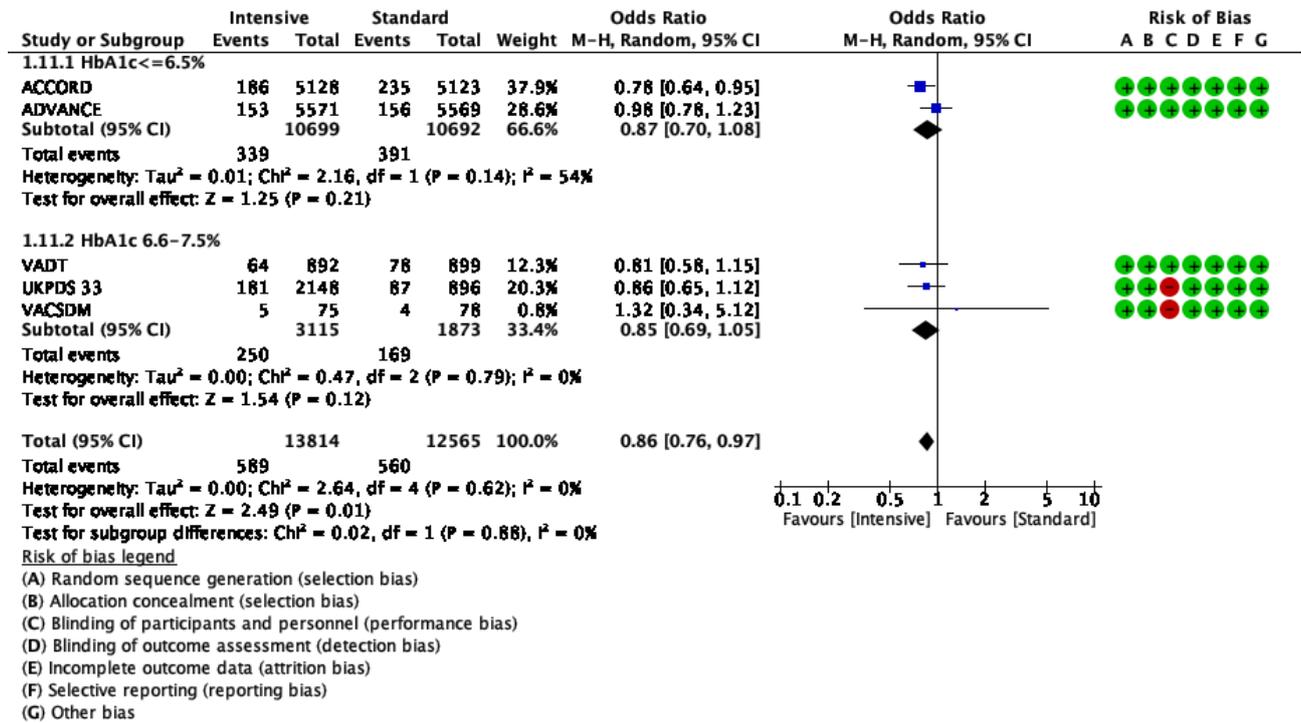


Figura 3 – Effetti del trattamento intensivo della glicemia con farmaci associati ad ipoglicemia rispetto al trattamento standard sul rischio di ictus non fatale.

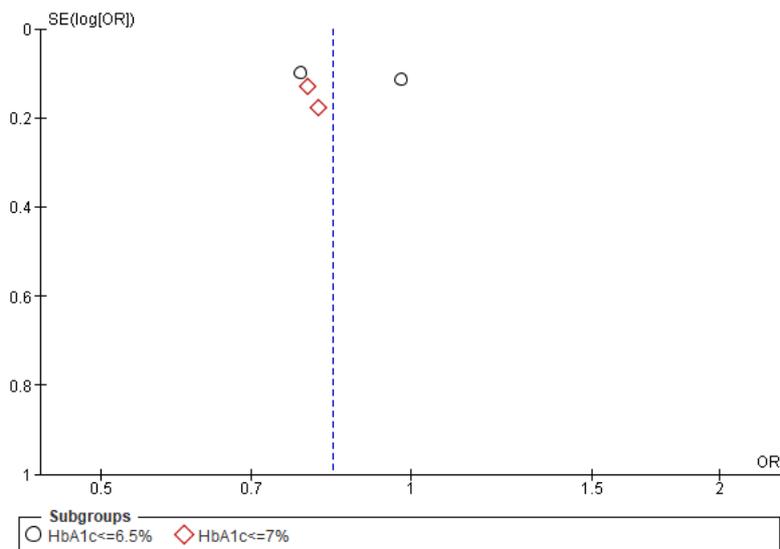
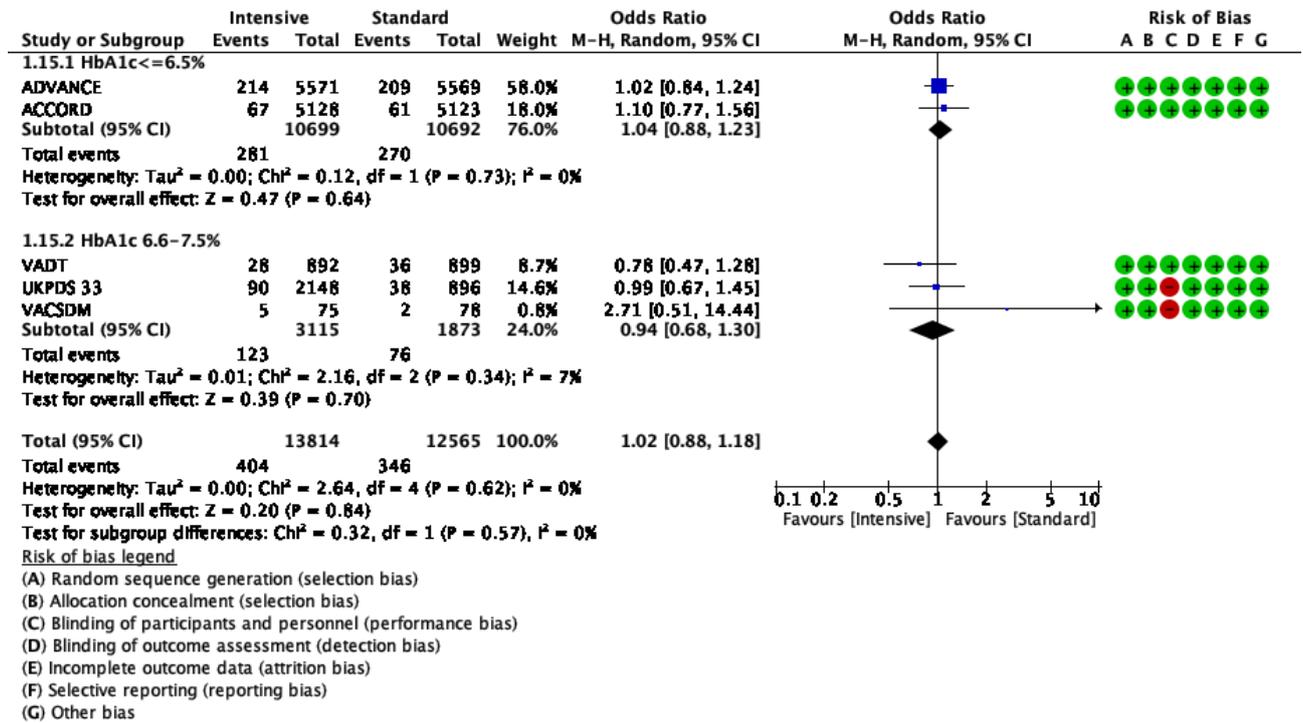


Figura 4 – Effetti del trattamento intensivo della glicemia con farmaci associati ad ipoglicemia rispetto al trattamento standard sul rischio di morte da cause cardiovascolari.

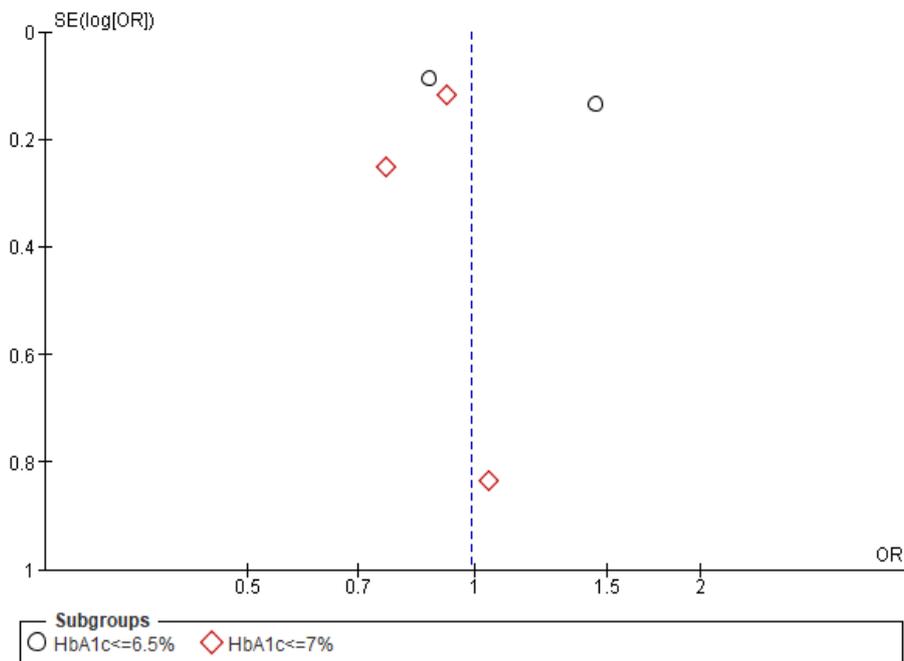
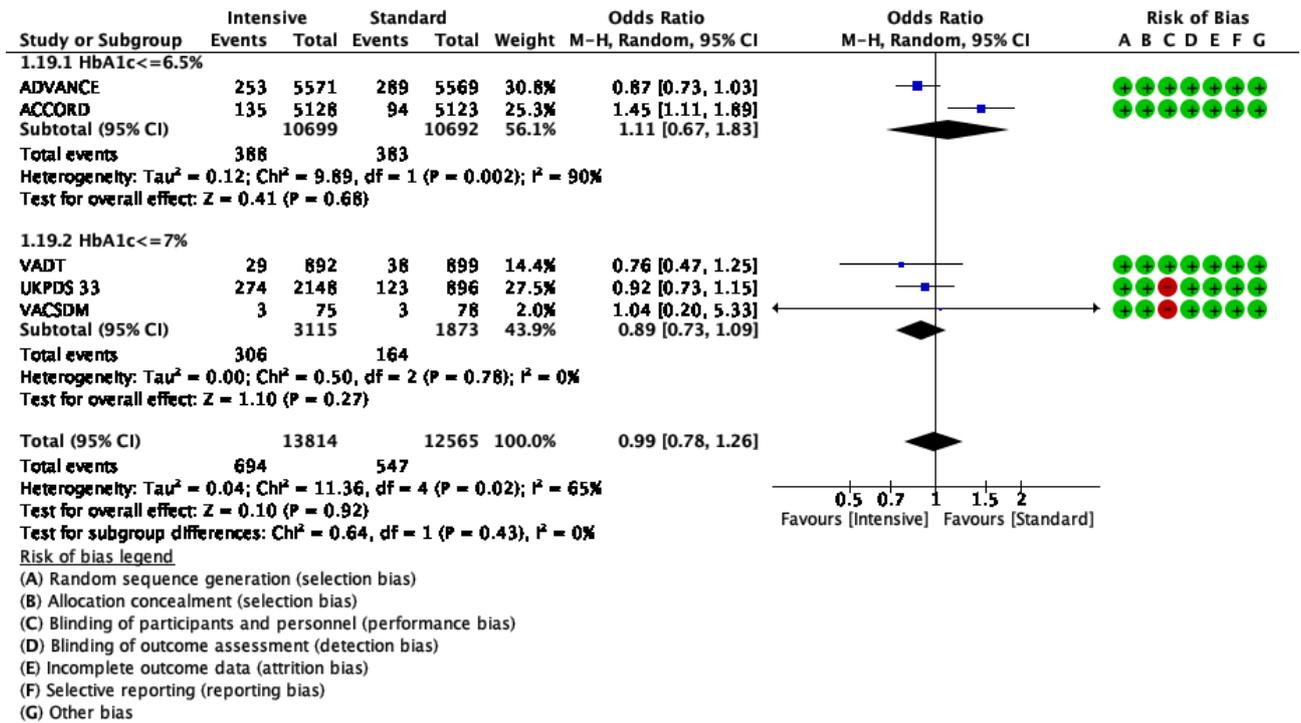


Figura 5 – Effetti del trattamento intensivo della glicemia con farmaci associati ad ipoglicemia rispetto al trattamento standard sul rischio di morte da tutte le cause.

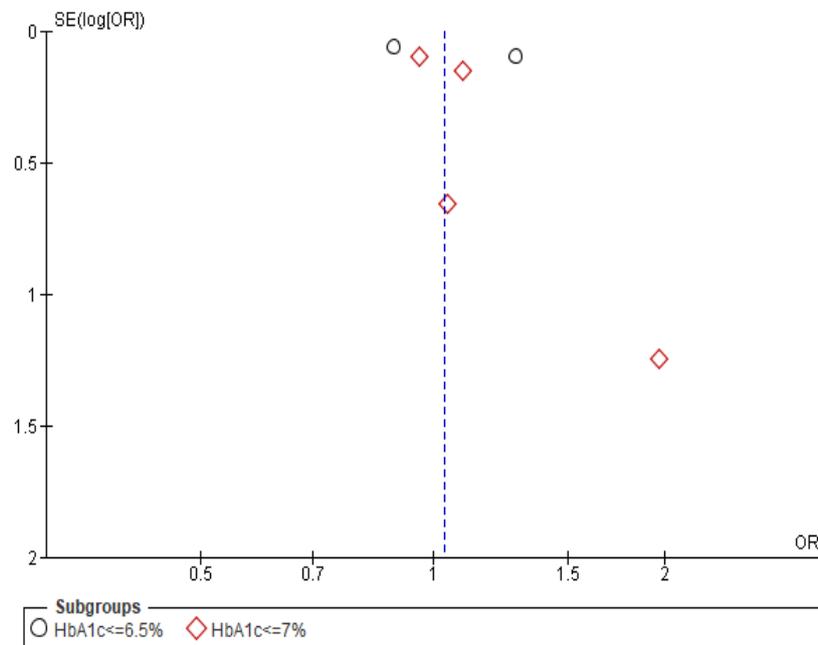
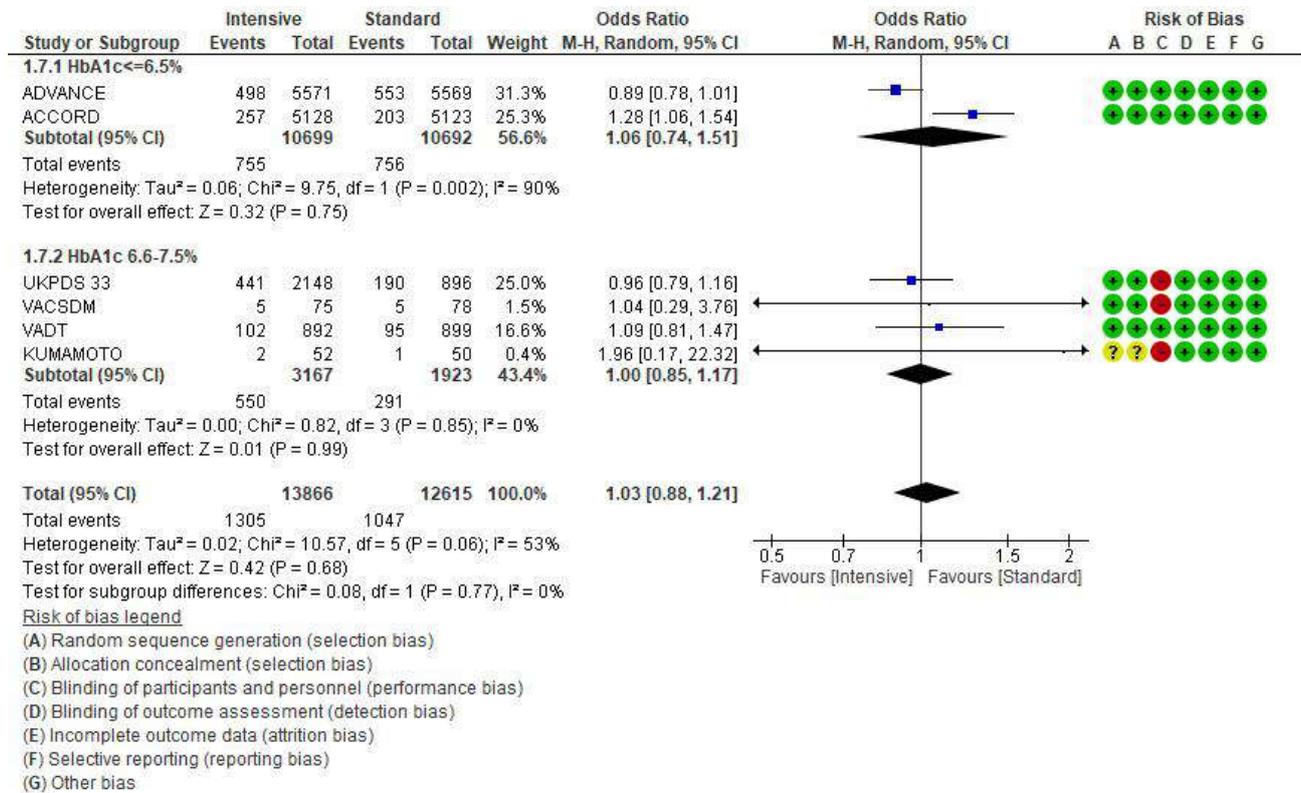


Figura 6 – Effetti del trattamento intensivo della glicemia con farmaci associati ad ipoglicemia rispetto al trattamento standard sul rischio di eventi avversi oculari.

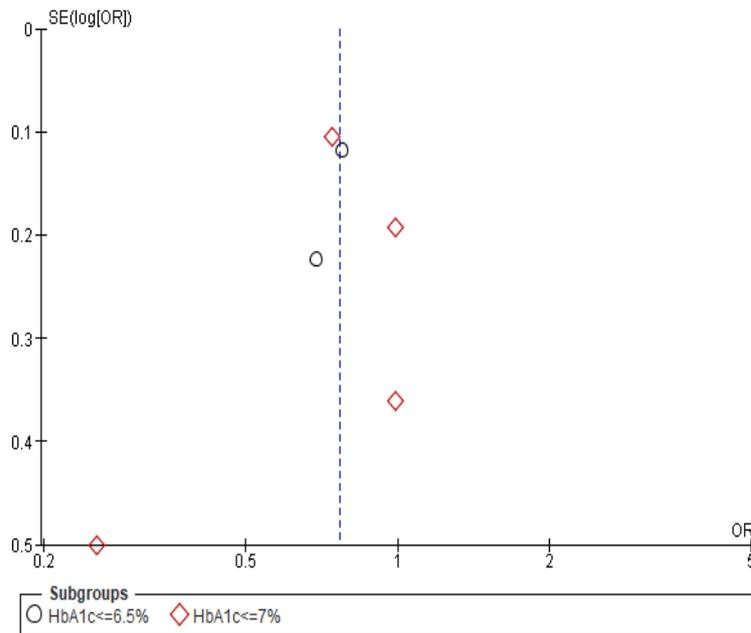
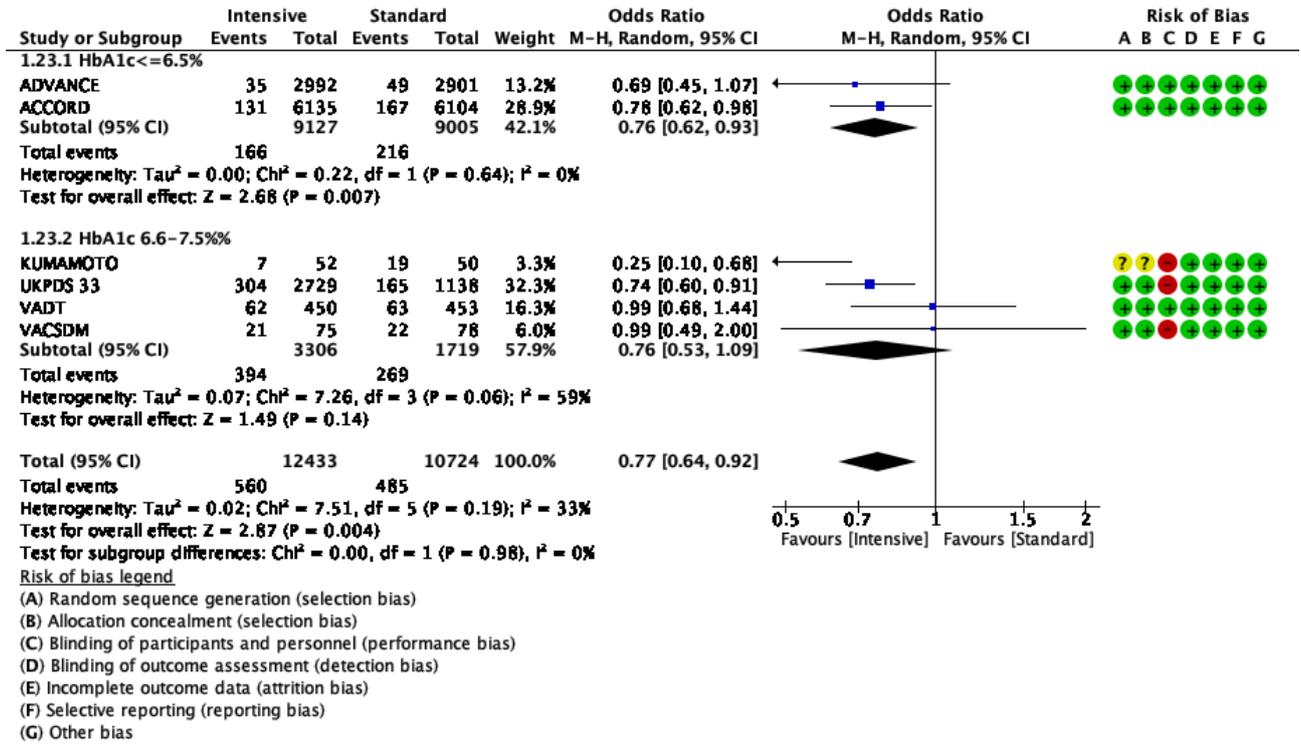


Figure 7 – Effetti del trattamento intensivo della glicemia con farmaci associati ad ipoglicemia rispetto al trattamento standard sul rischio di eventi avversi renali.

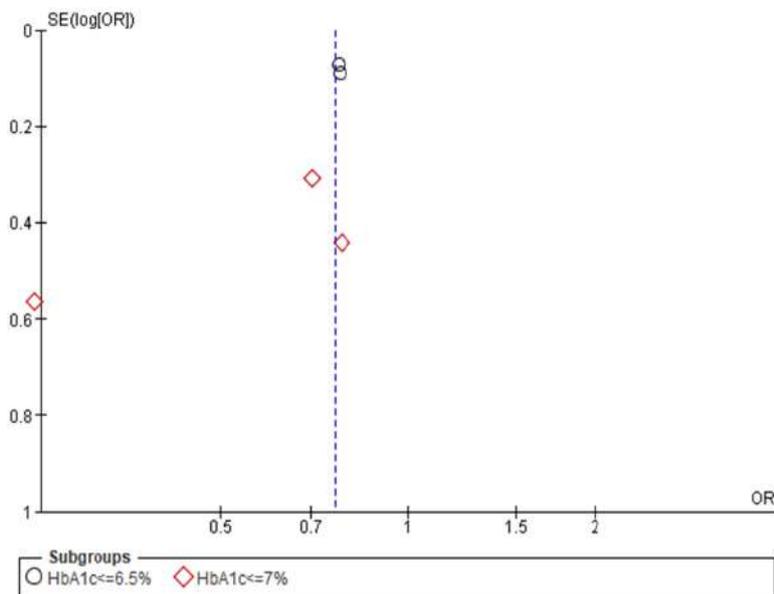
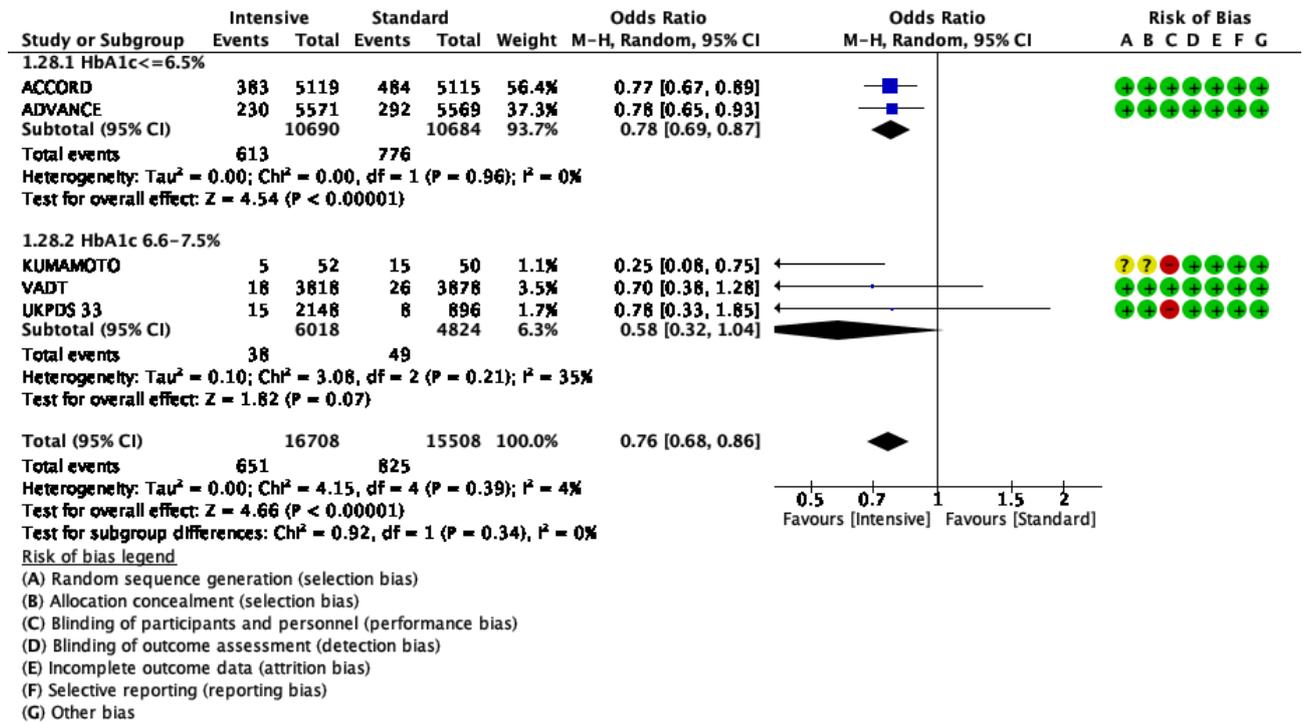
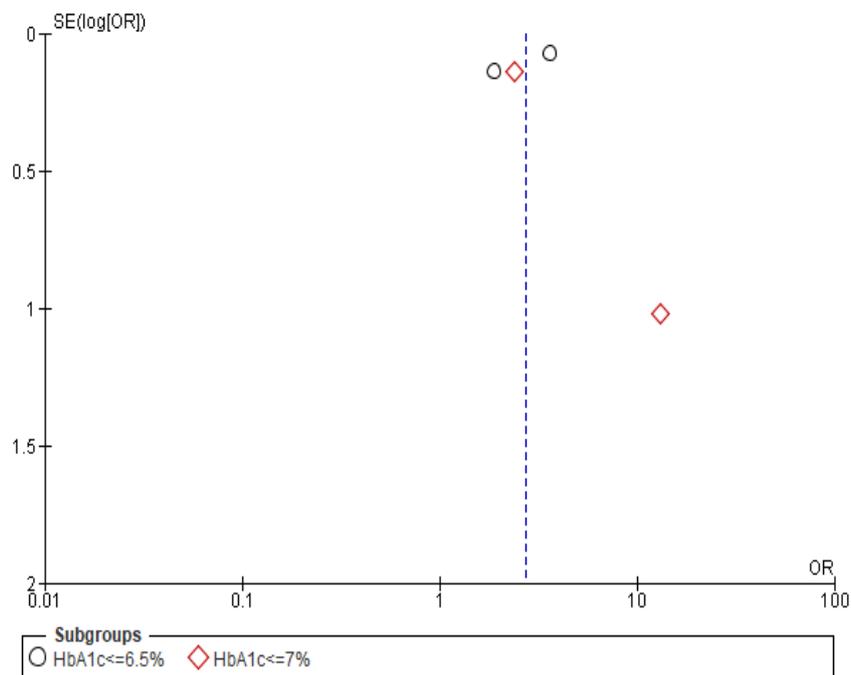
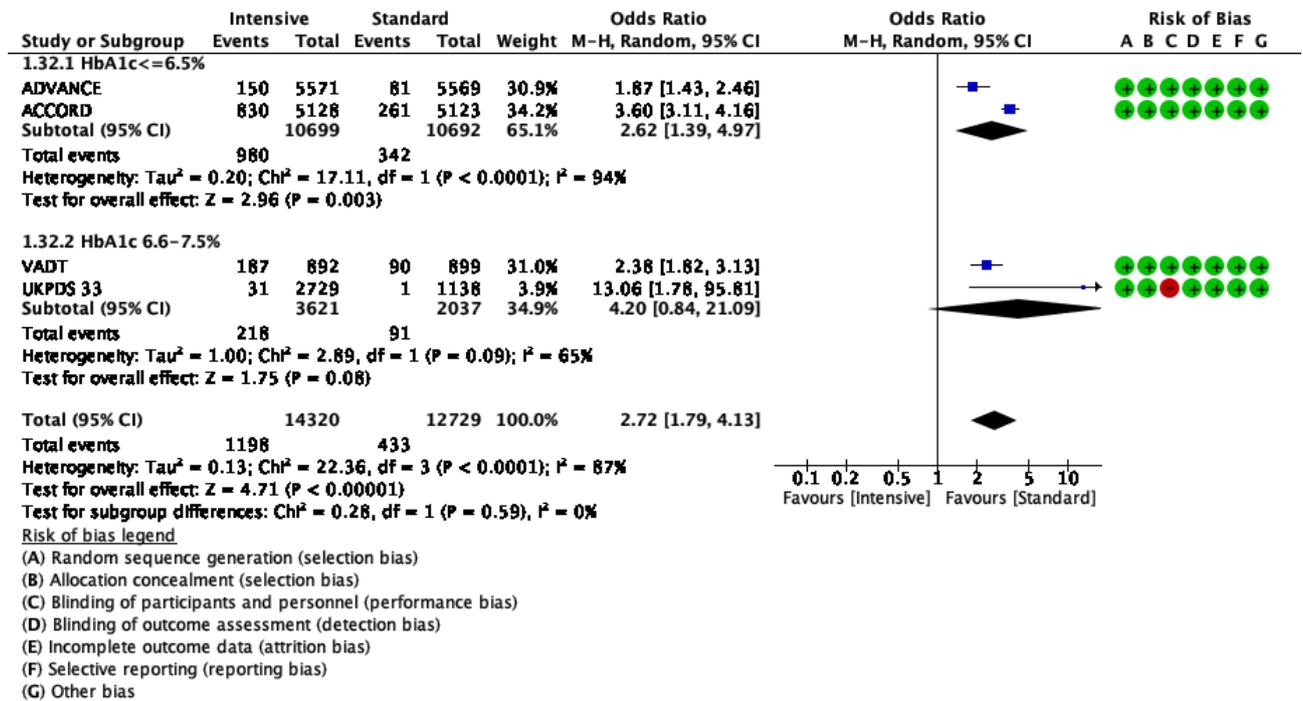


Figure 8 – Effetti del trattamento intensivo della glicemia con farmaci associati ad ipoglicemia rispetto al trattamento standard sul rischio di ipoglicemie gravi.



Grado di evidenza (GRADE)

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

MACE

Per HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%)

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

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

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

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

Mortalità da tutte le cause

Per HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%)

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

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

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

Mortalità cardiovascolare

Per HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%)

21.391 (2 RCTs)	grave ^a	grave ^d	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕○○ BASSO	383/10692 (3.6%)	388/10699 (3.6%)	OR 1.11 (0.67;1.83)	36 per 1000	4 più per 1000 (da 12 meno a 28 più)
--------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	---------	---------------	---------------------	---------------------	------------------------	----------------	--

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

4.988 (3 RCTs)	grave ^a	non importante	non importante	non importante	none	⊕⊕⊕○ MODERATO	164/1873 (8.8%)	306/3115 (9.8%)	OR 0.89 (0.73;1.09)	88 per 1000	9 meno per 10 00 (da 22 men o a 7 più)
-------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	------	------------------	--------------------	--------------------	------------------------	----------------	--

Eventi oculari avversi

Per HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%)

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

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

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

5025 (4 RCTs)	grave ^a	grave ^d	non importante	non importante	nessuno	 BASSO	269/1719 (15.6%)	394/3306 (11.9%)	OR 0.76 (0.53;1.09)	156 per 1000	33 meno per 1000 (da 67 meno a 1 2 più)
------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	---------	--	---------------------	---------------------	------------------------	-----------------	--

Eventi renali avversi

Per HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%)

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

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

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

Ipglicemie severe

Per HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%)

21391 (2 RCTs)	grave ^a	non importante	non importante	non importante	associazione molto forte	 MODERATO	342/1069 2 (3.2%)	980/10699 (9.2%)	OR 2.62 (1.39;4.97)	32 per 1000	48 più per 1.00 0 (da 12 più a 109 più)
-------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---	----------------------	------------------	-------------------------------	----------------	--

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

5658 (2 RCTs)	grave ^a	non importante	non importante	non importante	associazione molto forte	 MODERATO	91/2037 (4.5%)	218/3621 (6.0%)	OR 4.20 (0.84;21.1)	45 per 1000	119 più per 100 0 (da 7 meno a 45 2 più)
------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---	-------------------	--------------------	------------------------	----------------	---

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

1.2. TERAPIE NON ASSOCIATE AD IPOGLICEMIA

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra differenti soglie di HbA1c nella prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci non associati ad ipoglicemia.

Quesito:

Quale è l'obiettivo di emoglobina glicata nei pazienti con diabete di tipo 2 non in trattamento con farmaci associati ad ipoglicemia (cioè con esclusione di insulina, sulfaniluree, glinidi)

Critici: Complicanze microvascolari (8)
Mortalità (8)
Complicanze macrovascolari (7)

Non critici: Controllo dei sintomi (2)
Ipoglicemie severe (2)

Popolazione Persone con diabete di tipo 2

Intervento Controllo standard della glicemia

Confronto Controllo non intensivo della glicemia

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

Setting Ambulatoriale

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

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	La riduzione dei livelli di HbA1c nei pazienti con diabete di tipo 2 è associata ad un rischio più basso di complicanze macro e microvascolari e mortalità ^{1,2} . Tuttavia, i risultati ottenuti possono variare molto a seconda delle strategie terapeutiche adottate, in particolare se vengono utilizzati farmaci associati o meno a rischio ipoglicemico ¹⁻⁵ .	
Effetti favorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Grandi	<p>Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c 59-64 mmol/mol (7.6-8.0%): Nessun effetto su: MACE, infarto miocardico e ictus non fatale. Non ci sono dati disponibili su complicanze oculari. Riduzione della mortalità da cause cardiovascolari (-11%), mortalità da tutte le cause (-12%) e complicanze renali (-31%).</p> <p>Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c 54-58 mmol/mol (7.1-7.5%): Nessun effetto su: infarto miocardico, morte da tutte le cause e da cause cardiovascolari. Incremento delle complicanze oculari (+75%) derivanti da un unico trial. Riduzione di: MACE (-28%), ictus non fatale (-39%) e complicanze renali (-31%).</p> <p>Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c 49-53 mmol/mol (6.6-7.0%): Nessun effetto su infarto miocardico non fatale, mortalità da tutte le cause e cause cardiovascolari, complicanze oculari e renali. Riduzione di MACE (-22%), ictus non fatale (-23%).</p>	<p>Effetto della intensificazione del trattamento indipendentemente dalla strategia terapeutica adottata (ovvero sia farmaci che inducono e non inducono ipoglicemia): Nessun effetto su complicanze oculari, morte da tutte le cause e da cause cardiovascolari. Riduzione di: MACE (-11%), infarto non fatale (-10%), ictus non fatale (-11%) e complicanze renali (-24%).</p> <p>Effetto della intensificazione del trattamento con farmaci che non inducono ipoglicemia (indipendentemente dai target di HbA1c): Nessun effetto su complicanze oculari ed infarto miocardico non fatale. Riduzione di: MACE (-15%), ictus non fatale (-17%), morte da cause cardiovascolari (-11%), morte da tutte le cause (-11%) e complicanze renali (-30%). Presenza di eterogeneità per MACE e ictus non fatale. I benefici ottenuti sono evidenti solo dopo almeno due anni di trattamento.</p>
Effetti sfavorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessun aumento del rischio ipoglicemico	<p>Effetto della intensificazione del trattamento con farmaci che inducono ipoglicemia (indipendentemente dai target di HbA1c): Ipoglicemia severa: 1.03 [0.88, 1.20]</p>

Ipoglicemia severa definita usando i criteri definiti dalla American Diabetes Association: grave confusione mentale richiedente aiuto esterno per la risoluzione dell'evento ipoglicemico.

Grado di evidenza

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Bassa	Alta per MACE Moderata per morte da tutte le cause e da cause cardiovascolari, complicanze oculari. Bassa per complicanze renali	

Valore

Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Complicanze, micro e macrovascolari e mortalità sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ⁶⁻⁸	

Bilancio degli effetti

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	Il bilancio degli effetti della riduzione della HbA1c al di sotto di 53 mmol/mol (7.0%) è favorevole all'intervento per quanto riguarda la riduzione del rischio di complicanze macrovascolari, senza nessun aumento di eventi ipoglicemici severi	

Risorse necessarie

Quale è l'ammontare dei costi previsti?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Costi bassi/moderati legati alla intensificazione della terapia ipoglicemizante fatta con alcuni farmaci (es. metformina, pioglitazone); costi maggiori per i nuovi farmaci antidiabetici ⁹ .	I risultati variano a seconda dei farmaci utilizzati e del contesto considerato; alcuni farmaci sono generici o lo diventeranno nei prossimi mesi riducendo probabilmente le risorse aggiuntive necessarie (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").

Grado di evidenza sulle risorse necessarie

Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?

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

Costo-efficacia

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive

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

Equità

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probab. aumentata	Le evidenze epidemiologiche a disposizione suggeriscono che i clinici tendono ad adottare strategie di intensificazione terapeutica più o meno aggressive ^{10,11} , in relazione al proprio background (es. specialisti, medici di famiglia, ecc.) e all'area geografica di appartenenza. La scelta di target terapeutici basati sulle evidenze disponibili dovrebbe essere in grado di ridurre queste difformità.	

Accettabilità

L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili	

Fattibilità

L'intervento è fattibile?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	La maggior parte dei pazienti in Italia ha già livelli di HbA1c considerabili a target secondo la presente raccomandazioni ^{10,11} .	

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 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 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 checked="" type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Evidenza su risorse	Molto bassa <input type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input type="checkbox"/>	Alta <input checked="" 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 type="checkbox"/>	Variabile <input checked="" 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 bassa

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

Motivazione della raccomandazione

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

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

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

Considerazioni sull'implementazione

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

Valutazione e monitoraggio

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

Priorità di ricerca

Nessuna

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

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	La riduzione dei livelli di HbA1c nei pazienti con diabete di tipo 2 è associata ad un rischio più basso di complicanze macro e microvascolari e mortalità ^{1,2} . Tuttavia, i risultati ottenuti possono variare molto a seconda delle strategie terapeutiche adottate, in particolare se vengono utilizzati farmaci associati o meno a rischio ipoglicemico ¹⁻⁵ .	
Effetti favorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non so	Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c ≤ 48 mmol/mol (6.5%): Nessun trial disponibile. Evidenze indirette sul ruolo protettivo del trattamento intensivo della glicemia derivano da trial con farmaci associati ad ipoglicemia e target di HbA1c ≤ 48 mmol/mol (6.5%) su: complicanze renali ed oculari.	Effetto della intensificazione del trattamento indipendentemente dalla strategia terapeutica adottata (ovvero sia farmaci che inducono e non inducono ipoglicemia): Nessun effetto su complicanze oculari, morte da tutte le cause e da cause cardiovascolari. Riduzione di: MACE (-11%), infarto non fatale (-10%), ictus non fatale (-11%) e complicanze renali (-24%). Effetto della intensificazione del trattamento con farmaci che non inducono ipoglicemia (indipendentemente dai target di HbA1c): Nessun effetto su complicanze oculari ed infarto miocardico non fatale. Riduzione di: MACE (-15%), ictus non fatale (-17%), morte da cause cardiovascolari (-11%), morte da tutte le cause (-11%) e complicanze renali (-30%). Presenza di eterogeneità per MACE e ictus non fatale. I benefici ottenuti sono evidenti solo dopo almeno due anni di trattamento.
Effetti sfavorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessun aumento del rischio ipoglicemico	Effetto della intensificazione del trattamento con farmaci che inducono ipoglicemia (indipendentemente dai target di HbA1c): Ipoglicemia severa: 1.03 [0.88, 1.20] Ipoglicemia severa definita usando i criteri definiti dalla American Diabetes Association: grave confusione mentale

richiedente aiuto esterno per la risoluzione dell'evento ipoglicemico.

Grado di evidenza

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

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

Valore

Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Complicanze, micro e macrovascolari e mortalità sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ⁶⁻⁸	

Bilancio degli effetti

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Il bilancio degli effetti della riduzione della HbA1c al di sotto o uguali a 48 mmol/mol (6.5%) non è noto per mancanza di trial. Evidenze indirette derivanti da trial con target di HbA1c al di sotto di 48 mmol/mol (6.5%) effettuati con farmaci associati ad ipoglicemia, suggeriscono una riduzione delle complicanze microvascolari anche utilizzando farmaci non associati ad ipoglicemia.	

Risorse necessarie

Quale è l'ammontare dei costi previsti?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Costi bassi/moderati legati alla intensificazione della terapia ipoglicemizante fatta con alcuni farmaci (es. metformina, pioglitazone); costi maggiori per i nuovi farmaci antidiabetici ⁶ .	I risultati variano a seconda dei farmaci utilizzati e del contesto considerato; alcuni farmaci sono generici o lo diventeranno nei prossimi mesi riducendo probabilmente le risorse aggiuntive necessarie (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").

Grado di evidenza sulle risorse necessarie

Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?

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

Costo-efficacia

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	L'intensificazione della terapia è uno strumento efficace nella prevenzione	I farmaci innovativi sono al momento sotto brevetto e i loro costi sono molto elevati.

delle complicanze a lungo termine del diabete, che determina una riduzione dei costi legati alla gestione delle complicanze stesse. L'intensificazione del trattamento è pertanto da considerarsi costo-efficace. Tuttavia, dipende anche da quali farmaci vengono scelti. Per i nuovi farmaci va comunque considerata la loro capacità di ridurre i rischi di complicanze a lungo termine

La loro genericazione in futuro può sensibilmente modificare il giudizio sulla costo-efficacia.

Equità

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

Giudizio

Probab.
aumentata

Evidenza

Le evidenze epidemiologiche a disposizione suggeriscono che i clinici tendono ad adottare strategie di intensificazione terapeutica più o meno aggressive^{7,8}, in relazione al proprio background (es. specialisti, medici di famiglia, ecc.) e all'area geografica di appartenenza. La scelta di target terapeutici basati sull'evidenze disponibili dovrebbe essere in grado di ridurre queste difformità.

Considerazioni aggiuntive

Accettabilità

L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?

Giudizio

Probabilmente sì

Evidenza

Non esistono evidenze disponibili

Considerazioni aggiuntive

Fattibilità

L'intervento è fattibile?

Giudizio

Sì

Evidenza

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

Considerazioni aggiuntive

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 type="checkbox"/>	Non so <input checked="" 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"/>	Possibilim. 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 checked="" type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Evidenza su risorse	Molto bassa <input type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input type="checkbox"/>	Alta <input checked="" 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 type="checkbox"/>	Variabile <input checked="" 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 debole a favore dell'intervento, con qualità delle prove molto bassa.

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

Motivazione della raccomandazione

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

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

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

Considerazioni sull'implementazione

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

Valutazione e monitoraggio

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

Priorità di ricerca

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

EVIDENZE A SUPPORTO

Per i metodi con la quale è stata effettuata la ricerca delle evidenze per redigere la presente raccomandazione si rimanda alla Appendice, in quanto la pubblicazione dell'articolo è ancora in press¹².

Stringa di ricerca

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

Translations

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

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

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

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

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

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

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

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

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

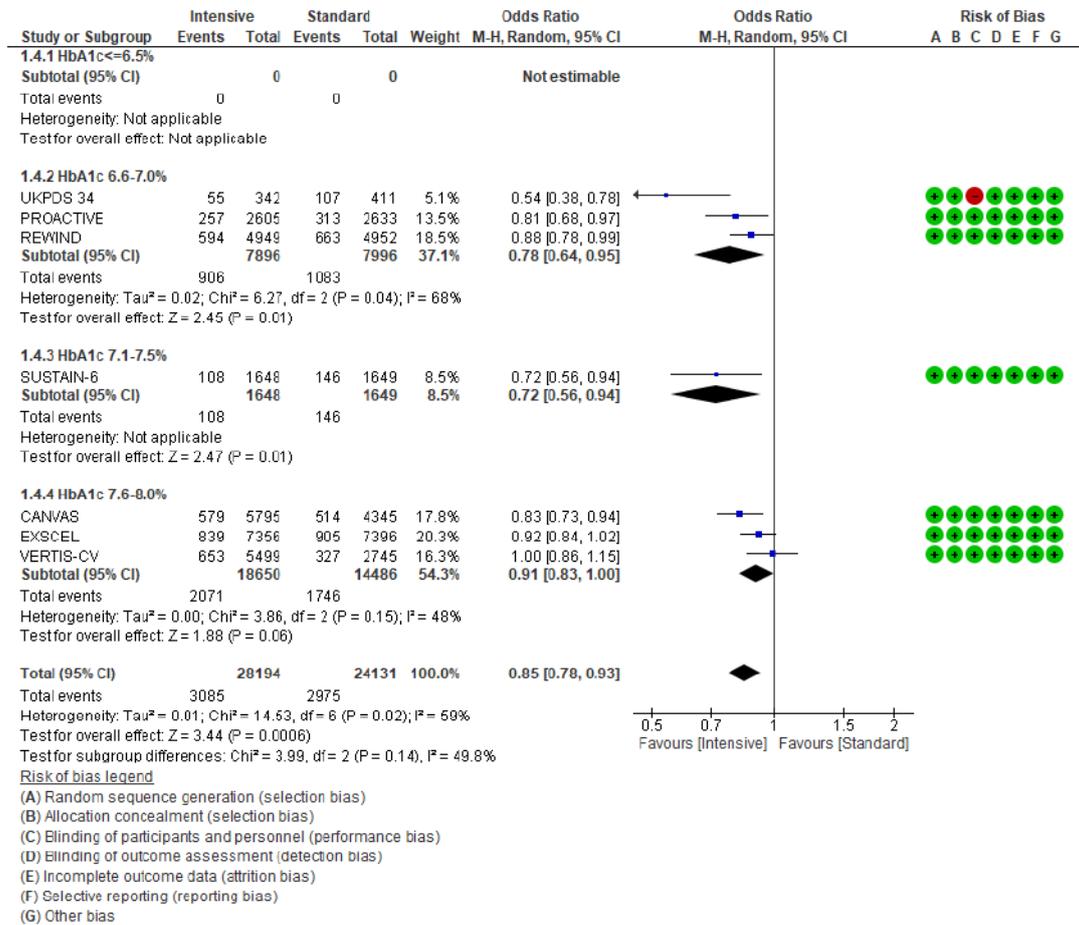


Figura 2 – Effetti del trattamento intensivo della glicemia con farmaci non associati ad ipoglicemia rispetto al trattamento standard sul rischio di infarto miocardico non fatale.

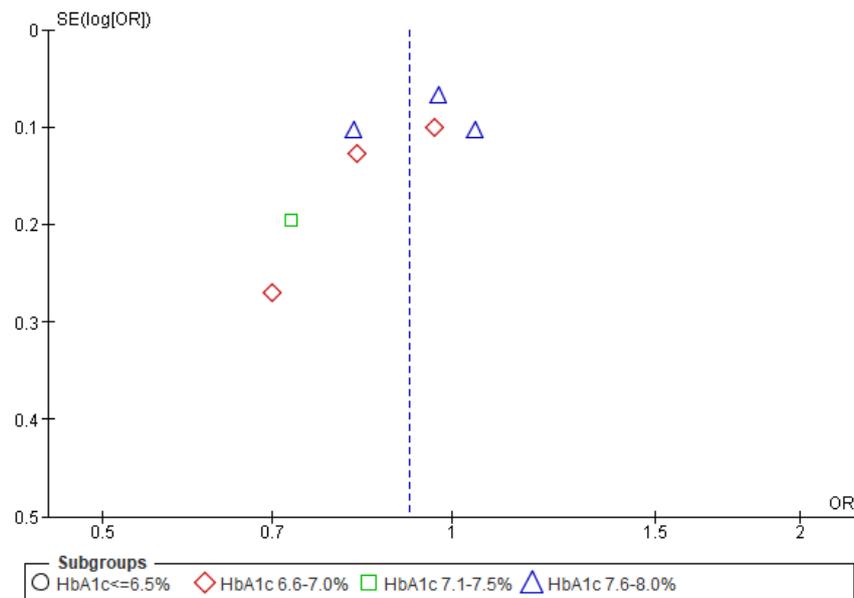
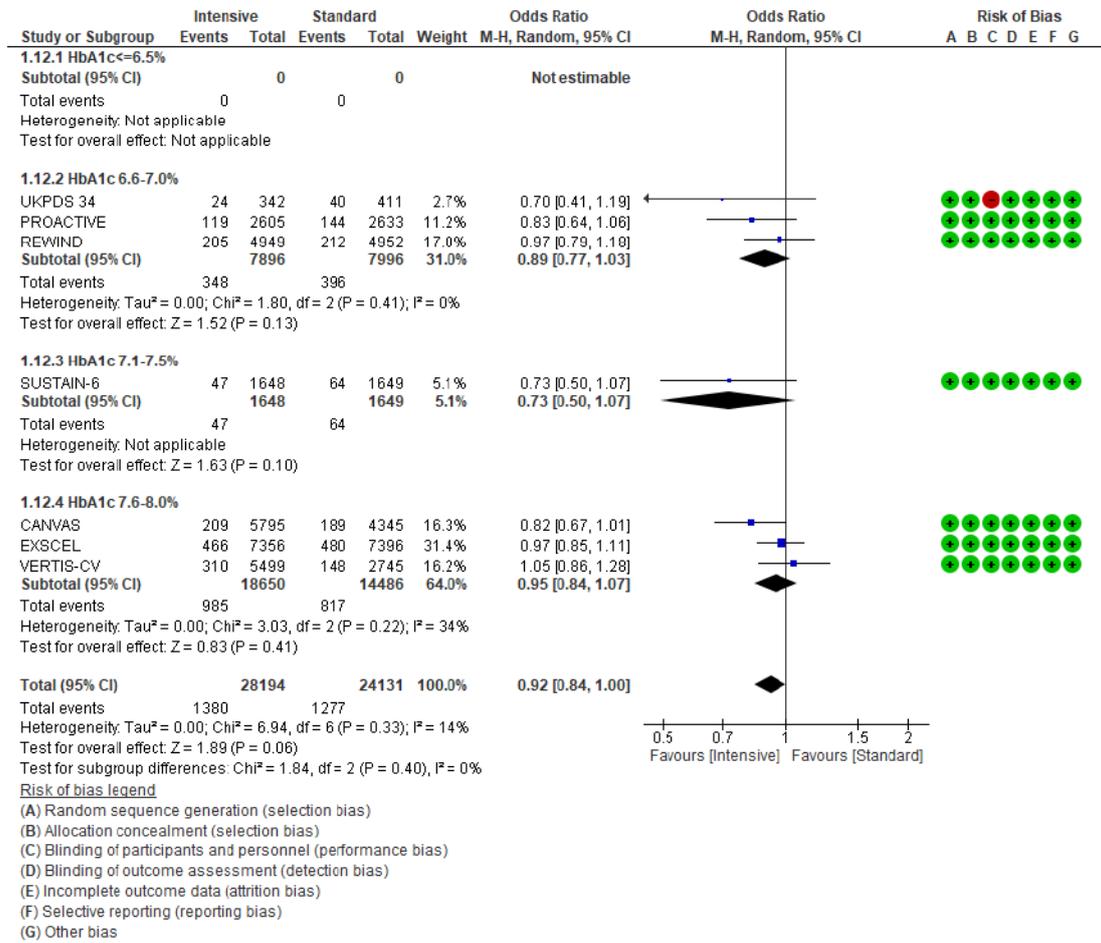


Figura 3 – Effetti del trattamento intensivo della glicemia con farmaci non associati ad ipoglicemia rispetto al trattamento standard sul rischio di ictus non fatale.

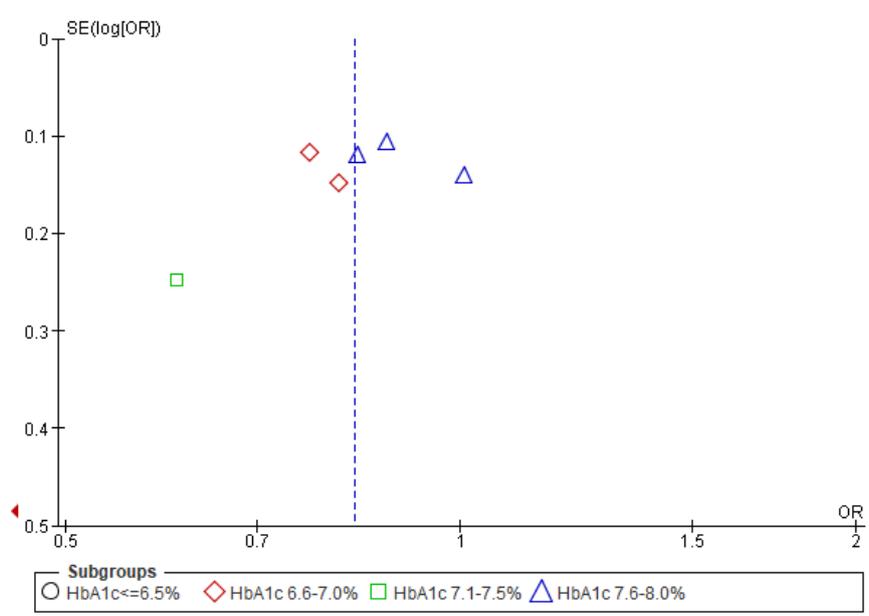
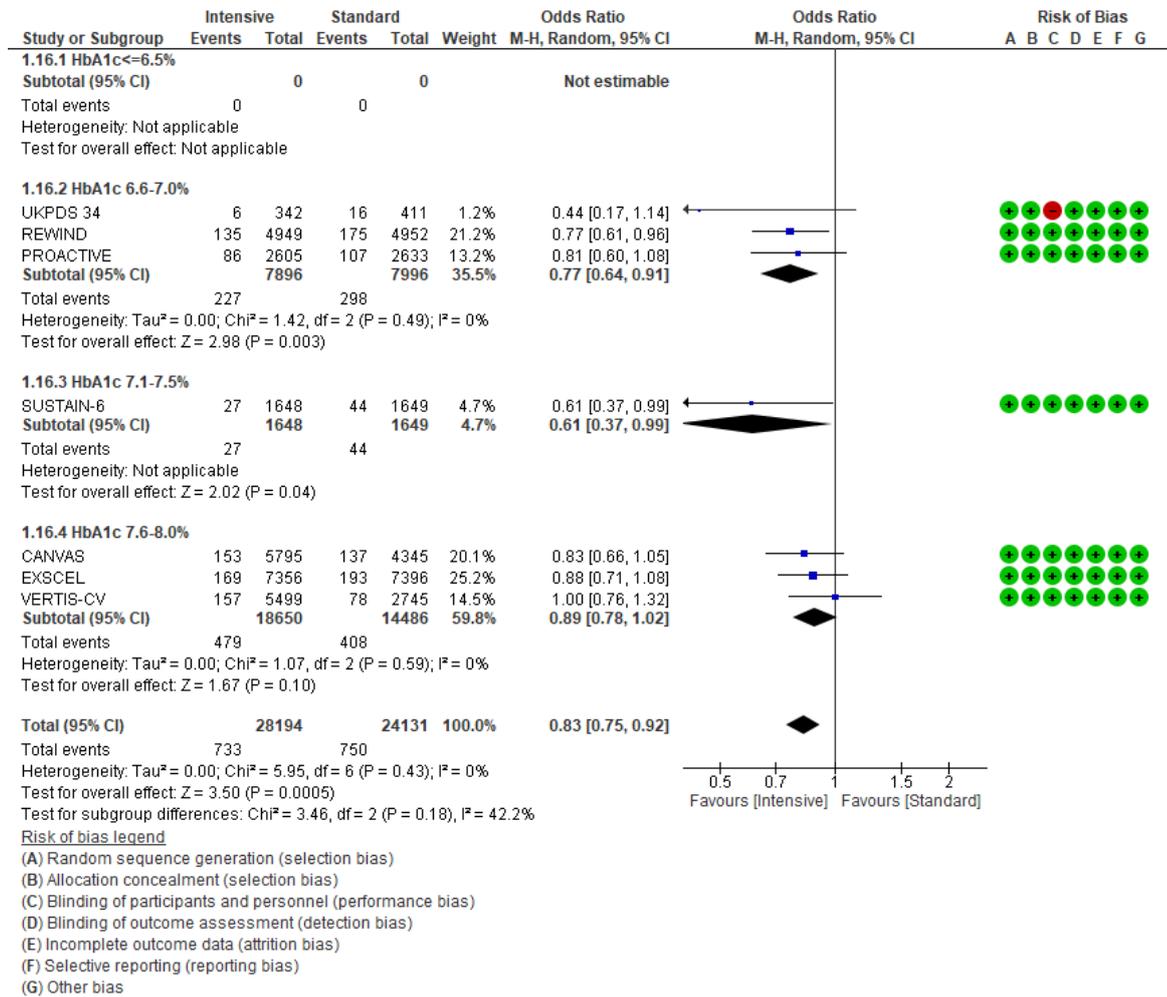


Figura 4 – Effetti del trattamento intensivo della glicemia con farmaci non associati ad ipoglicemia rispetto al trattamento standard sul rischio di morte da cause cardiovascolari.

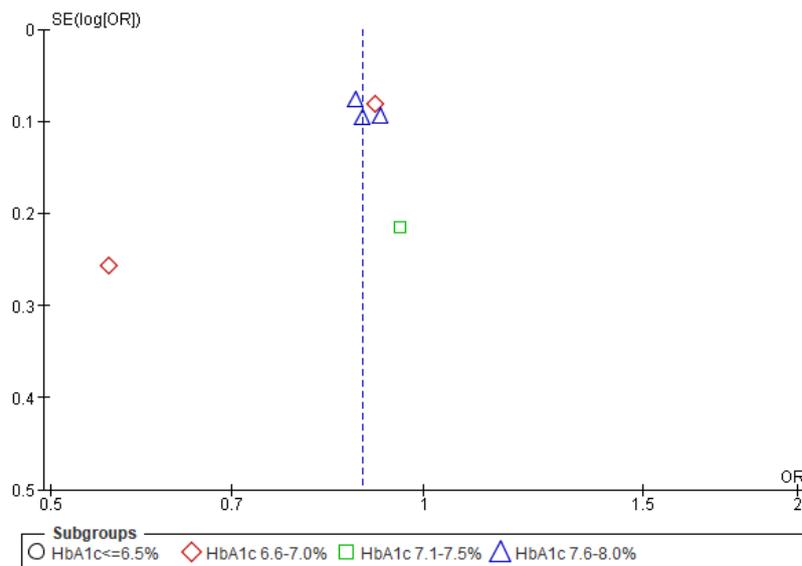
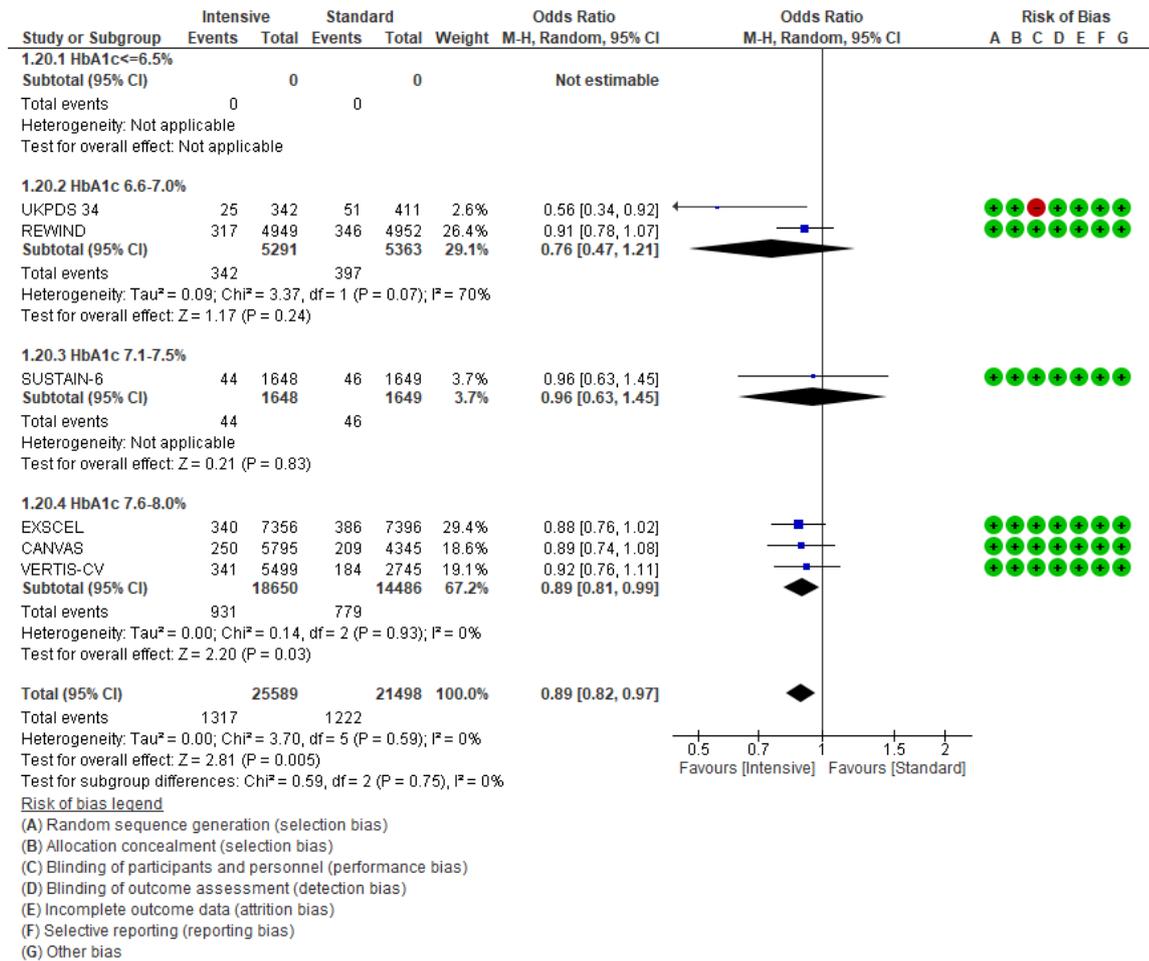


Figura 5 – Effetti del trattamento intensivo della glicemia con farmaci non associati ad ipoglicemia rispetto al trattamento standard sul rischio di morte da tutte le cause.

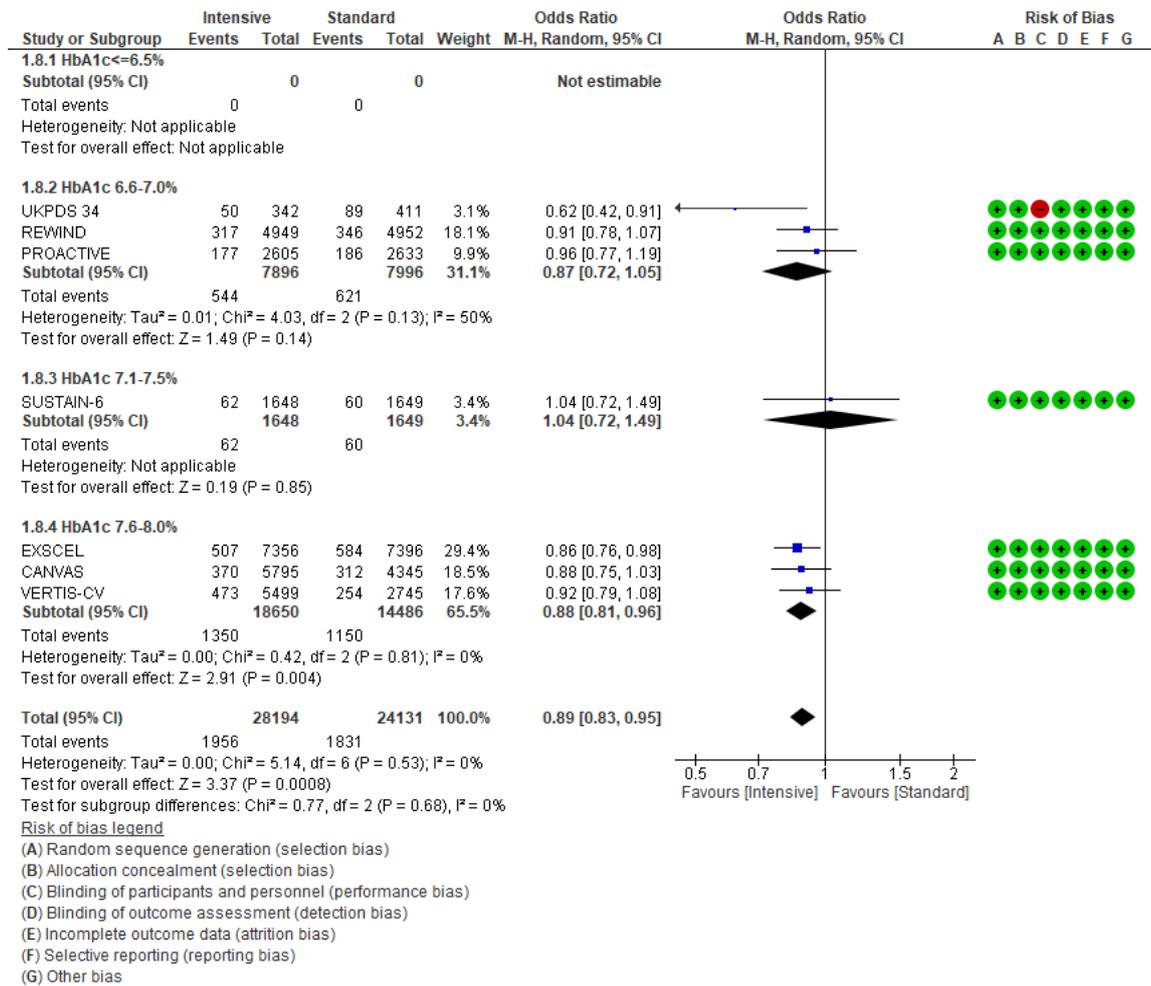


Figura 6 – Effetti del trattamento intensivo della glicemia con farmaci non associati ad ipoglicemia rispetto al trattamento standard sul rischio di eventi avversi oculari.

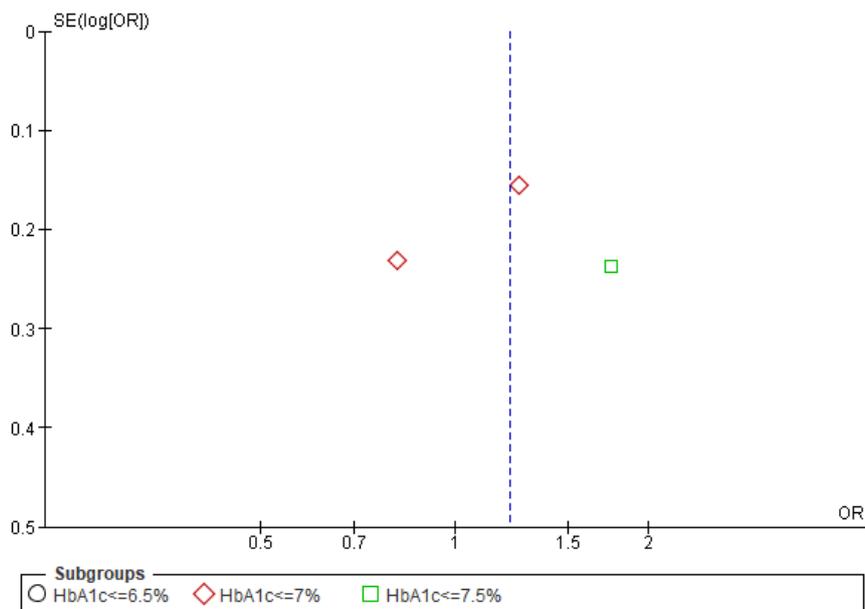
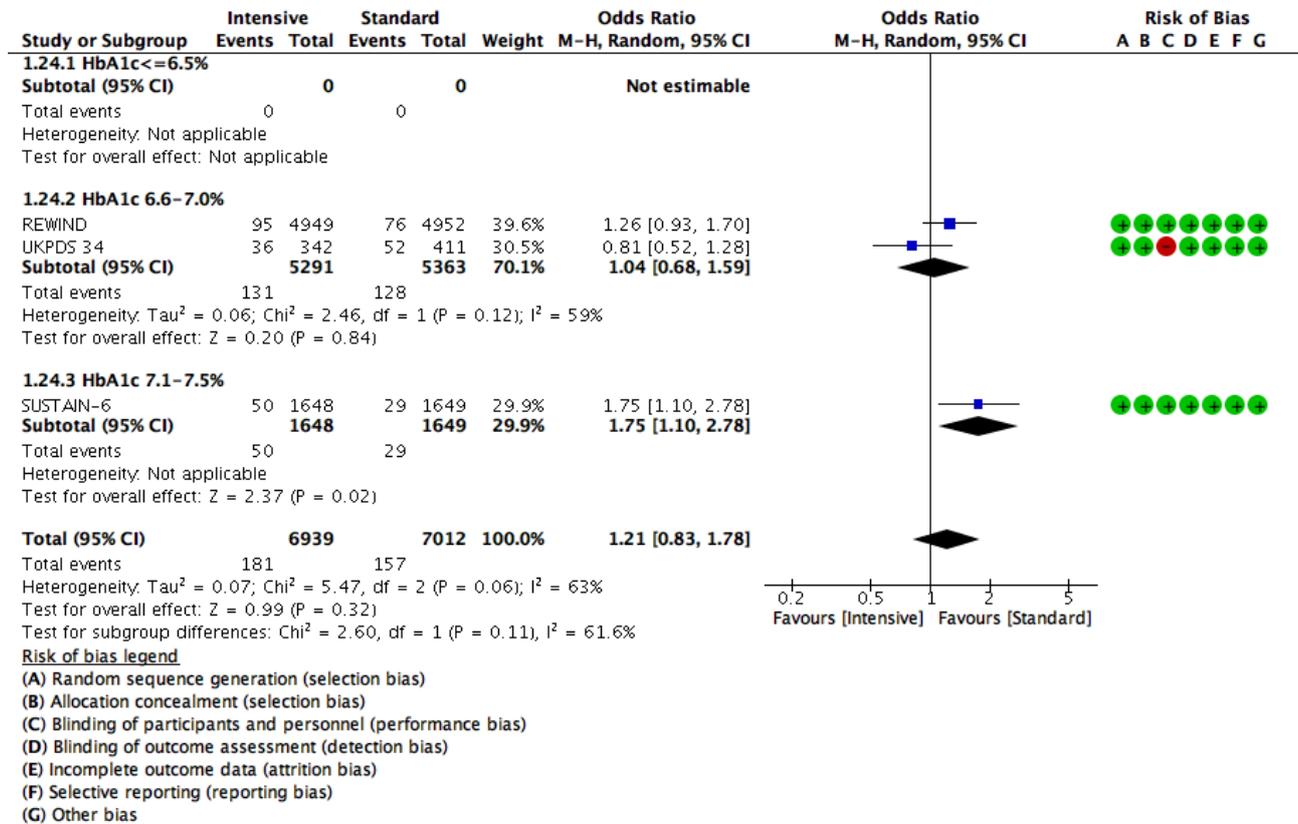
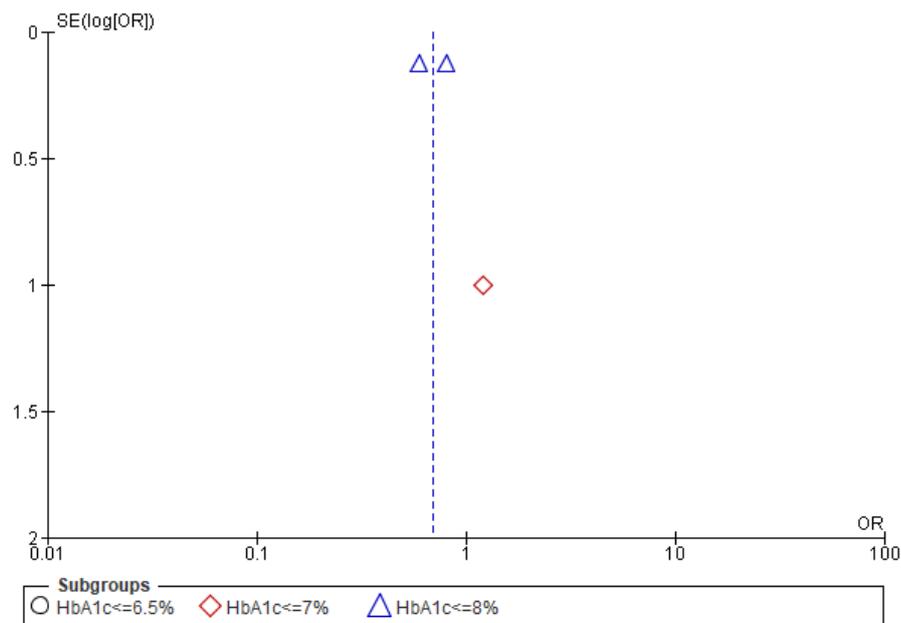
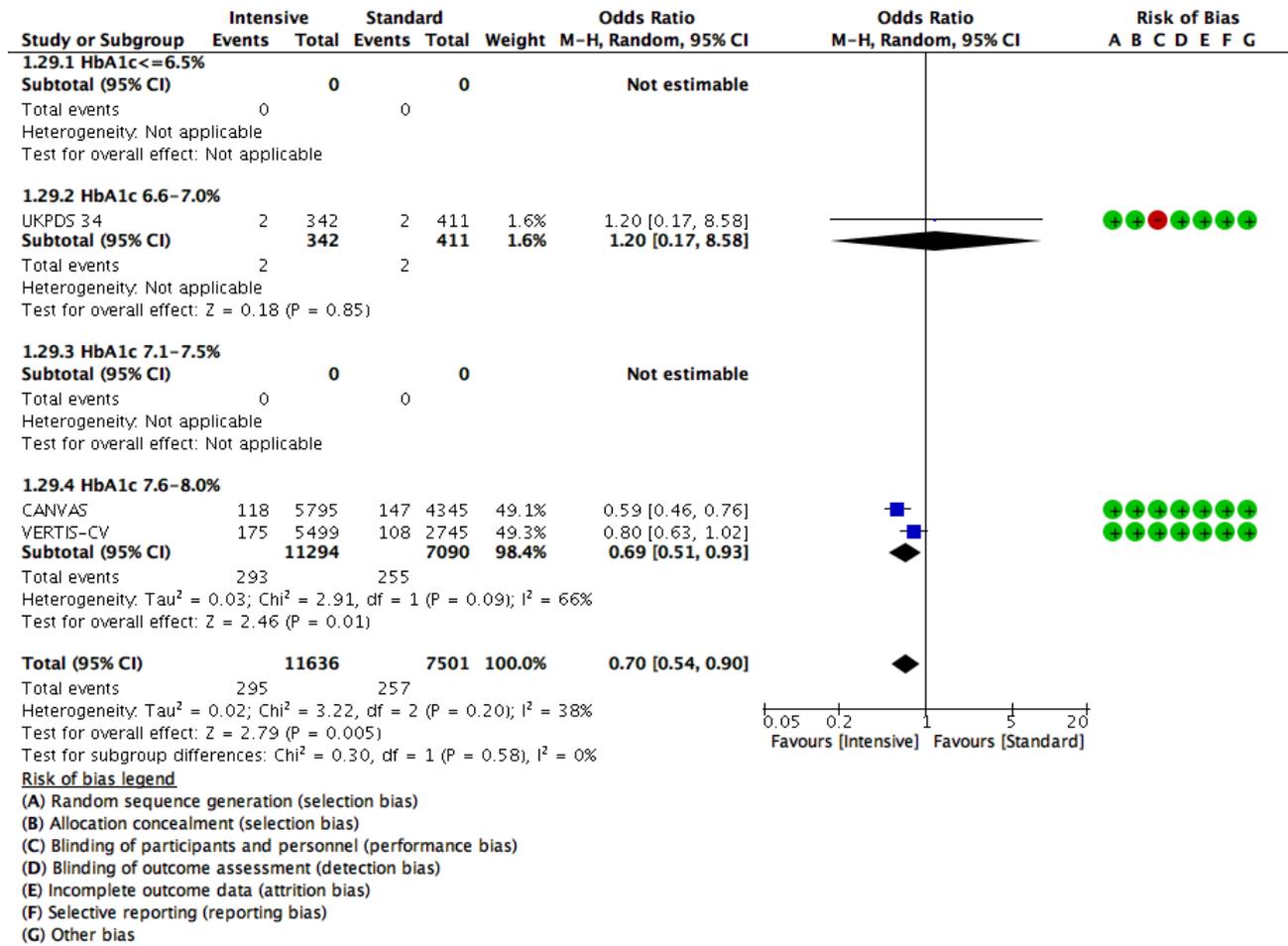


Figure 7 – Effetti del trattamento intensivo della glicemia con farmaci non associati ad ipoglicemia rispetto al trattamento standard sul rischio di eventi avversi renali.



Grado di evidenza (GRADE)

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

MACE

Per HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%)

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

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

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

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

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

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

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

15892 (3 RCTs)	non importante	grave ^d	non importante	non importante	Nessuno	 MODERATA	1746/144 86 (12.1%)	2071/186 50 (11.1%)	OR 0.91 (0.83 to 1.00)	121 per 1000	10 meno per 1000 (da 18 meno a 0 meno)
-------------------	----------------	--------------------	----------------	----------------	---------	---	---------------------------	---------------------------	----------------------------------	-----------------	---

Mortalità da tutte le cause

Per HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%)

21391 (2 RCTs)*	non importante	grave ^b	molto grave ^e	non importante	nessuno	 MOLTO BASSA	756/10692 (7.1%)	755/10699 (7.1%)	OR 1.06 (0.74;1.51)	71 per 1.000	4 più per 1.000 (da 17 meno a 32 più)
--------------------	----------------	--------------------	--------------------------	----------------	---------	--	---------------------	---------------------	------------------------	-----------------	--

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

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

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

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

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

33136 (3 RCTs)	non importante	non importante	non importante	non importante	Associazione forte	 ALTA	1150/1448 6 (7.9%)	1350/186 50 (7.2%)	OR 0.88 (0.81 to 0.96)	79 per 10 00	9 meno per 1000 (da 14 meno a 3 meno)
-------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---	-----------------------	-----------------------	----------------------------------	-----------------	--

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

Eventi oculari avversi

Per HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%)

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

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

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

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

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

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

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

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

Eventi renali avversi

Per HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%)

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

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

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

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

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

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

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

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

Evidenze farmacoeconomiche

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

Stringa di ricerca:

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

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

Translations

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

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

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

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

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

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

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

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

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
Costo dell'ipoglicemia							
Chevalier 2016 ¹³	Belgio <i>Euro</i>	Insulina±sulfaniluree Studio osservazionale	Costi diretti per ospedalizzazioni per ipoglicemia (comprendente costi per farmaci, stanza/letto e procedure).	Il costo medio di una ospedalizzazione per ipoglicemia è elevato (€10.258). Per confronto, il costo medio di una ospedalizzazione per infarto miocardico, calcolata sullo stesso database nel medesimo periodo e con gli stessi metodi, è di €7.094.	-	-	La gestione del diabete viene migliorata da interventi che, senza compromettere il controllo glicemico, riducono il rischio di ipoglicemia e di conseguenza riducono la morbilità e i suoi effetti sugli ospedali.
Dalal 2017 ¹⁴	USA <i>Dollari USA</i>	Insulina Studio osservazionale	Costi diretti di ospedalizzazione per ipoglicemia	L'ipoglicemia è associata con un aumento significativo dei costi sanitari complessivi (\$30.719 vs. \$19.079 per anno).	-	-	Questa analisi mostra che i pazienti che sperimentano l'ipoglicemia poco dopo aver iniziato insulina basale hanno maggiori probabilità di sospendere la terapia e generano costi più alti di quelli senza ipoglicemia nei primi sei mesi di trattamento insulinico.

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

Costo dell'intensificazione del trattamento							
Tao 2015 ¹⁵	Regno Unito <i>Sterline</i>	Controllo intensificato della glicemia vs trattamento standard. Trial randomizzato	Il costo comprende il costo diretto dell'intervento e i costi di routine per il sistema sanitario nazionale per il trattamento del diabete e degli eventi correlati osservati nel corso del trial.	Costo per persona nei 5 anni: terapia intensificata £3,773; controllo £2,804.	Il trattamento intensivo si associa ad un aumento significativo di QALYs.	I risultati non aggiustati suggeriscono un incremento di QALY inferiore nel gruppo a terapia intensificata, che viene ribaltato dopo aggiustamento per caratteristiche basali.	La promozione di un trattamento multifattoriale intensificato in pazienti con diabete di tipo 2 non sembra essere costo-efficace in confronto al trattamento di routine, ma potrebbe essere costo-efficace al costo di £630 per paziente invece di £981.
Diaz-Cerezo 2020 ¹⁶	Spagna <i>Euro</i>	Pazienti con HbA1c<7% e BMI<30 Kg/m ² o HbA1c>8% e BMI<30 Kg/m ² . Studio osservazionale	Costi diretti (visite, giorni di ospedalizzazione, emergenze, diagnostica, terapie e farmaci) e indiretti (perdita di produttività) dovuti al diabete e alle sue complicanze.	Il costo medio per paziente è di €1,922 (84% diretti, 16% indiretti) per il gruppo con HbA1c>8% e €1,249 (83.6% diretti e 16.4% indiretti) nel gruppo con HbA1c<7%.	Non disponibile Costo corretto per covariate (età, genere, durata del diabete, BMI, HbA1c, CCS, numero farmaci): 1,804€ per HbA1c>8% e 1,309€ per HbA1c <7%	Non disponibile	Nei pazienti adulti con diabete di tipo 2, l'obesità e l'insufficiente controllo glicemico generano un aumento dei costi, in particolare diretti.
Elgart 2019 ¹⁷	Argentina <i>Pesos</i>	<i>On target</i> (OT; HbA1c ≤ 7%) e non <i>on target</i> (NOT; HbA1c > 7%). Studio osservazionale	Spesa mensile farmaci valutata con micro-costing. È stato calcolato un costo medio di vendita per milligrammo di ciascun farmaco o unità di insulina in Argentina.	Ogni mese, i pazienti NOT hanno speso AR\$336.9, ovvero AR\$19.1 più dei pazienti OT	Non disponibile All'analisi multivariata, il costo per i farmaci per il diabete si associa a LDL-C, pressione sistolica, controllo glicemico e trattamento del diabete.	Non disponibile	Il raggiungimento dei target di HbA1c riduce il costo del trattamento farmacologico nel diabete di tipo 2.

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

Obiettivi terapeutici

Degli Esposti 2013 ¹⁸	Italia Euro	I pazienti arruolati sono divisi in 4 coorti per HbA1c (<7%, 7.1%–8%, 8.1%–9% e >9%). Studio osservazionale	Costo farmaci per il diabete, ospedalizzazioni, test strumentali e di laboratorio, visite specialistiche.	Il costo medio per paziente aumenta progressivamente all'aumento dell'emoglobina glicata.	L'aumento progressive del costo medio è dovuto ad incrementi dei costi per farmaci, ospedalizzazioni e uso di servizi ambulatoriali.	Non disponibile.	Il controllo glicemico è un utile endpoint surrogato non solo per le complicanze, ma anche per i costi sanitari associati.
Bruhn 2016 ¹⁹	USA Dollari USA 2014	Albiglutide vs insulina lispro (entrambi combinati con insulina Glargine); Albiglutide vs insulina glargine; Albiglutide vs Sitagliptin	Costo-utilità (50 anni)	Albiglutide determina un incremento di costi rispetto a insulina lispro di circa \$4.332; Albiglutide incrementa i costi rispetto a insulina glargine di \$2.597; Albiglutide incrementa i costi rispetto a sitagliptin di +\$2.223	Albiglutide migliora sia l'aspettativa di vita vs insulina lispro e i QALY di circa +0.099; Albiglutide migliora l'aspettativa di vita e QALY vs insulina glargine (+0.017 e +0.033 rispettivamente) e riduce l'incidenza di complicanze legate al diabete; Albiglutide incrementa sia l'aspettativa di vita di +0.11 rispetto a sitagliptin e QALY di +0.101 riducendo le complicazioni legate al diabete	L'ICER per Albiglutide vs insulina lispro è \$43,541 per QALY; l'ICER per Albiglutide vs insulina glargine è \$79,166 per QALY; l'ICER vs sitagliptin è \$22,094 per QALY	Per una WTP di \$100,000 per QALY albiglutide è costo-efficace rispetto alle altre alternative; per una WTP di \$50,000 per QALY albiglutide è costo-efficace rispetto a sitagliptin e insulina lispro
Tzanetakos 2017 ²⁰	Grecia Euro 2016	Exenatide vs Insulina Glargine; Exenatide vs Liraglutide	Costo-utilità (40 anni)	Exenatide incrementa i costi sanitari diretti rispetto all'insulina glargine di €2.061; Exenatide determina un incremento di costi rispetto a Liraglutide (+€110)	Exenatide aumenta sia l'aspettativa di vita che il QALY rispetto all'insulina glargine di +0,003 e +0,458 rispettivamente riducendo il rischio di eventi; rispetto a Liraglutide, Exenatide aumenta sia l'aspettativa di vita che il QALY di +0,004 e +0,039 riducendo il rischio di eventi cerebrovascolari e complicazioni cardiovascolari.	L'ICER for exenatide vs insulina glargine was €4,499 per QALY; l'ICER vs Liraglutide è €2,827 per QALY	Exenatide è un'opzione conveniente per i pazienti con diabete di tipo 2 scarsamente controllato rispetto all'insulina glargine a varie WTP, allo stesso modo quando si confronta exenatide con Liraglutide e considerando un WTP >=€20.000 per QALY

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

Obiettivi terapeutici

Hunt 201721	Italia Euro 2015	Liraglutide vs lixisenatide	Costo-utilità (aspettativa di vita)	Liraglutide si associa a un marginale incremento di costi (€243)	Liraglutide aumenta sia l'aspettativa di vita che il QALY (+0,11 e +0,12 rispettivamente) riducendo e/o ritardando le complicazioni legate al diabete	L' ICER per Liraglutide vs lixisenatide è €2,001 per QALY	Liraglutide ha una probabilità del 77,2% di essere costo-efficace alla soglia WTP di €30.000 per QALY
Kvapil 201722	Repubblica Ceca Corona Ceca 2016	IdegLira vs BBT	Costo-efficacia e costo utilità (50 anni)	IDegLira determina un incremento dei costi di,+107,829CZK	IDegLira riduce e/o ritarda l'insorgenza delle complicanze legate al diabete, aumentando così sia l'aspettativa di vita di +0,10 che il QALY di +0,31	L'ICER è CZK 1,043,842 per anno di vita giadagnato e l' ICUR è CZK 345,052 per QALY	IDegLira è costo-efficace rispetto al BBI alla soglia WTP comunemente accettata nella Repubblica Ceca di CZK1.100.000 CZK per QALY
Gu 201723	Cina Yen 2014	Exenatide vs Insulina glargine	Costo-utilità (40 anni)	Exenatide è stata associata a costi più bassi a causa di costi di farmaci minori e costi ridotti di eventi, - 177.706 Yen.	Exenatide determina sia un QALY più alto (+1,94) che un aumentato di anni di vita(+0,03)	Exenatide è dominante	Exenatide domina (con maggiori benefici QALY totali ottenuti ma costi totali inferiori) l'insulina glargine, offrendo un'efficace terapia di terza linea per la gestione del diabete di tipo 2.

Bibliografia essenziale

1. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2009;19:604-12.
2. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet (London, England)* 2009;373:1765-72.
3. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013:Cd008143.
4. Sardar P, Udell JA, Chatterjee S, Bansilal S, Mukherjee D, Farkouh ME. Effect of Intensive Versus Standard Blood Glucose Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in Different Regions of the World: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association* 2015;4.
5. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2015;3:356-66.
6. NICE. Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. 2015 [cited 2018 Apr 4]. p. 1–57. . 2018. at Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-1837338615493>. .)
7. https://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018_protetto2.pdf. Last accessed on April, 11st 2021.
8. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care* 2009;32:193-203.
9. Barrera FJ, Toloza FJ, Ponce OJ, et al. The validity of cost-effectiveness analyses of tight glycemic control. A systematic survey of economic evaluations of pharmacological interventions in patients with type 2 diabetes. *Endocrine* 2020.
10. <https://www.siditalia.it/ricerca/centro-studi-e-ricerche/22-ricerca/centro-studi-e-ricerche/68-arno-diabete>. Last accessed on April, 11st 2021.
11. <https://aemmedi.it/annali-amd/>. Last accessed on April, 11st 2021.
12. Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Mannucci E. Improvement of glycemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2021;In press.
13. Chevalier P, Vandebrouck T, De Keyser D, Mertens A, Lamotte M. Cost and co-morbidities associated with hypoglycemic inpatients in Belgium. *Journal of medical economics* 2016;19:44-52.
14. Dalal MR, Kazemi M, Ye F, Xie L. Hypoglycemia After Initiation of Basal Insulin in Patients with Type 2 Diabetes in the United States: Implications for Treatment Discontinuation and Healthcare Costs and Utilization. *Advances in therapy* 2017;34:2083-92.
15. Tao L, Wilson EC, Wareham NJ, et al. Cost-effectiveness of intensive multifactorial treatment compared with routine care for individuals with screen-detected Type 2 diabetes: analysis of the ADDITION-UK cluster-randomized controlled trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2015;32:907-19.
16. Díaz-Cerezo S, Romera I, Sicras-Mainar A, et al. Resource use and costs in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus and obesity in routine clinical practice in Spain. *Current medical research and opinion* 2020;36:1449-56.

17. Elgart JF, Silvestrini C, Prestes M, Gonzalez L, Rucci E, Gagliardino JJ. Drug treatment of type 2 diabetes: Its cost is significantly associated with HbA1c levels. *International journal of clinical practice* 2019;73:e13336.
18. Degli Esposti L, Saragoni S, Buda S, Sturani A, Degli Esposti E. Glycemic control and diabetes-related health care costs in type 2 diabetes; retrospective analysis based on clinical and administrative databases. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR* 2013;5:193-201.
19. Bruhn D, Martin AA, Tavares R, Hunt B, Pollock RF. Cost-utility of albiglutide versus insulin lispro, insulin glargine, and sitagliptin for the treatment of type 2 diabetes in the US. *J Med Econ* 2016; 19(7):672-83.
20. Tzanetakos C, Tentolouris N, Kourlaba G, Maniadakis N. Cost-effectiveness of dapagliflozin as add-on to metformin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in Greece. *Clin. Drug Investig* 2016. 36(8), 649–659.
21. Hunt B, Kragh N, McConnachie CC, Valentina WJ, Rossi MC, Montagnoli R. Long-term Cost-effectiveness of Two GLP-1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in the Italian Setting: Liraglutide Versus Lixisenatide. *Clin Ther* 2017; 39 (7):1347-1359.
22. Kvapil M, [Prázný M](#), Holik P, Rychna K, Hunt B. Cost-effectiveness of IDegLira versus insulin intensification regimens for the treatment of adults with type 2 diabetes in the Czech Republic. *Diabetes Ther* 2017; 8(6):1331-1347.
23. Gu S, Mu Y, Zhai S, Zeng S, Zhen X, Dong H. Cost effectiveness of dapagliflozin versus acarbose as a monotherapy in type 2 diabetes in China. *PloS ONE* 2016; 11(11), e0165629.

Terapia nutrizionale

2. TERAPIA NUTRIZIONALE

2.1. TERAPIA NUTRIZIONALE STRUTTURATA

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra terapia nutrizionale strutturata con consigli nutrizionali non strutturati in pazienti con diabete di tipo 2.

Quesito:

La terapia nutrizionale strutturata (valutazione, diagnosi, intervento, monitoraggio nutrizionale) è preferibile rispetto ad indicazioni nutrizionali generiche per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

<i>Critici:</i>	HbA1c (7) Indice di massa corporea (7)
<i>Non critici:</i>	Aderenza a breve e medio termine (6) Preferenza dei pazienti (6) Assetto lipidico (5) Ipoglicemia (3) Funzione renale (2)
<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 2
<i>Intervento</i>	Terapia nutrizionale strutturata
<i>Confronto</i>	Consigli nutrizionali non strutturati
<i>Outcome critici</i>	HbA1c, IMC
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Le raccomandazioni nutrizionali sono solitamente una parte molto importante della pratica clinica e della gestione del paziente con diabete di tipo 2. L'impiego di programmi strutturati di intervento nutrizionale potrebbe, nel lungo termine, migliorare sensibilmente l'andamento ed il controllo della malattia. Numerosi studi hanno mostrato l'effetto della terapia nutrizionale strutturata (valutazione, diagnosi, intervento, monitoraggio) sugli <i>outcome</i> di salute, inclusi l'HbA1c ed il peso corporeo ^{1,2} .	
Effetti favorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderati	Miglioramento di: HbA1c (-0.45%) IMC (-2 Kg/m ²).	
Effetti sfavorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Questo problema non è stato esplorato.	
Grado di evidenza		
<i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Bassa	Basso per entrambi gli <i>outcome</i> critici considerati	
Valore		
<i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA1c e il peso corporeo sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ³⁻⁵	
Bilancio degli effetti		
<i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Piccolo, ma significativo, miglioramento di HbA1c e IMC. Nessun effetto collaterale riportato.	
Risorse necessarie		
<i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Il miglioramento di HbA1c e IMC grazie ad interventi nutrizionali strutturati potrebbe determinare una riduzione dei costi associati alla gestione della malattia, anche se tali interventi necessitano di implementazioni strutturali e di personale con costi che potrebbero non essere coperti dai risparmi ottenuti.	Va comunque considerato che anche i semplici consigli nutrizionali (non strutturati) necessitano di tempo da parte dei professionisti sanitari, con inevitabili allungamenti dei tempi di visita, specie se il paziente ha domande sulle abitudini alimentari da modificare.

Grado di evidenza sulle risorse necessarie

Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Ci sono pochi studi di scarsa qualità sull'argomento (vedi paragrafo "farmacoeconomia").	

Costo-efficacia

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	L'intervento nutrizionale strutturato potrebbe essere costo-efficace rispetto ai semplici consigli nutrizionali in quanto necessita di limitati costi aggiuntivi per essere attuato.	

Equità

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti, eccettuate alcune situazioni particolari dove l'area abitativa del paziente è molto distante dal centro diabetologico di riferimento. Questo potrebbe generare delle disuguaglianze tra pazienti e creare un problema di equità.	

Accettabilità

L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili	

Fattibilità

L'intervento è fattibile?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Molti pazienti seguiti dalle diabetologie in Italia ricevono già programmi educazionali nutrizionali strutturati ³⁻⁵ .	Le strutture diabetologiche solitamente hanno accesso a tutte le risorse necessarie ad attuare una terapia nutrizionale strutturata (ovvero: dietisti, medici, ecc.).

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No <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 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 checked="" type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Evidenza su risorse	Molto bassa <input checked="" type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input 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 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 type="checkbox"/>	Si <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

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

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

Motivazione della raccomandazione

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

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

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

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

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

Considerazioni sull'implementazione

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

Valutazione e monitoraggio

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

Priorità di ricerca

Nessuna.

EVIDENZE A SUPPORTO

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

Figura 1 – Effetti del trattamento nutrizionale strutturato rispetto ad uno non strutturato sull'HbA1c a fine studio.

Pannello A

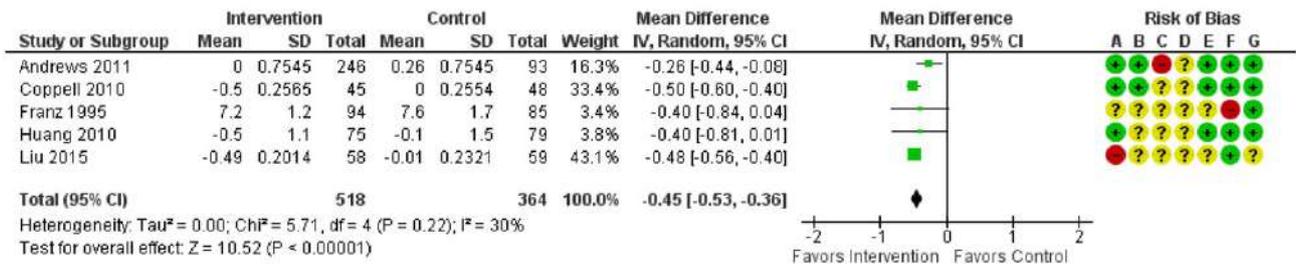
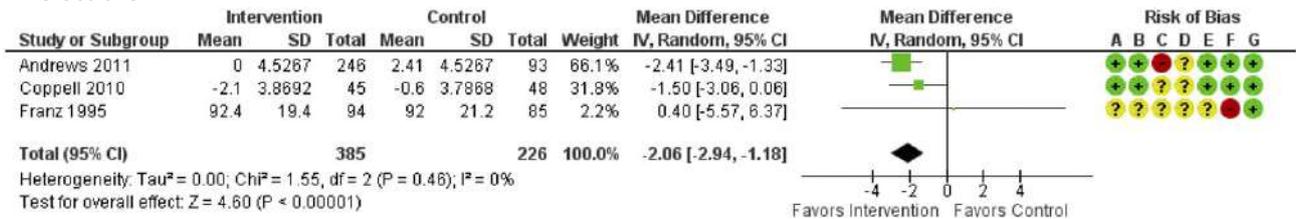


Figura 2 – Effetti del trattamento nutrizionale strutturato rispetto ad uno non strutturato sul BMI a fine studio.



Grado di evidenza (GRADE)

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

HbA1c (%)

912 (5 RCTs)	grave ^a	grave ^d	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕○○ BASSO	-0.45 [-0.53;-0.36]	-	DM 0.45% meno (da 0.53 a 0.36 meno)
-----------------	--------------------	--------------------	-------------------	-------------------	---------	---------------	------------------------	---	--

Indice di Massa Corporea (Kg/m²)

4.988 (3 RCTs)	grave ^a	grave ^d	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕○○ BASSO	-2.1 [-2.9;-1.2]	-	DM 2.1 Kg/m² meno (da 2.9 a 1.2 meno)
-------------------	--------------------	--------------------	-------------------	-------------------	---------	---------------	---------------------	---	---

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

Evidenze farmaco-economiche

La ricerca degli studi di farmaco-economia è stata effettuata considerando la stringa di ricerca presentata di seguito; la selezione degli studi è stata effettuata considerando l'orizzonte temporale dell'analisi e la popolazione target.

Stringa di ricerca:

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

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

Translations

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

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

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

nutritional therapy: "nutritional therapy"[All Fields]

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

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

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

2.2. TIPOLOGIA DI TERAPIA NUTRIZIONALE PER IL DIABETE

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra terapia nutrizionale a basso contenuto di carboidrati e una bilanciata di tipo mediterraneo.

Quesito:

La dieta con un contenuto ridotto di carboidrati è più efficace di una dieta equilibrata in macronutrienti (dieta mediterranea) per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

Critici: HbA1c (7)
Indice di massa corporea (7)

Non critici: Aderenza a breve e medio termine (6)
Preferenza dei pazienti (6)
Assetto lipidico (5)
Ipoglicemia (5)
Funzione renale (5)

Popolazione Persone con diabete di tipo 2
Intervento Dieta a ridotto contenuto di carboidrati
Confronto Dieta bilanciata (Mediterranea)
Outcome critici HbA1c, IMC
Setting Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Precedenti linee guida per il paziente con diabete mellito di tipo 2 raccomandavano terapie nutrizionali bilanciate. Negli ultimi tempi, tuttavia, vi è un rinnovato interesse per le diete a basso contenuto di carboidrati (chetogeniche, iperproteiche, paleolitiche, ecc.) per indurre una perdita di peso in soggetti affetti da obesità o sovrappeso. Alcuni sanitari hanno iniziato a raccomandare tali diete anche ai soggetti con diabete di tipo 2, basandosi sui benefici a breve termine (sul controllo glicemico e ponderale) riportati da alcuni studi ^{10,11} . Tuttavia, altri studi hanno mostrato effetti migliori a lungo termine in soggetti con diabete di tipo 2 trattati con diete di tipo mediterraneo ¹² .	
Effetti favorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessuna differenza tra gruppi sul peso corporeo. Nessun vantaggio sulla HbA1c a 12 mesi	
Effetti sfavorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccoli	HbA1c -0.2% a favore del controllo (dieta mediterranea) a 24 mesi.	Solo pochi studi hanno riportato dati sulla funzionalità renale, impedendo una valutazione di questo parametro per le diete a basso contenuto di carboidrati (diete iperproteiche).
Grado di evidenza		
<i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Bassa	Basso per entrambi gli <i>outcome</i> critici considerati	
Valore		
<i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA1c e il peso corporeo sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ^{3-5,13}	

Bilancio degli effetti

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

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

Risorse necessarie

Quale è l'ammontare dei costi previsti?

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

Grado di evidenza sulle risorse necessarie

Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?

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

Costo-efficacia

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

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

Equità

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

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

Accettabilità

L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Il consumo medio di carboidrati in Italia è considerevolmente più elevato rispetto a quello raccomandato dalle diete a basso contenuto glucidico ¹⁴ .	Il discostamento richiesto dalle diete a basso contenuto di carboidrati rispetto al tipo di alimentazione che spontaneamente viene seguito dai soggetti con diabete di tipo 2, potrebbe creare dei problemi per quanto riguarda l'accettabilità dell'intervento.

Fattibilità

L'intervento è fattibile?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Nessuna risorsa aggiuntiva richiesta.	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No <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"/>
Effetti favorevoli	Trascurabili <input checked="" type="checkbox"/>	Piccoli <input 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 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 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 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"/>
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 type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>			Nessuno studio <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 type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input checked="" 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 debole a sfavore dell'intervento, con qualità delle prove bassa.

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

Motivazione della raccomandazione

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

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

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

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

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

Considerazioni sull'implementazione

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

Valutazione e monitoraggio

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

Priorità di ricerca

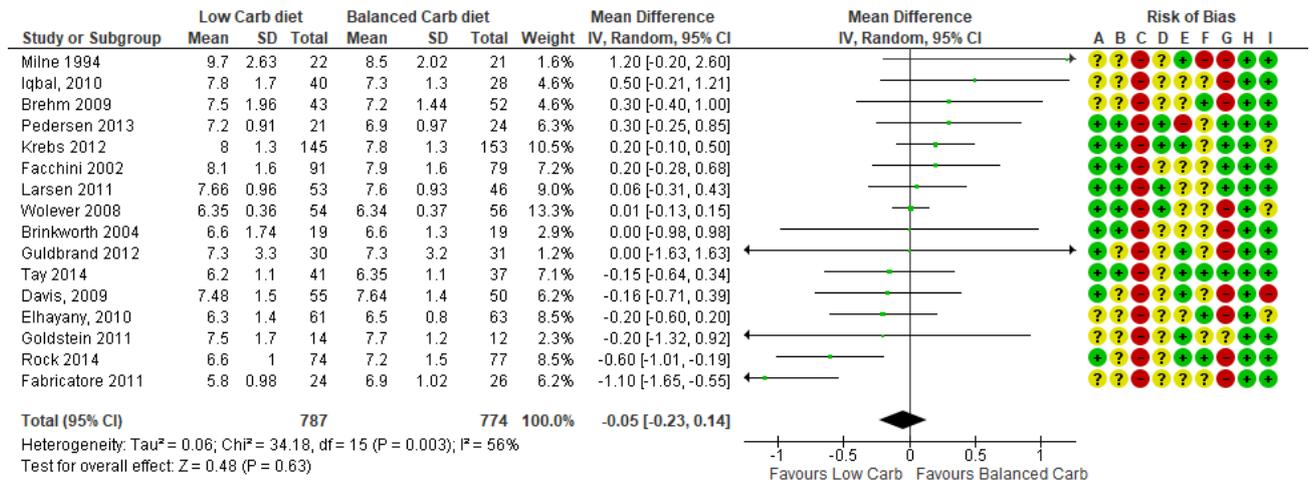
Sono necessari trial di buona qualità di confronto tra terapia nutrizionale bilanciata e a basso contenuto di carboidrati che considerino anche la funzione renale tra gli *outcome* di sicurezza per incrementare la forza di questa raccomandazione.

EVIDENZE A SUPPORTO

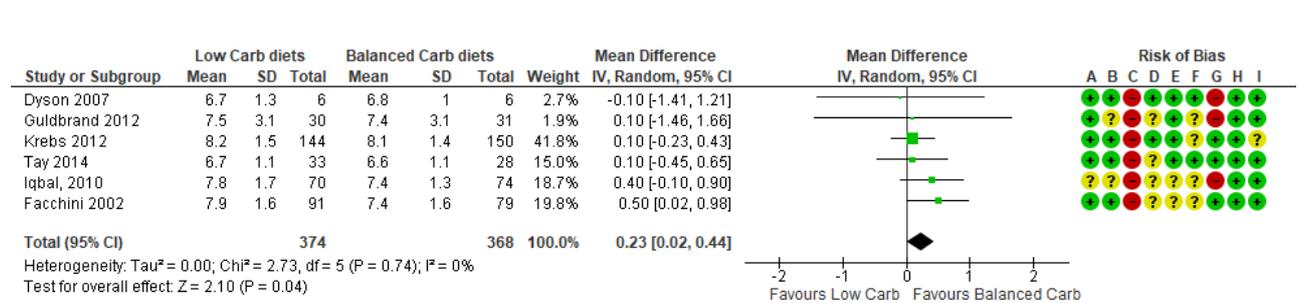
Le evidenze a supporto della presente raccomandazione derivano da una recente meta-analisi di trial clinici che è stata aggiornata, senza trovare, utilizzando la stessa stringa di ricerca, nuovi studi che modificassero i risultati¹⁵.

Figure 1 – Effetti del trattamento nutrizionale a basso contenuto di carboidrati rispetto ad una bilanciata sull'HbA1c (Pannello A: 12 mesi; Pannello B: 24 mesi).

A



B

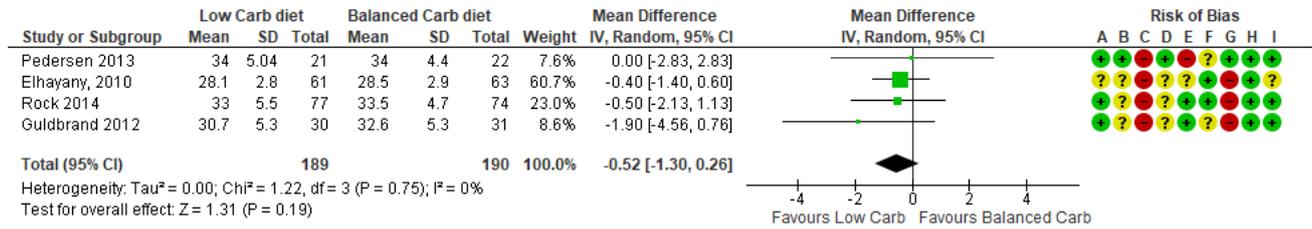


Risk of bias legend

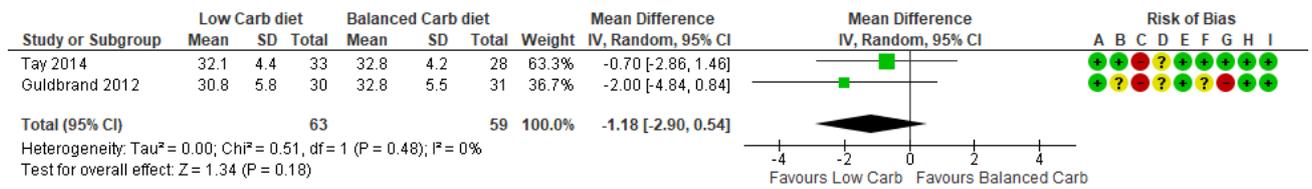
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting for weight (reporting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

Figure 2– Effetti del trattamento nutrizionale a basso contenuto di carboidrati rispetto ad una bilanciata sull'IMC (Pannello A: 12 mesi; Pannello B: 24 mesi).

A



B



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 for weight (reporting bias)
- (G) Selective reporting for renal function (reporting bias)
- (H) Selective reporting (reporting bias)
- (I) Other bias

Grado di evidenza (GRADE)

Valutazione delle evidenze							Sintesi dei risultati		
Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Effetto relativo (95% IC) vs. nutrizione bilanciata	Effetto assoluto anticipato	
								Nutrizione a basso contenuto di carboidrati	Nutrizione bilanciata
HbA1c a 12 mesi									
1561 (16 RCTs)	grave ^a	grave ^d	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕○○ BASSO	- 0.05 [-0.23;0.14]	-	DM 0.05% meno (0.14 più a 0.23 meno)
HbA1c a 24 mesi									
742 (6 RCTs)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^c	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSO	0.23 [0.02; 0.44]	-	DM 0.2 % più (0.02 più a 0.44 più)
IMC a 12 mesi									
379 (4 RCTs)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^c	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSO	- 0.52 [-1.30; 0.26]	-	DM 0.52 Kg/m ² meno (1.30 meno a 0.26 più)
IMC a 24 mesi									
122 (2 RCTs)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^c	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSO	- 1.18 [-2.90; 0.54]	-	MD 1.18 Kg/m ² meno (2.90 meno a 0.54 più)

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

Evidenze farmacoeconomiche

La ricerca degli studi di farmacoeconomia è stata effettuata considerando la stringa di ricerca presentata di seguito; la selezione degli studi è stata effettuata considerando l'orizzonte temporale dell'analisi e la popolazione target.

Stringa di ricerca:

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

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

Translations

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

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

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

diet: "diet"[All Fields]

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

Risultati: nessuno studio sull'argomento.

Bibliografia essenziale

1. da Vico L, Monami M, Biffi B, et al. Targeting educational therapy for type 2 diabetes: identification of predictors of therapeutic success. *Acta diabetologica* 2013;50:309-17.
2. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes care* 2014;37 Suppl 1:S120-43.
3. NICE. Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. 2015 [cited 2018 Apr 4]. p. 1–57. . 2018. at Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-1837338615493>. .)
4. https://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018_protetto2.pdf. Last accessed on April, 11st 2021.
5. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care* 2009;32:193-203.
6. Møller G, Andersen HK, Snorgaard O. A systematic review and meta-analysis of nutrition therapy compared with dietary advice in patients with type 2 diabetes. *The American journal of clinical nutrition* 2017;106:1394-400.
7. Scrafford CG, Bi X, Multani JK, Murphy MM, Schmier JK, Barraji LM. Health Economic Evaluation Modeling Shows Potential Health Care Cost Savings with Increased Conformance with Healthy Dietary Patterns among Adults in the United States. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2019;119:599-616.
8. Xin Y, Davies A, McCombie L, et al. Type 2 diabetes remission: economic evaluation of the DiRECT/Counterweight-Plus weight management programme within a primary care randomized controlled trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2019;36:1003-12.
9. Lanhers C, Walther G, Chapier R, et al. Long-term cost reduction of routine medications following a residential programme combining physical activity and nutrition in the treatment of type 2 diabetes: a prospective cohort study. *BMJ open* 2017;7:e013763.
10. Rothberg AE, McEwen LN, Kraftson AT, Fowler CE, Herman WH. Very-low-energy diet for type 2 diabetes: an underutilized therapy? *Journal of diabetes and its complications* 2014;28:506-10.
11. Kloecker DE, Zaccardi F, Baldry E, Davies MJ, Khunti K, Webb DR. Efficacy of low- and very-low-energy diets in people with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of interventional studies. *Diabetes, obesity & metabolism* 2019;21:1695-705.
12. Martín-Peláez S, Fito M, Castaner O. Mediterranean Diet Effects on Type 2 Diabetes Prevention, Disease Progression, and Related Mechanisms. A Review. *Nutrients* 2020;12.
13. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes care* 2021;44:S111-s24.
14. Mulè S, Falla M, Conti A, et al. Macronutrient and Major Food Group Intake in a Cohort of Southern Italian Adults. *Antioxidants (Basel, Switzerland)* 2018;7.
15. Silverii GA, Botarelli L, Dicembrini I, et al. Low-carbohydrate diets and type 2 diabetes treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta diabetologica* 2020;57:1375-82.

Esercizio fisico

3. ESERCIZIO FISICO

3.1. ESERCIZIO FISICO E DIABETE DI TIPO 2

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra esercizio fisico e nessuna specifica raccomandazione.

Quesito

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

Critici: Emoglobina glicata (8)
Indice di massa corporea (7)
Massa grassa (7)

Non critici: Aderenza al trattamento a medio/lungo termine (6)
Preferenza del paziente (6)
Ipoglicemia (6)
Assetto lipidico (6)

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 2
<i>Intervento</i>	Esercizio fisico regolare
<i>Confronto</i>	Nessuna raccomandazione all'esercizio fisico
<i>Outcome critici</i>	Emoglobina glicata (HbA1c), IMC, massa grassa
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	Le principali linee guida nazionali e internazionali raccomandano l'esercizio fisico come parte della terapia del diabete di tipo 2 ¹⁻⁴ . Diversi studi epidemiologici hanno infatti mostrato effetti favorevoli dell'esercizio fisico su vari parametri nelle persone con diabete di tipo 2, compresa la riduzione della HbA1c ⁵ .	
Effetti favorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccoli	Riduzione significativa di HbA1c (-0.3%), IMC -0.6 Kg/m ²) e massa grassa (-1.7%)	Nessuna riduzione significativa dell'IMC
Effetti sfavorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Di poco conto	Nessun rischio rilevante riscontrato nei trial clinici	Nei pazienti trattati con insulina o insulino-secretagoghi il rischio ipoglicemico va tenuto in considerazione.
Grado di evidenza		
<i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderato	Moderato per HbA1c Basso per IMC Molto basso per massa grassa	
Valore		
<i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Nessuna incertezza rilevante	HbA1c, peso corporeo e massa grassa sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ¹⁻⁴	
Bilancio degli effetti		
<i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Piccolo ma significativo miglioramento di HbA1c, IMC e massa grassa senza effetti sfavorevoli	
Risorse necessarie		
<i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive

Trascurabile	La raccomandazione all'esercizio fisico non comporta costi aggiuntivi ⁶ .	Eventuali costi per l'effettuazione dell'esercizio fisico, non essendo rimborsati, restano a carico del paziente. Peraltro, molti tipi di esercizio fisico non comportano spese neppure per il paziente.
--------------	--	--

Grado di evidenza sulle risorse necessarie

Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto basso	Pochi studi su questo argomento ^{6,7}	

Costo-efficacia

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	L'intervento appare costo-efficace ^{6,7} .	

Equità

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Non esistono evidenze disponibili	In generale, non sono attese differenze in costi o possibilità di accesso. La mancanza di strutture pubbliche dedicate potrebbe generare diseguaglianze nell'accesso in alcune aree geografiche.

Accettabilità

L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili	

Fattibilità

L'intervento è fattibile?

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

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No <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 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 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 checked="" type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input 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"/>	No 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 type="checkbox"/>	Si <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

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

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

Motivazione della raccomandazione

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

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

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

Considerazioni sull'implementazione

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

Valutazione e monitoraggio

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

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

EVIDENZE A SUPPORTO

Stringa di ricerca

Pubmed: # 5,548

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

Translations

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

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

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

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

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

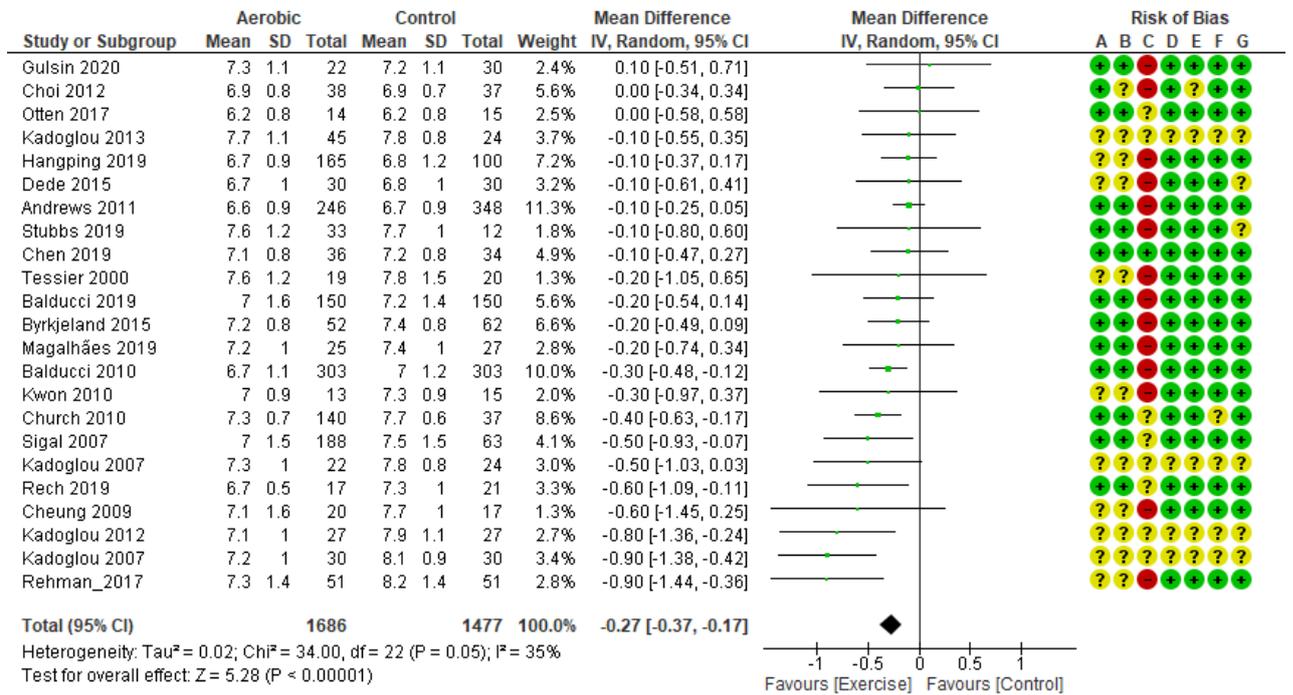
Embase: #1,507

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

Cochrane Library: #2,105

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

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



Risk of bias legend

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

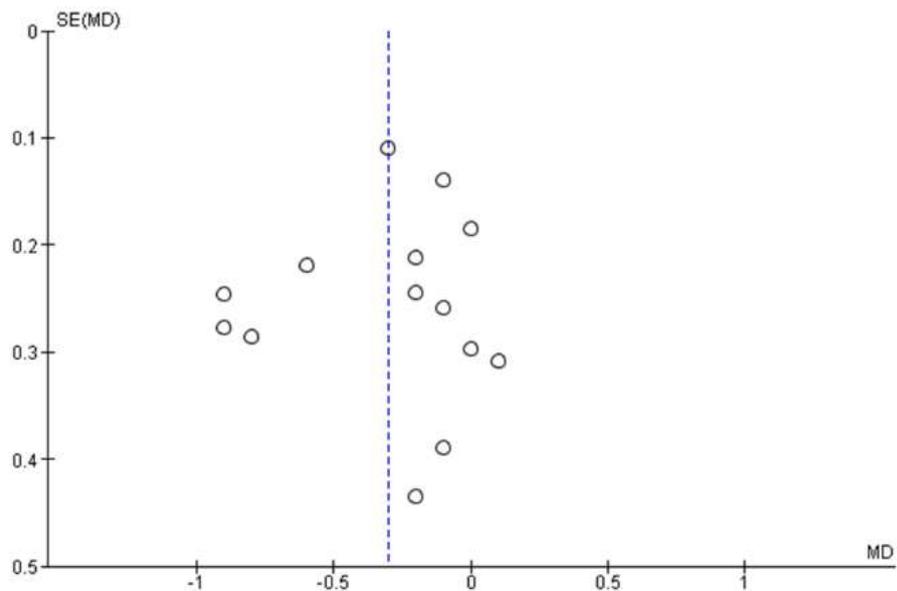
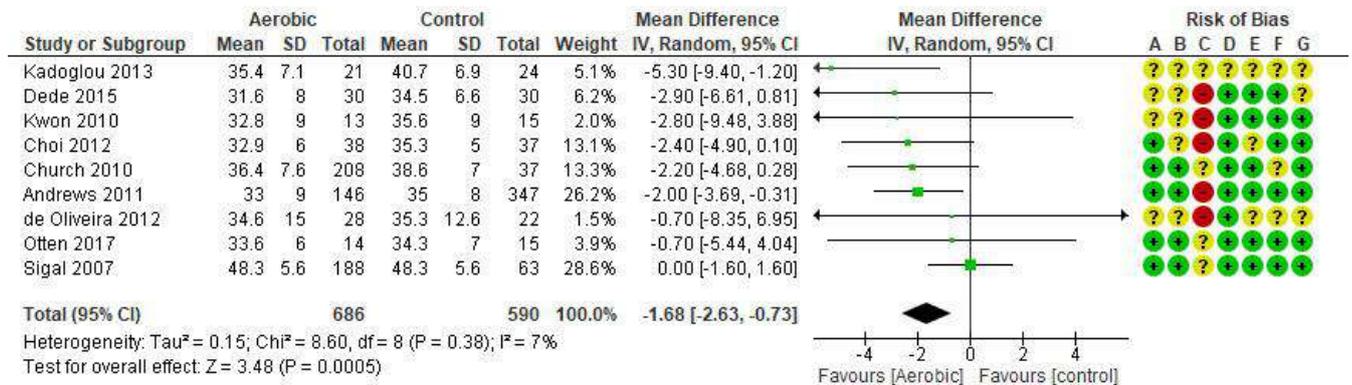


Figura 2 – Effetti dell'esercizio fisico, rispetto a nessun intervento, sulla massa grassa misurata alla fine del trial.



Risk of bias legend

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

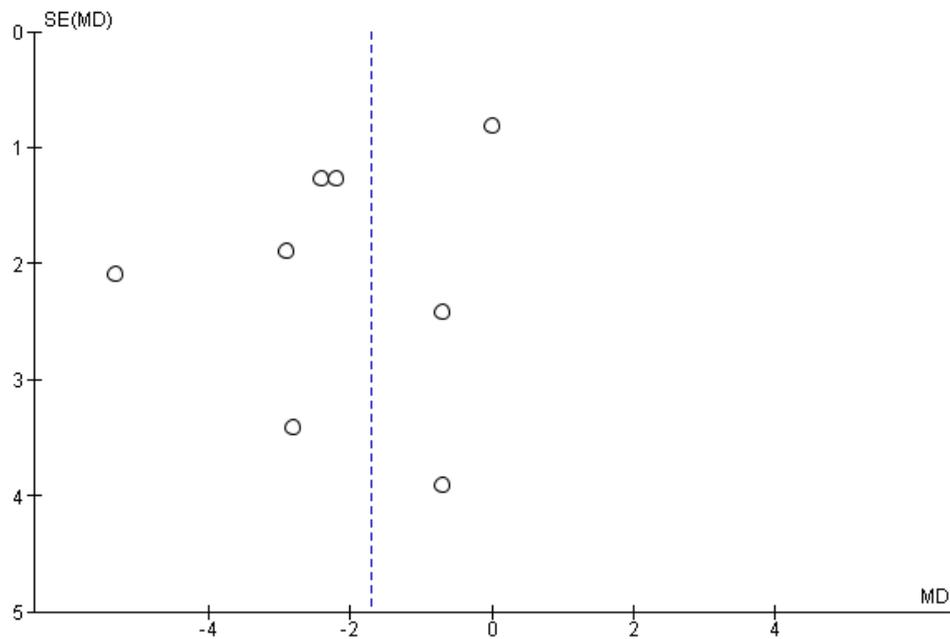
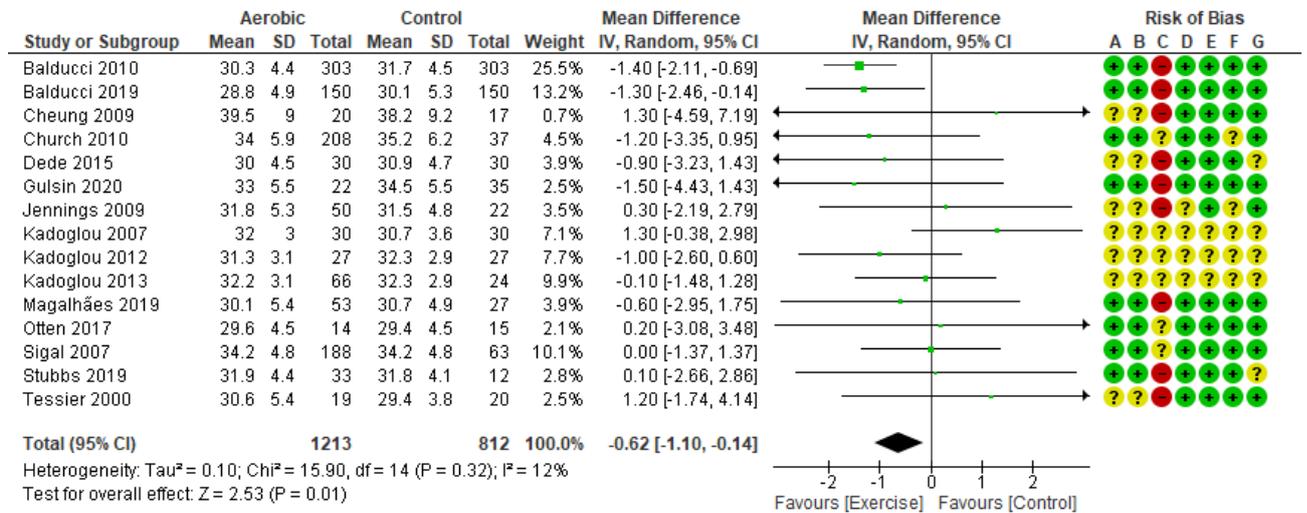
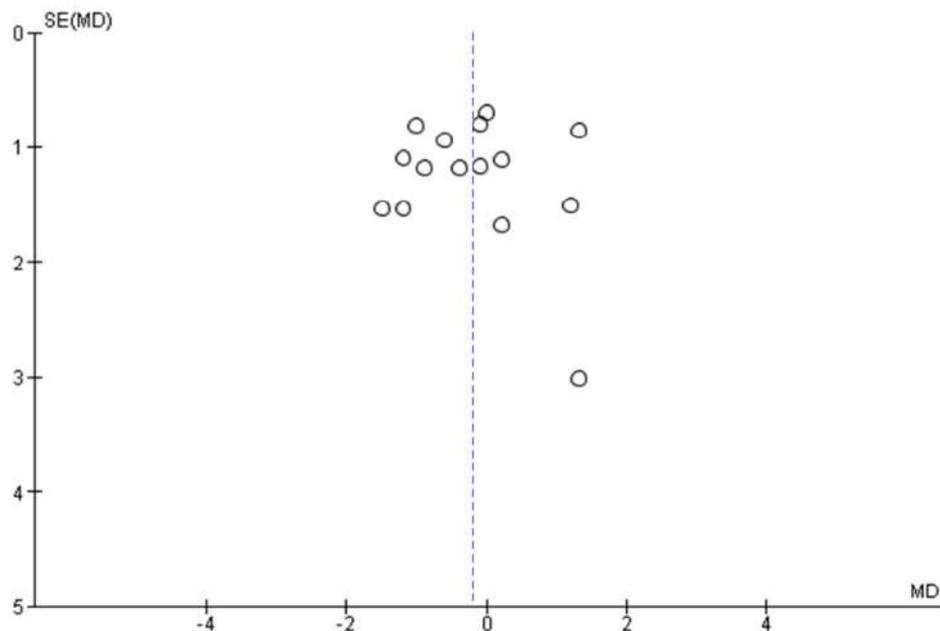


Figura 3 – Effetti dell'esercizio fisico, rispetto a nessun intervento, sull'IMC misurata alla fine del trial.



Risk of bias legend

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



Grado di evidenza (GRADE)									
Valutazione delle evidenze							Sintesi dei risultati		
Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
								Trattamento	Controllo
HbA1c (%)									
3,163 (23 RCTs)	grave ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATO	-0.27 [-0.37;-0.17]	L'HbA1c media a fine studio era: 7.3 %	DM 0.27 % meno (da 0.13 meno a 0.42 meno)
Massa grassa (%)									
1,276 (9 RCTs)	grave ^a	non importante	non importante	grave ^b	bias pubblicitario probabilmente presente ^c	⊕○○○ MOLTO BASSO	-1.68 [-2.63;-0.73]	La massa grassa media a fine studio era: 35.8%	DM 1.7 % meno (da 2.9 meno a 0.5 meno)
Indice di massa corporea (Kg/m²)									
2,025 (15 RCTs)	grave ^a	non importante	non importante	grave ^b	bias pubblicitario probabilmente presente	⊕⊕○○ BASSO	-0.62 [-1.10;-0.14]	L'IMC medio a fine studio era 31.2 Kg/m ²	DM 0.6 Kg/m² meno (da 0.9 a 0.2 meno)

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

Evidenze farmacoeconomiche

La ricerca degli studi di farmacoeconomia è stata effettuata considerando la stringa di ricerca presentata di seguito; la selezione degli studi è stata effettuata considerando l'orizzonte temporale dell'analisi e la popolazione target.

Stringa di ricerca:

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

MEDLINE

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

Translations

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

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

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

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

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

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

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

3.2. DURATA DELL'ESERCIZIO FISICO AEROBIO

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

Quesito

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

Outcome:

- Critici:* Emoglobina glicata (8)
Indice di massa corporea (7)
Massa grassa (7)
- Non critici:* Aderenza al trattamento a medio/lungo termine (6)
Preferenza del paziente (6)
Ipoglicemia (6)
Assetto lipidico (6)

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

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema

Il problema è una priorità?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Diversi studi epidemiologici hanno mostrato effetti favorevoli dell'esercizio fisico aerobico con una durata di almeno 150 minuti settimanali su vari parametri nelle persone con diabete di tipo 2, compresa la riduzione della HbA1c ^{3,10,11} . L'identificazione di una soglia minima di durata della attività fisica per ottenere un effetto terapeutico nei soggetti con diabete di tipo 2 è clinicamente rilevante.	

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Di poco conto	Nessuna differenza di HbA1c, IMC e massa grassa tra i gruppi di intervento (vedi "Evidenza a supporto")	

Effetti sfavorevoli

Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?

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

Grado di evidenza

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

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

Valore

Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Nessuna incertezza rilevante	HbA1c, peso corporeo e massa grassa sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ¹⁻⁴ .	

Bilancio degli effetti

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

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

Risorse necessarie

Quale è l'ammontare dei costi previsti?

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

Grado di evidenza sulle risorse necessarie

Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?

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

Costo-efficacia

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

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

Equità

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

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

Accettabilità

L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili	

Fattibilità

L'intervento è fattibile?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Nessuna risorsa addizionale richiesta.	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	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"/>
Effetti favorevoli	Trascurabili <input checked="" type="checkbox"/>	Piccoli <input 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 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 checked="" type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input 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 checked="" 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 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"/>

Raccomandazione debole senza esprimere preferenze, con qualità delle prove bassa.

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

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

Motivazione della raccomandazione

Non ci sono trial che confrontino programmi di esercizio fisico con differenti obiettivi minimi settimanali di durata. Le evidenze disponibili, derivanti da dati indiretti di trial clinici, che confrontavano diverse soglie settimanali di esercizio fisico aerobico con gruppi ai quali non prescritto alcun tipo di attività, non sono sufficienti per stilare una raccomandazione. La qualità delle evidenze disponibili è inoltre scadente a causa di numerosi limiti metodologici degli studi e di possibili *bias* di pubblicazione.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Nessuna

Considerazioni sull'implementazione

Nessuna.

Valutazione e monitoraggio

Non necessari.

Priorità di ricerca

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

EVIDENZE A SUPPORTO

Trial clinici randomizzati, della durata di almeno 12 settimane, di confronto tra esercizio fisico aerobico e nessuna indicazione strutturata a fare esercizio fisico in pazienti con diabete di tipo 2. I dati derivano da una meta-analisi condotta dal panel e non ancora pubblicata⁸.

Stringa di ricerca

Pubmed: # 5,548

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

Translations

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

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

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

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

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

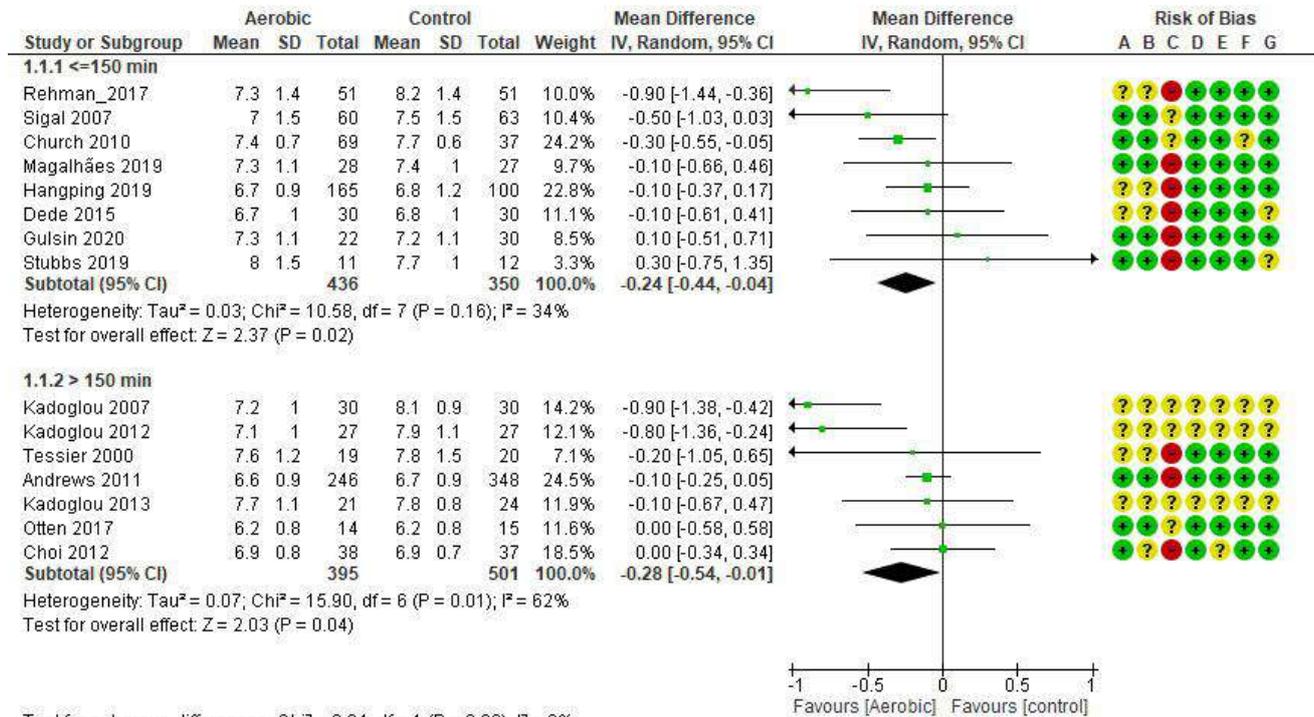
Embase: #1,507

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

Cochrane Library: #2,105

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

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



Test for subgroup differences: Chi² = 0.04, df = 1 (P = 0.83), I² = 0%

- 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

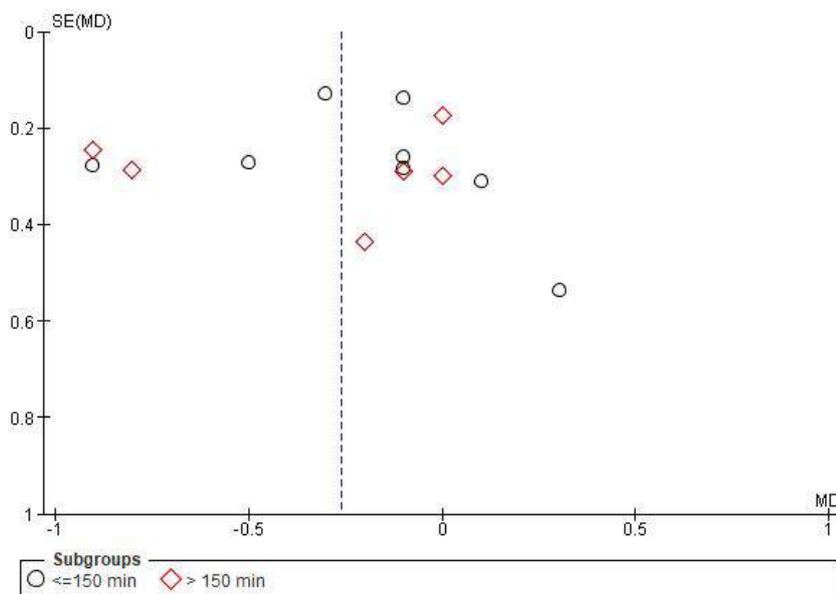


Figure 2 – Effetti dell'esercizio fisico aerobico di durata maggiore o minore di 150 minuti a settimana, rispetto a nessun intervento, sulla massa grassa (%) misurata alla fine del trial

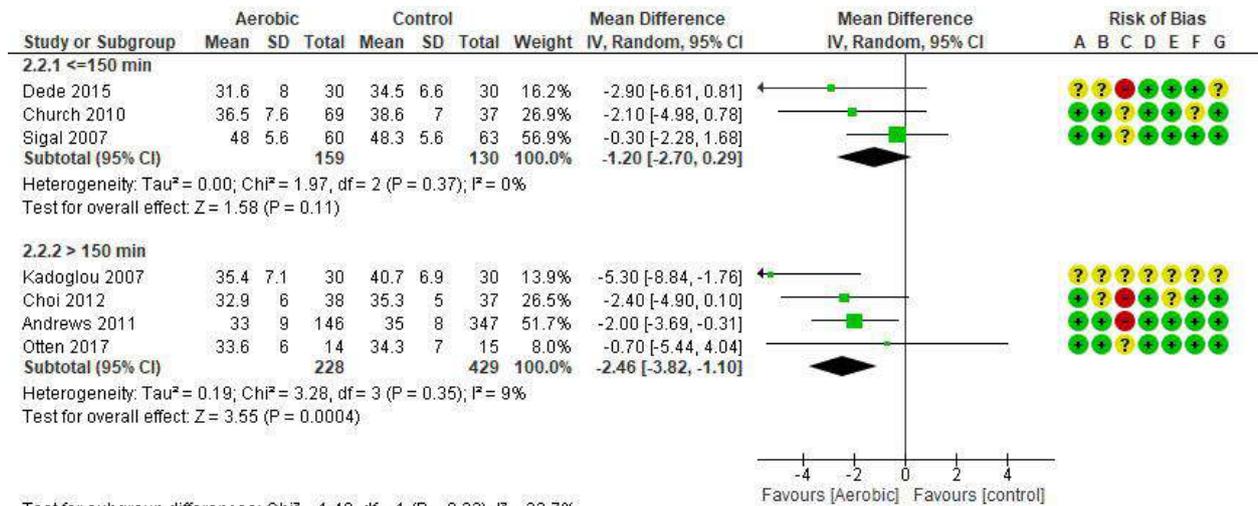
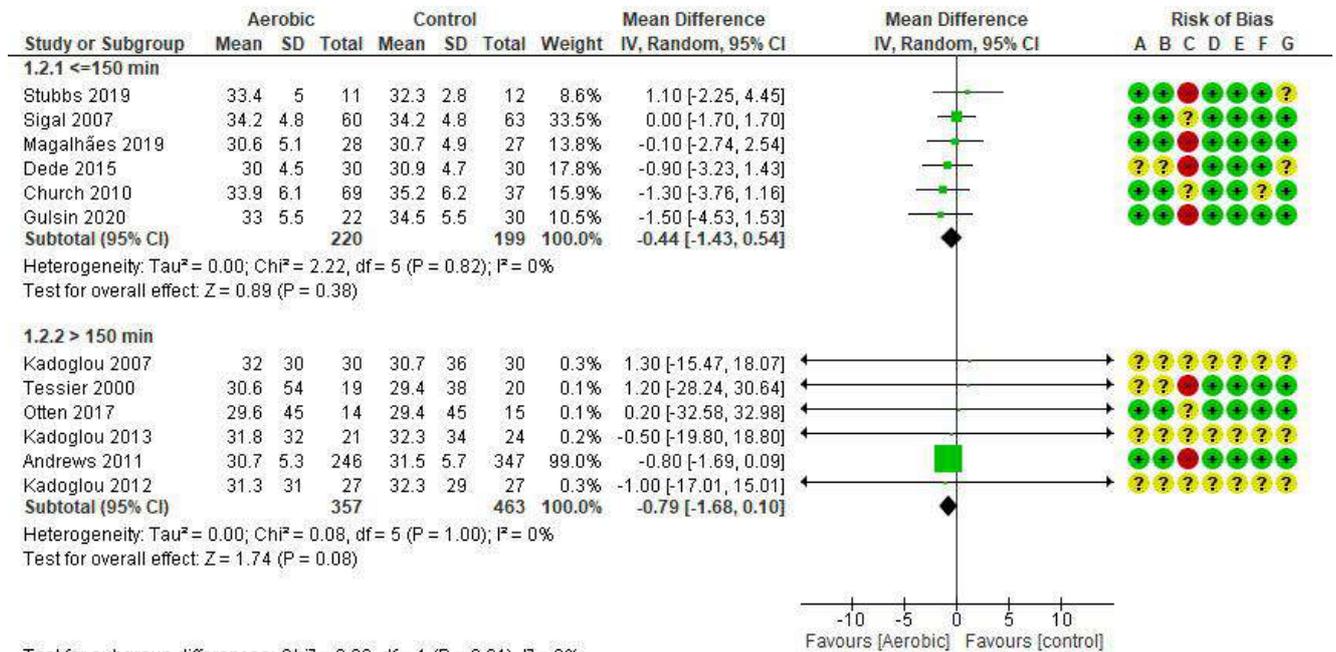
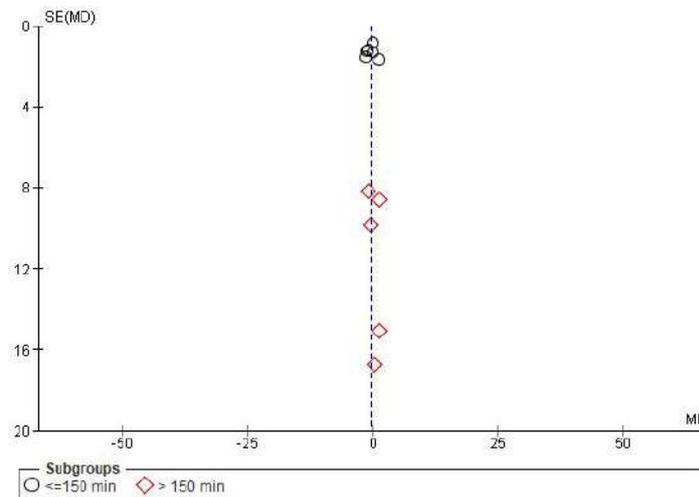


Figure 3 – Effetti dell'esercizio fisico aerobico di durata maggiore o minore di 150 minuti a settimana, rispetto a nessun intervento, sull'indice di massa corporea (Kg/m²) misurata alla fine del trial



Risk of bias legend

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



Grado di evidenza (GRADE)

Valutazione delle evidenze							Sintesi dei risultati		
Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
								Trattamento	Controllo
HbA1c (%) per gli studi di durata ≤ 150 min/ settimana									
786 (8 RCTs)	grave ^a	non importante	non importante	grave ^b	bias pubblicitario probabilmente presente ^c	⊕○○○ MOLTO BASSO	-0.24 [-0.44;-0.04]	L'HbA1c media a fine studio era: 7.7%	DM 0.24 % meno (da 0.04 meno a 0.44 meno)
HbA1c (%) per gli studi di durata > 150 min/ settimana									
896 (7 RCTs)	grave ^a	non importante	non importante	grave ^b	bias pubblicitario probabilmente presente ^c	⊕○○○ MOLTO BASSO	-0.28 [-0.54;-0.01]	L'HbA1c media a fine studio era: 7.5%	DM 0.28 % meno (da 0.01 meno a 0.54 meno)
Massa grassa (%) per gli studi di durata ≤ 150 min/ settimana									
289 (3 RCTs)	grave ^a	non importante	non importante	grave ^b	bias pubblicitario probabilmente presente ^c	⊕○○○ MOLTO BASSO	-1.20 [-2.70;0.29]	La massa grassa media a fine studio era: 40.3%	DM 1.2 % meno (da 2.7 meno a 0.3 più)

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

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

657 (4RCTs)	grave ^a	non importante	non importante	grave ^b	bias pubblicitario probabilmente presente ^c	 MOLTO BASSO	-2.46 [-3.82; -1.10]	La massa grassa media a fine studio era: 36.5%	DM 2.5 % meno (da 3.8 meno a 1.1 meno)
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	--	--	--------------------------------	--	--

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

820 (6 RCTs)	grave ^a	non importante	non importante	grave ^b	bias pubblicitario probabilmente presente ^c	 MOLTO BASSO	-0.44 [-1.43;0.54]	L'IMC medio a fine studio era: 34.0 Kg/m ²	DM 0.44 Kg/m ² meno (da 1.4 meno a 0.5 più)
-----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	--	--	------------------------------	---	---

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

657 (4RCTs)	grave ^a	non importante	non importante	grave ^b	bias pubblicitario probabilmente presente ^c	 MOLTO BASSO	-0.79 [-1.68;0.10]	La massa grassa media a fine studio era: 31.2 Kg/m ²	DM 0.8 Kg/m ² meno (da 1.7 meno a 0.10 più)
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	--	--	------------------------------	---	---

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

3.3. TIPOLOGIA DI ESERCIZIO FISICO

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra esercizio fisico combinato aerobio/resistenza ed esercizio fisico aerobio da solo.

Quesito

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

Outcome:

Critici: Emoglobina glicata (7)

Non critici: Indice di massa corporea (6)
Massa grassa (6)
Preferenza del paziente (6)
Aderenza al trattamento a medio/lungo termine (6)
Ipoglicemia (3)
Assetto lipidico (2)

<i>Popolazione</i>	Personne con diabete di tipo 2
<i>Intervento</i>	Esercizio fisico combinato aerobio e resistenza
<i>Confronto</i>	Esercizio fisico aerobio
<i>Outcome critici</i>	Emoglobina glicata (HbA1c)
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	La maggior parte delle linee guida raccomandano il solo esercizio fisico aerobio, mentre un numero minore indica l'esercizio fisico di resistenza o quello combinato (aerobio e di resistenza) come quello da preferire ^{12,13} . L'identificazione della migliore tipologia di attività fisica da raccomandare al paziente con diabete di tipo per ottenere il migliore effetto terapeutico è un quesito rilevante dal punto di vista clinico. Infatti, diverse modalità di esercizio fisico potrebbero avere effetti glico-metabolici differenti tra loro ¹ .	
Effetti favorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccolo	Riduzione di HbA1c: -0.2% a favore dell'esercizio fisico combinato (aerobio/resistenza)	
Effetti sfavorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Di poco conto	Nessun rischio rilevante riscontrato nei trial clinici	Un'analisi post-hoc dei trial inclusi nella metanalisi effettuata per la presente raccomandazione ⁸ non ha mostrato alcun aumento pressorio a fine studio nei pazienti allocati al gruppo aerobio/resistenza (pressione sistolica e diastolica vs. esercizio aerobio: -6.1[-10.0,-2.3] mmHg and -2.8[-6.3,0.63] mmHg, rispettivamente).
Grado di evidenza		
<i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto basso	Vedi il paragrafo del grado di evidenza.	
Valore		
<i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Nessuna incertezza rilevante	L'emoglobina glicata è già indicata tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ¹⁻³ .	
Bilancio degli effetti		
<i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive

Probabilmente né a favore, né a sfavore dell'intervento

Piccolo ma significativo miglioramento della HbA1c a favore dell'intervento.

Risorse necessarie

Quale è l'ammontare dei costi previsti?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabile	Simili costi tra i due tipi di intervento, con un miglioramento dei costi per QALY a favore dell'esercizio fisico combinato ⁶ .	

Grado di evidenza sulle risorse necessarie

Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?

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

Costo-efficacia

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Vedi sopra.	

Equità

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente nessun impatto	Non sono attese differenze in costi o possibilità di accesso.	L'esercizio fisico di resistenza solitamente richiede macchinari e personal trainer per essere svolto più efficacemente; questo può ridurre l'accessibilità in alcune aree e specifiche situazioni.

Accettabilità

L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholder?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili	

Fattibilità

L'intervento è fattibile?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Nessuna risorsa addizionale richiesta.	L'esercizio fisico di resistenza solitamente richiede macchinari e personal trainer per essere svolto più efficacemente; questo può ridurre l'accessibilità in alcune aree e specifiche situazioni.

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No <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"/>
Effetti favorevoli	Trascurabili <input checked="" type="checkbox"/>	Piccoli <input 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"/>	Possibilm. 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 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 checked="" type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input 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 checked="" 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 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 debole a favore dell'intervento, con qualità delle prove bassa.

Si suggerisce la prescrizione di esercizio fisico combinato (aerobio e di resistenza), rispetto al solo esercizio fisico aerobio, nella terapia del diabete di tipo 2.

Motivazione della raccomandazione

La preferenza per programmi di esercizio fisico combinato (aerobio/resistenza) è basata sull'evidenza di una maggiore riduzione dei livelli di HbA1c osservata nei trial disponibili in letteratura. Tuttavia, la minima differenza tra i due gruppi in termini di HbA1c a fine studio, l'esigua casistica arruolata e alcuni limiti metodologici degli studi inclusi limitano la forza di questa raccomandazione. Le risorse economiche necessarie sono trascurabili.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

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

Considerazioni sull'implementazione

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

Valutazione e monitoraggio

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

Priorità di ricerca

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

EVIDENZE A SUPPORTO

Trial clinici randomizzati, della durata di almeno 12 settimane, di confronto tra esercizio fisico aerobico e nessuna indicazione strutturata a fare esercizio fisico in pazienti con diabete di tipo 2. I dati derivano da una meta-analisi condotta dal panel e non ancora pubblicata⁸.

Stringa di ricerca

Pubmed: # 5,548

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

Translations

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

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

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

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

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

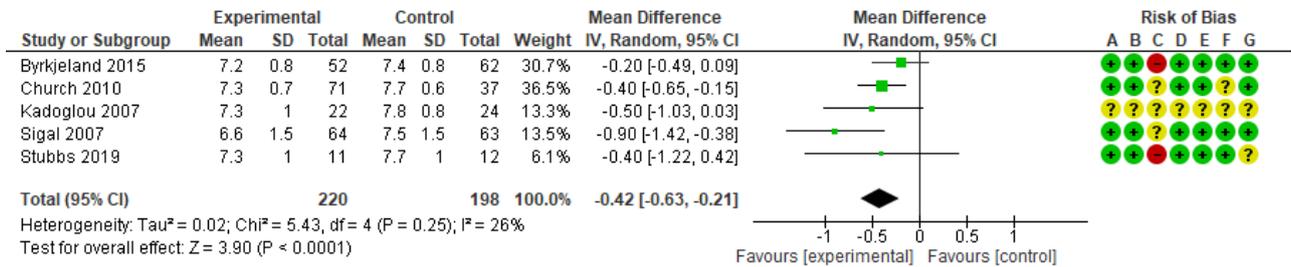
Embase: #1,507

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

Cochrane Library: #2,105

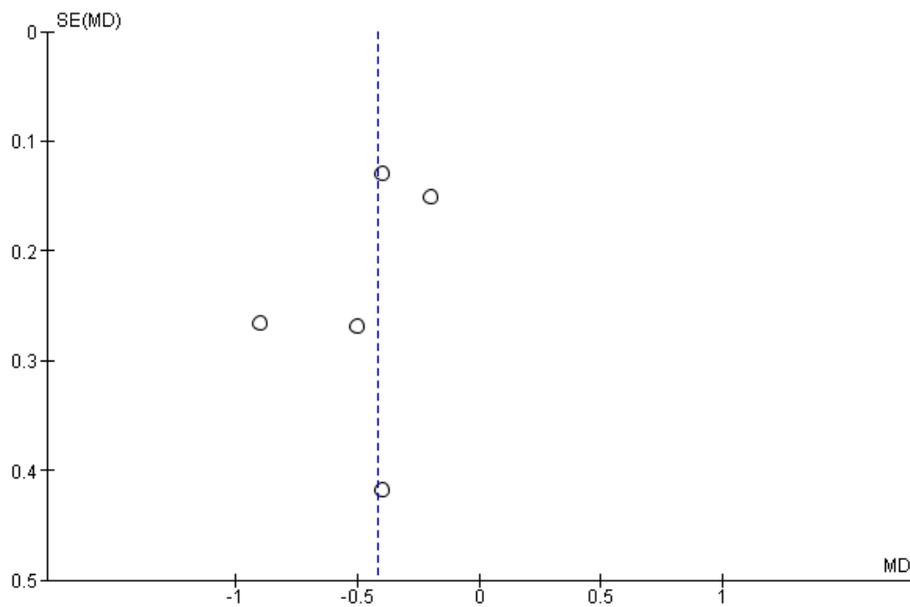
Trials matching type 2 diabetes and (exercise or aerobic or resistance or combined) in Title Abstract Keyword - in Trials (Word variations have been searched); source: ICTRP

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



Risk of bias legend

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



Grado di evidenza (GRADE)

Valutazione delle evidenze							Sintesi dei risultati		
Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
								Trattamento	Controllo
HbA1c (%)									
418 (5 RCTs)	grave ^a	non grave	non grave	grave ^b	Bias di pubblicazione probabile ^c	⊕○○○ MOLTO BASSO	-0.42 [-0.63, -0.21]	L'HbA1c media a fine studio era 7.1 %	DM 0.42 % meno (da 0.21 meno a 0.63 meno)

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

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. NICE. Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. 2015 [cited 2018 Apr 4]. p. 1–57. . 2018. at Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-1837338615493>. .)
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care* 2009;32:193-203.
3. Moghetti P, Balducci S, Guidetti L, Mazzuca P, Rossi E, Schena F. Walking for subjects with type 2 diabetes: A systematic review and joint AMD/SID/SISMES evidence-based practical guideline. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2020;30:1882-98.
4. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes care* 2021;44:S111-s24.
5. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2007;147:357-69.
6. Coyle D, Coyle K, Kenny GP, et al. Cost-effectiveness of exercise programs in type 2 diabetes. *International journal of technology assessment in health care* 2012;28:228-34.
7. Lanhers C, Walther G, Chapier R, et al. Long-term cost reduction of routine medications following a residential programme combining physical activity and nutrition in the treatment of type 2 diabetes: a prospective cohort study. *BMJ open* 2017;7:e013763.
8. Mannucci E, Bonifazi A, Monami M. Comparison between different types of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and network metanalysis of randomized CONTROLLED trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2021.
9. Gavin C, Sigal RJ, Cousins M, et al. Resistance exercise but not aerobic exercise lowers remnant-like lipoprotein particle cholesterol in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Atherosclerosis* 2010;213:552-7.
10. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes care* 2010;33:e147-67.
11. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care* 2016;39:2065-79.
12. Aguiar EJ, Morgan PJ, Collins CE, Plotnikoff RC, Callister R. Efficacy of interventions that include diet, aerobic and resistance training components for type 2 diabetes prevention: a systematic review with meta-analysis. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity* 2014;11:2.
13. Hou L, Ge L, Li Y, et al. Physical activity recommendations for patients with type 2 diabetes: a cross-sectional survey. *Acta diabetologica* 2020;57:765-77.

Terapia educativa

4 TERAPIA EDUCAZIONALE

4.1. TERAPIA EDUCAZIONALE STRUTTURATA

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

Quesito:

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

Critici: HbA1c (8)
Ipoglicemia (7)
Aderenza a breve e medio termine (7)
Qualità della vita (7)

Non critici: Indice di massa corporea (6)

Popolazione Persone con diabete di tipo 2

Intervento Terapia educativa strutturata

Confronto Consigli educazionali non strutturati

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

Setting Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Le raccomandazioni educazionali sono una parte molto importante della pratica clinica e della gestione del paziente con diabete di tipo 2. L'impiego di programmi strutturati di intervento educativo potrebbe, nel lungo termine, migliorare sensibilmente l'andamento ed il controllo della malattia. Numerosi studi hanno mostrato l'effetto della terapia educativa strutturata sugli <i>outcome</i> di salute, inclusa l'HbA1c ed il peso corporeo ¹⁻³ .	
Effetti favorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderati	Miglioramento di: HbA1c (-0.35%) Qualità della vita: miglioramento dei punteggi per questionari specifici per la malattia diabetica (nessun effetto su questionari generici). Nessun effetto sulla aderenza. Non ci sono dati sulle ipoglicemie.	Miglioramento dell'IMC: -0.51 Kg/m ² a favore dell'intervento.
Effetti sfavorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Questo problema non è stato esplorato.	
Grado di evidenza		
<i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Molto bassa per la qualità della vita Bassa per tutti gli altri <i>outcome</i> critici considerati	
Valore		
<i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA1c, il rischio ipoglicemico e la qualità della vita sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ⁴⁻⁷ . Tuttavia, è plausibile che l'importanza della terapia educativa e della	

modalità con la quale viene fornita possa variare a seconda di terapia farmacologica (farmaci iniettivi vs. farmaci orali), durata di malattia, stato cognitivo o età.

Bilancio degli effetti

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Piccolo, ma significativo, miglioramento di HbA1c e qualità della vita. Nessun effetto collaterale riportato.	

Risorse necessarie

Quale è l'ammontare dei costi previsti?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabile	Il miglioramento di HbA1c e qualità della vita grazie ad interventi educazionali strutturati potrebbero determinare una riduzione dei costi associati alla gestione della malattia, anche se tali interventi necessitano di implementazioni strutturali e di personale con costi che potrebbero essere compensati dai risparmi ottenuti.	Va considerato che anche i semplici consigli educazionali (non strutturati) necessitano di tempo da parte dei professionisti sanitari, con inevitabili allungamenti dei tempi di visita, specie se il paziente ha domande sulle abitudini alimentari da modificare.

Grado di evidenza sulle risorse necessarie

Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderata	Ci sono pochi studi non sempre di buona qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	Gli interventi presi in considerazione dai singoli studi sono eterogenei e di difficile comparazione.

Costo-efficacia

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Nonostante l'eterogeneità degli studi e degli interventi considerati, l'intervento educativo strutturato potrebbe essere costo-efficace rispetto ai semplici consigli nutrizionali in quanto necessita di limitati costi aggiuntivi per essere attuato.	

Equità

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti; eccettuate alcune situazioni particolari dove l'area abitativa del paziente è molto distante dal centro diabetologico di riferimento. Questo potrebbe generare delle disuguaglianze tra pazienti e creare un problema di equità.	

Accettabilità

L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?

Giudizio

Probabilmente sì

Evidenza

Non esistono evidenze disponibili

Considerazioni aggiuntive

Fattibilità

L'intervento è fattibile?

Giudizio

Sì

Evidenza

Molti pazienti seguiti dalle diabetologie in Italia ricevono già programmi educazionali strutturati⁴⁻⁶.

Considerazioni aggiuntive

Le strutture diabetologiche solitamente hanno accesso alle risorse necessarie ad attuare una terapia educativa strutturata (ovvero: dietisti, medici, infermieri, ecc.).

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No <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 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 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 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 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 type="checkbox"/>	Si <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

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

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

Motivazione della raccomandazione

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

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

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

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

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

Considerazioni sull'implementazione

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

Valutazione e monitoraggio

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

Priorità di ricerca

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

EVIDENZE A SUPPORTO

Le evidenze a supporto della presente raccomandazione derivano da una meta-analisi di trial clinici che è stata aggiornata, senza trovare, utilizzando la stessa stringa di ricerca, nuovi studi che modificassero i risultati⁸. Per i risultati si rimanda alla pubblicazione.

Grado di evidenza (GRADE)

Valutazione delle evidenze							Sintesi dei risultati		
Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
								Trattamento	Controllo
HbA1c (%)									
912 (5 RCTs)	grave ^a	grave ^d	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕○○ BASSO	-0.35 [-0.56;-0.14]	-	DM 0.35% meno (da 0.53 meno a 0.14 meno)
Qualità della vita (scala PAID)									
753 (5 RCTs)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^c	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSO	- 1.82 [-3.43;-0.21]	-	MD 1.82 meno (da 3.43 meno a 0.21 meno)
Aderenza all'intervento (RR)									
14,154 (81 RCTs)	grave ^a	grave ^d	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕○○ BASSO	1.11 [0.82;1.49]	-	RR 11 più (da 18 meno a 49 più)
Ipoglicemia (RR)									
912 (5 RCTs)	grave ^a	grave ^d	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕○○ BASSO	-	-	-

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

Evidenze farmacoeconomiche

La ricerca degli studi di farmacoeconomia è stata effettuata considerando la stringa di ricerca presentata di seguito; la selezione degli studi è stata effettuata considerando l'orizzonte temporale dell'analisi e la popolazione target.

Stringa di ricerca:

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

Translations

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

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

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

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

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

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
Schechte 2012 ⁹	Stati Uniti, <i>Dollari USA</i>	Intervento educativo telefonico vs <i>standard of care</i> , trial randomizzato	Costo-efficacia, 1 anno	Costo aggiuntivo US\$180.61	Intervento: HbA1C -0.36%	US\$490.6 per riduzione 1% HbA1c; US\$2617.4 per persona che raggiunge HbA1c<7%.	L'intervento è costo-efficace, con modesti aumenti dei costi
Hendrie 2014 ¹⁰	Australia, <i>Dollari AU 2011</i>	Intervento educativo vs SoC	Costo-efficacia	Costo aggiuntivo AU\$356	Giorni con iperglicemia sintomatica -1.26, Giorni con ipoglicemia sintomatica -0.60	AU\$39 per giorno di ipo/iperglicemia sintomatica evitato	L'intervento potrebbe migliorare il controllo del diabete in maniera costo-efficace
Brown 2012 ¹¹	Stati Uniti, <i>Dollari USA</i>	Programma di auto-gestione della malattia vs SoC	Costo-utilità (lifetime)	Costo annuo intervento US\$866 Costi diretti totali: SOC \$49,474 intervento \$61,234	14.36 QALYs con SoC 14.65 QALYs con intervento	ICUR \$39,563/QALY	L'intervento è costo-efficace per la riduzione delle complicanze croniche
Gillespie 2012 ¹²	Irlanda, <i>Euro</i>	Programma di auto-gestione della malattia vs SoC	Costo-utilità (lifetime)	Costo dell'intervento €246 per paziente; risparmi lifetime con l'intervento €623.4 per paziente	+ 0.09 QALY (6.76 vs 6.67)	L'intervento è superiore	L'intervento è più efficace e meno costoso della cura di routine.
Gordon 2014 ¹³	Australia, <i>Dollari AU 2011</i>	Programma educativo telefonico	Costo-utilità (5 anni)	L'intervento reduce i costi diretti di AU\$683 (AU\$ 17,152 vs £17,835)	QALY +0.004 (3.381 vs 3.377)	L'intervento è superiore	L'intervento è più efficace e meno costoso della cura di routine.
Tao 2015 ¹⁴	Regno Unito, <i>Sterline 2009/10</i>	Programma educativo vs SoC (Trial ADDITION-UK)	Costo-utilità (30 anni)	Costo a 30 anni: +£1,745	QALY +0.0465	ICUR £37 500/QALY	Il programma non è costo-efficace nei pazienti con diabete diagnosticato tramite screening.

4.2. TERAPIA EDUCAZIONALE DI GRUPPO E INDIVIDUALE

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra terapia educativa di gruppo e individuale.

Quesito:

Sono preferibili programmi di educazione terapeutica di gruppo o programmi di educazione terapeutica individuali per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

Critici: HbA1c (8)
Aderenza a breve e medio termine (7)
Qualità della vita (7)

Non critici: Indice di massa corporea (6)
Ipoglicemia (6)

Popolazione Persone con diabete di tipo 2

Intervento Terapia educativa a gruppi

Confronto Terapia educativa individuale

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

Setting Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	La terapia educativa di gruppo potrebbe essere costo-efficace rispetto a quella individuale, grazie ai minori tempi e costi necessari per effettuarla. I potenziali vantaggi potrebbero essere: a) la possibilità di fornire ai pazienti informazioni più dettagliate sulla gestione della malattia; b) minori perdite di giorni lavorativi per i pazienti che ancora lavorano; c) maggior possibilità di coinvolgimento dei <i>caregiver</i> ; d) discussioni di gruppo che possono facilitare la comprensione di un problema o un aspetto della malattia da parte di persone che hanno la stessa malattia ^{15,16} .	
Effetti favorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessuna differenza tra gruppi per HbA1c e aderenza al trattamento. Miglioramento della qualità della vita a favore del trattamento (<i>Diabetes quality of life (DQOL)</i> : -24.4[-42.9;-5.8].)	L'approccio di gruppo mostra risultati più favorevoli sulla HbA1c quando vengono arruolati pazienti più anziani, con maggior durata di malattia, con HbA1c più bassa e non insulino-trattati, soprattutto quando aumenta la durata dello studio.
Effetti sfavorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Questo problema non è stato esplorato. Nessun effetto sfavorevole atteso.	
Grado di evidenza		
<i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Basso per la HbA1c a fine studio Molto bassa per tutti gli altri 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. L'HbA1c e la qualità della vita sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ⁴⁻⁶	
Bilancio degli effetti		

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Possibile, miglioramento della qualità della vita.	Pochi trial riportano dati sulla qualità della vita ^{15,17-19} .

Risorse necessarie
Quale è l'ammontare dei costi previsti?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderato risparmio	Possibili minori costi.	Risultati variabili a seconda del tipo di intervento studiato.

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

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

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probab. a favore dell'intervento	L'intervento potrebbe essere costo-efficace.	

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

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

Accettabilità
L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente no	Nessuno studio sull'argomento.	

Fattibilità
L'intervento è fattibile?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Nessuna risorsa aggiuntiva richiesta.	

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	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"/>
Effetti favorevoli	Trascurabili <input checked="" type="checkbox"/>	Piccoli <input 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 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 checked="" type="checkbox"/>	Ampio risparmio <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Evidenza su risorse	Molto bassa <input checked="" type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input 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 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 checked="" type="checkbox"/>	Probab. si <input 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 debole a favore dell'intervento, con qualità delle prove molto bassa.

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

Motivazione della raccomandazione

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

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

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

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

Considerazioni sull'implementazione

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

Valutazione e monitoraggio

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

Priorità di ricerca

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

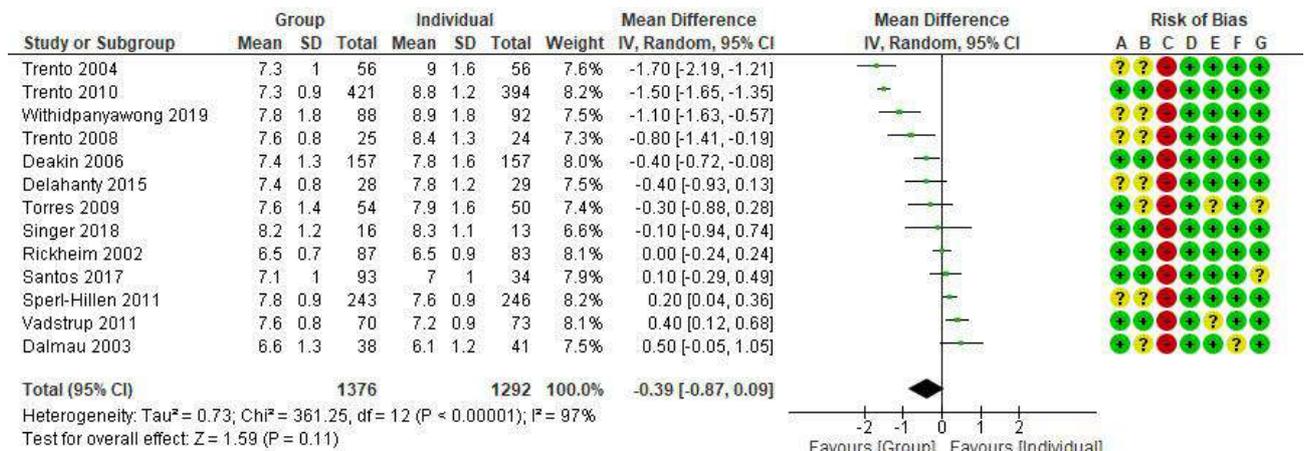
EVIDENZE A SUPPORTO

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

Stringa di ricerca:

"Patient Education as Topic"[Mesh] OR "Self Care"[Mesh] OR "Behavior Therapy"[Mesh] OR "Group Processes"[Mesh] OR "Psychotherapy, Group"[Mesh] OR "Self-Help Groups"[Mesh] OR Patient education[tiab] or Self care[tiab] OR Self-care[tiab] OR Self management[tiab] OR Self-management[tiab] OR Behavior therapy[tiab] OR Behaviour therapy[tiab] OR Group process[tiab] OR Group processes[tiab] OR Group psychotherapy[tiab] AND "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR MODY[tiab] OR NIDDM[tiab] OR T2DM[tiab] OR ((non insulin[tiab] OR noninsulin[tiab] OR "Type 2"[tiab] OR "Type II"[tiab] OR Ketosis-Resistant[tiab] OR Ketosis resistant[tiab] OR Maturity-Onset[tiab] OR Maturity onset[tiab] OR Mature-onset[tiab] OR Mature onset[tiab] OR Adult-onset[tiab] OR Adult onset[tiab] OR Slow-onset[tiab] OR Slow onset[tiab] OR Stable[tiab]) AND Diabetes) AND Group[tiab] OR Groups[tiab] NOT "Diabetes Insipidus"[Mesh] OR Diabetes Insipidus[tiab] AND randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups[Title/Abstract]

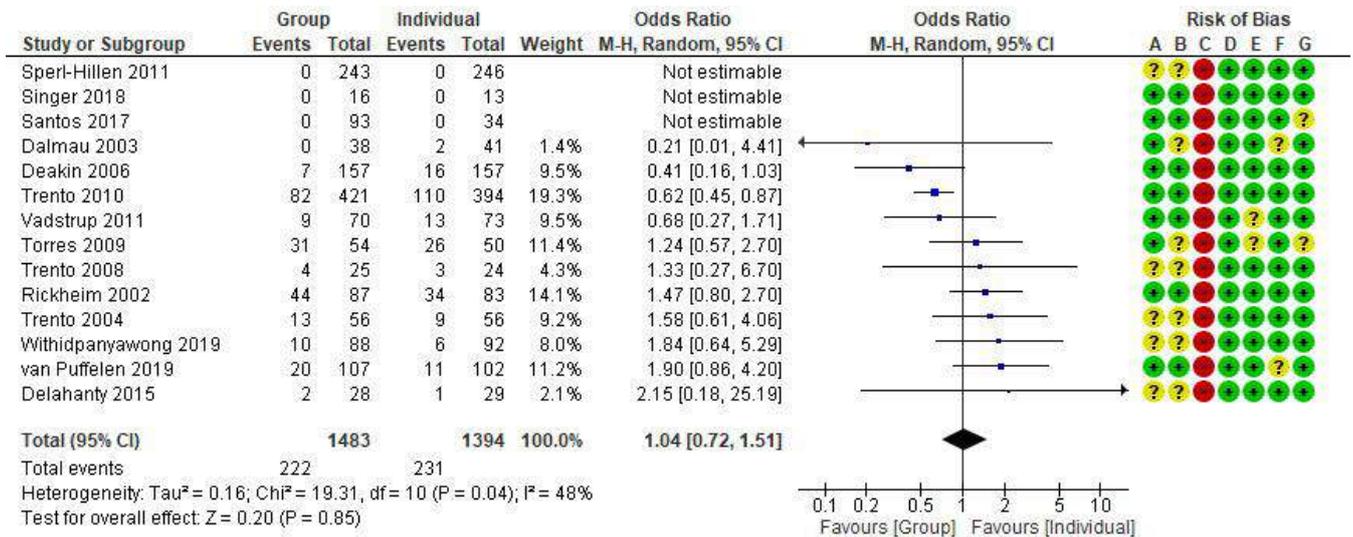
Figura 1 – Effetti della terapia educativa di gruppo rispetto ad una individuale sull'HbA1c



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 della terapia educativa di gruppo rispetto ad una individuale sull'aderenza al 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

Figure 3– Effetti della terapia educativa di gruppo rispetto ad una individuale sull'HbA1c a fine studio in trial che escludono e non escludono pazienti insulino trattati.

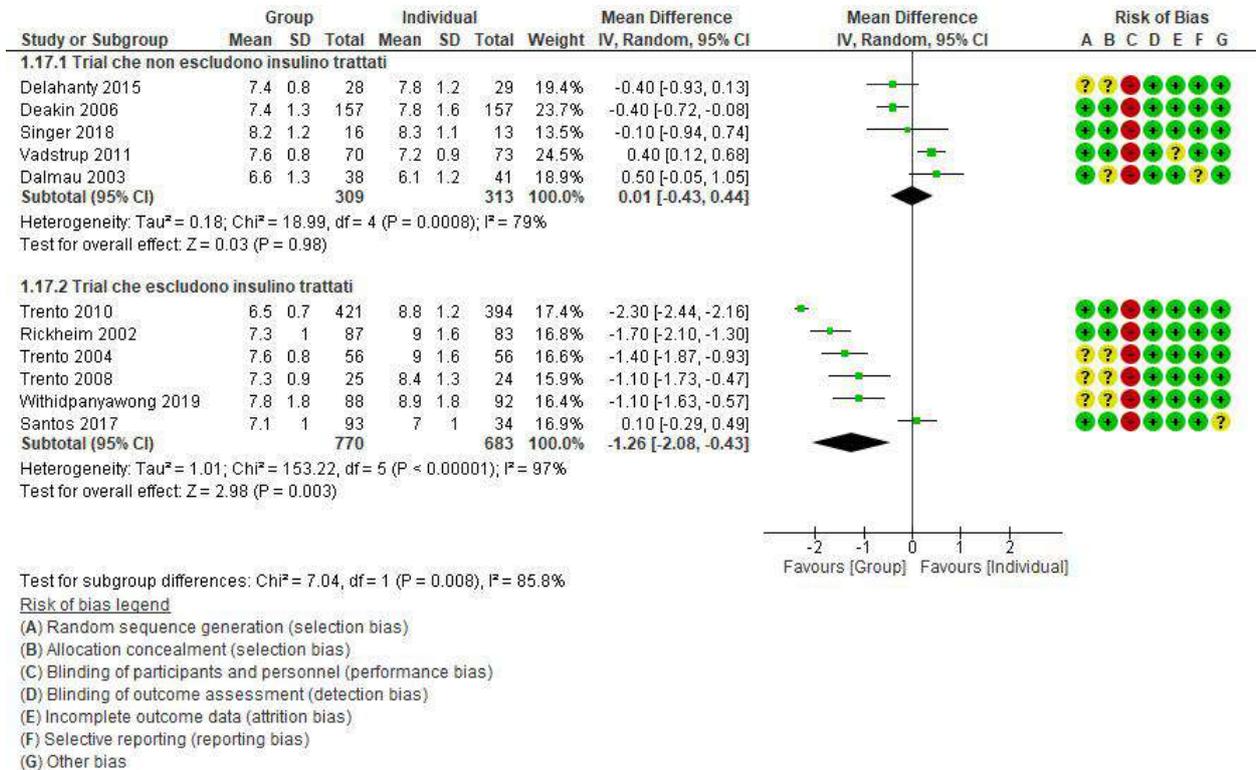
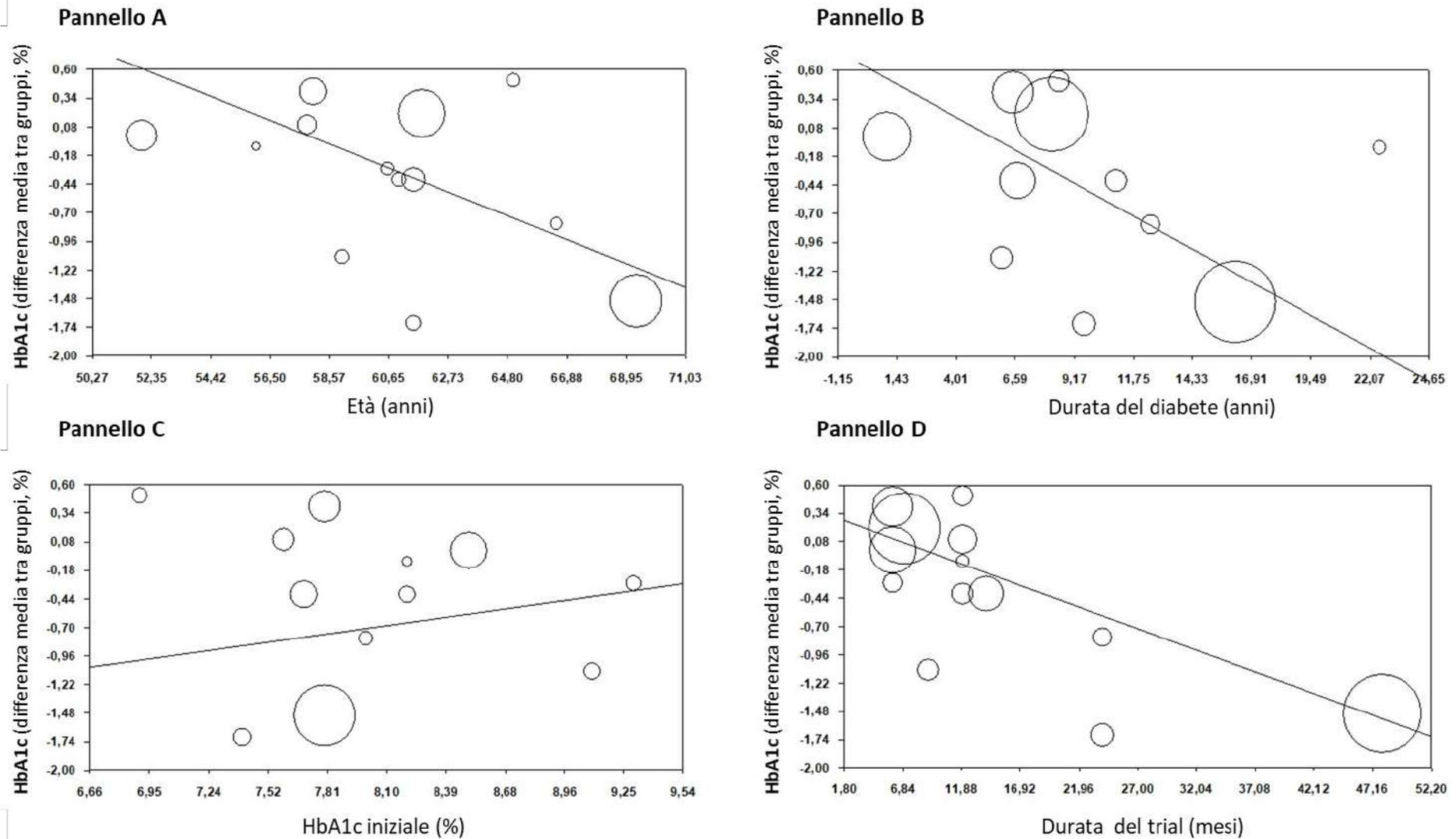


Figure 4 – Effetti della età (Pannello A), durata del diabete (Pannello B), HbA1c (Pannello C) iniziali e della durata del trial (Pannello D) sulla differenza media di HbA1c tra gruppi (valori negativi sono a favore della terapia educativa di gruppo e viceversa).



Grado di evidenza (GRADE)

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

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

Evidenze farmaco-economiche

La ricerca degli studi di farmacoeconomia è stata effettuata considerando la stringa di ricerca presentata di seguito; la selezione degli studi è stata effettuata considerando l'orizzonte temporale dell'analisi e la popolazione target.

Stringa di ricerca:

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

Translations

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

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

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

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

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

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
Gillet 2010 ²⁰	Regno Unito, <i>Sterline 2008</i>	Intervento educativo strutturato vs SoC, trial randomizzato	Costo-utilità, (lifetime)	Costo programma £203 nel trial, £76 nella vita reale. Costi diretti: controllo £15 826, intervento £15 836 (+£10)	QALY +0.0392	ICUR £5,387/QALY nel trial, £2,092/QALY nella vita reale	L'intervento è costo-efficace
Prezio 2014 ²¹	Messico , <i>Dollari USA</i>	Programma educativo vs SoC (Community Diabetes Education trial)	Costo-utilità, (20 anni)	Costo del programma US\$ 0.68 al giorno	L'intervento reduce HbA1c, incidenza di ulcere al piede e amputazioni	ICUR US\$ 355/QALY	L'intervento è costo-efficace
Mash 2015 ²²	Sud Africa, <i>Dollari USA</i>	Programma educativo di gruppo vs SoC	Costo-utilità, (lifetime)	Risparmi/costi tra -398 US\$ e +125 US\$	QALY tra +0.0044 e +0.0673	ICUR: US\$ 1,862/QALY	L'intervento, sebbene efficace soltanto sulla pressione arteriosa, risulta costo-efficace in Sud Africa
Molsted 2012 ²³	Danimarca, <i>Corone danesi</i>	Programma per l'autogestione della malattia cronica vs SoC	Analisi costo-conseguenza (12 mesi)	Costo del programma DKK3,640 Risparmi determinati dal programma a 12 mesi DKK423	HbA1c migliora da 7.3% a 6.9% e il peso si riduce da 90.9kg a 87.1kg	-	L'intervento, implementabile in assistenza primaria, migliora il controllo glicemico ed altri parametri metabolici

Bibliografia essenziale

1. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, et al. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. *Annals of internal medicine* 2005;143:427-38.
2. Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, Brown A, Pichert JW, Elasy TA. Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression. *Patient education and counseling* 2004;52:97-105.
3. Glazier RH, Bajcar J, Kennie NR, Willson K. A systematic review of interventions to improve diabetes care in socially disadvantaged populations. *Diabetes care* 2006;29:1675-88.
4. NICE. Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. 2015 [cited 2018 Apr 4]. p. 1–57. . 2018. at Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-1837338615493>. .)
5. https://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018_protetto2.pdf. Last accessed on April, 11st 2021.
6. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care* 2009;32:193-203.
7. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes care* 2021;44:S111-s24.
8. Pillay J, Armstrong MJ, Butalia S, et al. Behavioral Programs for Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Annals of internal medicine* 2015;163:848-60.
9. Schechter CB, Cohen HW, Shmukler C, Walker EA. Intervention costs and cost-effectiveness of a successful telephonic intervention to promote diabetes control. *Diabetes care* 2012;35:2156-60.
10. Hendrie D, Miller TR, Woodman RJ, Hoti K, Hughes J. Cost-effectiveness of reducing glycaemic episodes through community pharmacy management of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Prim Prev* 2014;35:439-49.
11. Brown HS, 3rd, Wilson KJ, Pagan JA, et al. Cost-effectiveness analysis of a community health worker intervention for low-income Hispanic adults with diabetes. *Prev Chronic Dis* 2012;9:E140.
12. Gillespie P, O'Shea E, Paul G, O'Dowd T, Smith SM. Cost effectiveness of peer support for type 2 diabetes. *Int J Technol Assess Health Care* 2012;28:3-11.
13. Gordon LG, Bird D, Oldenburg B, Friedman RH, Russell AW, Scuffham PA. A cost-effectiveness analysis of a telephone-linked care intervention for individuals with Type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104:103-11.
14. Tao L, Wilson EC, Wareham NJ, et al. Cost-effectiveness of intensive multifactorial treatment compared with routine care for individuals with screen-detected Type 2 diabetes: analysis of the ADDITION-UK cluster-randomized controlled trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2015;32:907-19.
15. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews* 2005:Cd003417.
16. Steinsbekk A, Rygg L, Lisulo M, Rise MB, Fretheim A. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. *BMC health services research* 2012;12:213.
17. Singer J, Levy S, Shimon I. Group versus Individual Care in Patients with Long-Standing Type 1 and Type 2 Diabetes: A One-Year Prospective Noninferiority Study in a Tertiary Diabetes Clinic. *J Diabetes Res* 2018;2018:1807246.
18. Sperl-Hillen J, Beaton S, Fernandes O, et al. Comparative effectiveness of patient education methods for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Archives of internal medicine* 2011;171:2001-10.

19. van Puffelen AL, Rijken M, Heijmans M, Nijpels G, Schellevis FG. Effectiveness of a self-management support program for type 2 diabetes patients in the first years of illness: Results from a randomized controlled trial. *PLoS One* 2019;14:e0218242.
20. Gillett M, Dallosso HM, Dixon S, et al. Delivering the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cost effectiveness analysis. *BMJ (Clinical research ed)* 2010;341:c4093.
21. Prezio EA, Pagan JA, Shuval K, Culica D. The Community Diabetes Education (CoDE) program: cost-effectiveness and health outcomes. *Am J Prev Med* 2014;47:771-9.
22. Mash R, Kroukamp R, Gaziano T, Levitt N. Cost-effectiveness of a diabetes group education program delivered by health promoters with a guiding style in underserved communities in Cape Town, South Africa. *Patient education and counseling* 2015;98:622-6.
23. Molsted S, Tribler J, Poulsen PB, Snorgaard O. The effects and costs of a group-based education programme for self-management of patients with Type 2 diabetes. A community-based study. *Health Educ Res* 2012;27:804-13.

Terapia farmacologica

5. TERAPIA FARMACOLOGICA

5.1. TERAPIE PER IL DIABETE IN ASSENZA DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI

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

Quesito:

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

Critici: Ipoglicemie severe (9)
HbA1c a lungo-medio/termine (8)
Mortalità (8)
Qualità della vita (8)
Complicanze macrovascolari (7)
Indice massa corporea (7)

Non critici: Funzione renale (6)
Albuminuria (6)
Ospedalizzazione per scompenso cardiaco (4)
Effetti gastrointestinali (4)
HbA1c a breve termine (3)
Infezioni genito-urinarie (3)
Effetti sulla chetosi (2)

Popolazione Persone con diabete di tipo 2
Intervento Farmaci antidiabetici
Confronto Farmaci antidiabetici
Outcome critici Ipoglicemie severe; HbA1c a lungo/medio termine; Mortalità;
Complicanze macrovascolari (MACE).
Setting Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
Il problema è una priorità?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	<p>Le varie linee guida propongono algoritmi differenti per il trattamento farmacologico del diabete di tipo 2; la maggior parte di queste linee guida raccomandano la metformina come farmaco di prima scelta¹⁻⁴, anche se altre preferiscono altri farmaci nella maggior parte dei pazienti⁵. Analogamente, anche le raccomandazioni sui farmaci di seconda scelta sono estremamente eterogenee¹⁻⁴.</p> <p>La scelta di un farmaco rispetto ad un altro dipende dal suo profilo di sicurezza e tollerabilità, così come dalla sua efficacia. Alcuni effetti collaterali (quali aumento di peso, ipoglicemia, effetti gastrointestinali, ecc.), che sono molto comuni con alcune classi di farmaci, potrebbero alterare la qualità di vita dei pazienti. Inoltre, alcuni farmaci hanno mostrato effetti cardio- e nefro-protettivi o effetti benefici sul peso corporeo. Tutti questi fattori dovrebbero essere considerati nella scelta, nell'ottica della personalizzazione della terapia farmacologica del diabete di tipo 2.</p>	
Effetti favorevoli		
Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabili	<p>Effetti sulla HbA1c delle diverse classi di farmaci in confronti diretti⁶ (sono menzionati solo i risultati statisticamente significativi):</p> <p><i>HbA1c a 52 settimane rispetto a metformina:</i> GLP-1 RA: -0.2% Acarbosio: +0.4%</p> <p><i>HbA1c a 104 settimane rispetto a metformina:</i> SGLT-2i: -0.2% Sulfaniluree: +0.1% Insulina: +0.4%</p> <p>Effetti delle diverse classi di farmaci su:</p> <p>MACE: Metformina: -48%⁷; GLP-1 RA: -11%⁸; SGLT-2i: -11%.</p> <p>Mortalità da tutte le cause: GLP-1 RA: -11%⁸; SGLT-2i: -14%; Sulfaniluree: +11%⁹. Sebbene l'aumento di mortalità non sia significativo in nessun trial preso singolarmente, esso risulta significativo combinando i trial in una metanalisi.</p>	<p>MACE: nessun trial con endpoint cardiovascolare per acarbosio</p> <p>Per metformina è stata effettuata un'analisi post-hoc includendo tutti i trial indipendentemente dalla presenza di MACE tra gli endpoint prespecificati, che ha confermato la riduzione di eventi cardiovascolari con metformina rispetto a placebo o altri (-43%)⁷.</p> <p>Non ci sono evidenze sulla capacità di ridurre i MACE in pazienti senza pregressi eventi cardiovascolari per GLP-1 RA e SGLT-2i; i dati su MACE e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco derivano prevalentemente da trial in prevenzione secondaria.</p>

Qualità della vita:

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

Effetti sfavorevoli

Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?

Giudizio

Variabili

Evidenza

Ipoglicemia severa rispetto a metformina:
Sulfaniluree: OR: 3.7⁹.

Considerazioni aggiuntive

Metformina: effetti gastro-intestinali; rari casi di acidosi lattica
Acarbosio: effetti gastro-intestinali.
Sulfaniluree: aumento di peso; ipoglicemie.
Pioglitazone: ritenzione di liquidi; aumento di peso; scompenso cardiaco; fratture ossee.
DPP-4i: pancreatite (sospetto); pemfigoide (rari).
GLP-1 RA: effetti gastro-intestinali; colelitiasi; pancreatiti.
SGLT-2i: infezioni genito-urinarie; cheto-acidosi (rara).
Insulina: ipoglicemia; aumento di peso (significativa rispetto a metformina⁹).

Grado di evidenza

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

Giudizio

Moderata

Evidenza

Alta per gli effetti sui MACE di pioglitazone e sulfaniluree;
Moderata per tutti gli altri *outcome* critici considerati

Considerazioni aggiuntive

Valore

Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?

Giudizio

Non rilevante

Evidenza

Nessuna evidenza di incertezza. HbA1c, peso corporeo, ipoglicemia severa, complicanze, macrovascolari e mortalità sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida¹⁻⁴.

Considerazioni aggiuntive

Bilancio degli effetti

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

Giudizio

Variabile

Evidenza

Il bilancio degli effetti è favorevole per la metformina, GLP1 RA e inibitori della SGLT2 rispetto alle altre classi di farmaci, mentre è sfavorevole per le sulfaniluree.

Considerazioni aggiuntive

Risorse necessarie

Quale è l'ammontare dei costi previsti?

Giudizio

Variabile

Evidenza

Trascurabili per metformina, pioglitazone, sulfaniluree ed acarbosio.
Elevati per GLP-1 RA e insulina.

Considerazioni aggiuntive

Alcune molecole bioequivalenti potrebbero ridurre i costi per i

Moderati per le altre classi¹⁰

farmaci più costosi, quali ad esempio insulina e GLP-1 RA.

Grado di evidenza sulle risorse necessarie

Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?

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

Costo-efficacia

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Le considerazioni di costo-efficacia variano a seconda dei farmaci impiegati.	

Equità

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probab. nessun impatto	I farmaci raccomandati come trattamento di prima e seconda linea sono già considerati tali dalle precedenti linee guida nei pazienti senza pregressi eventi cardiovascolari ¹⁻⁴ .	

Accettabilità

L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili	

Fattibilità

L'intervento è fattibile?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente Sì	La maggior parte dei pazienti in Italia è già in trattamento con metformina, mentre GLP-1 RA e SGLT-2i sono ancora poco utilizzati; le sulfaniluree seppur ancora prescritte sono negli ultimi anni significativamente in calo ^{11,12} .	

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 type="checkbox"/>		Variabili <input checked="" 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 type="checkbox"/>	Variabile <input checked="" 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 <input type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input type="checkbox"/>	Alta <input checked="" 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 type="checkbox"/>	Variabile <input checked="" type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Equità	Ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. no 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.

Si raccomanda l'uso di metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressi eventi cardiovascolari. SGLT-2i e GLP-1 RA sono raccomandati come farmaci di seconda scelta. Pioglitazone, DPP-4i, acarbiosio ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di terza scelta.

Motivazione della raccomandazione

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

La qualità delle evidenze è moderata.

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

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

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

Considerazioni sull'implementazione

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

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

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa linea guida può essere fatto mediante la consultazione di database già esistenti^{11,12}.

Priorità di ricerca

Nessuna.

5.2. TERAPIE PER IL DIABETE IN PRESENZA DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI CON O SENZA SCOMPENSO CARDIACO

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

Quesito n. 1

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

<i>Critici:</i>	Complicanze macrovascolari (9)
	Mortalità (9)
	Ospedalizzazione per scompenso cardiaco (8)
	Ipoglicemie severe (8)
	Qualità della vita (7)
	HbA1c a lungo-medio/termine (7)
<i>Non critici:</i>	Funzione renale (6)
	Indice massa corporea (5)
	Albuminuria (4)
	Effetti gastrointestinali (3)
	HbA1c a breve termine (3)
	Infezioni genito-urinarie (3)
	Effetti sulla chetosi (3)

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 2
<i>Intervento</i>	Farmaci antidiabetici
<i>Confronto</i>	Farmaci antidiabetici
<i>Outcome critici</i>	Ipoglicemie severe; HbA1c a lungo/medio termine; Mortalità; Complicanze macrovascolari (MACE); qualità della vita; ospedalizzazione per scompenso cardiaco.
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

Quesito n. 2

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

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

Non critici: Funzione renale (5)
Indice massa corporea (4)
Albuminuria (3)
Effetti gastrointestinali (3)
HbA1c a breve termine (3)
Effetti sulla chetosi (3)
Infezioni genito-urinarie (2)

Popolazione Persone con diabete di tipo 2

Intervento Farmaci antidiabetici

Confronto Farmaci antidiabetici

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

Setting Ambulatoriale

VALUTAZIONE (relativa ad entrambi i quesiti)

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	<p>Le varie linee guida propongono algoritmi differenti per il trattamento farmacologico del diabete di tipo 2 in presenza di un pregresso evento cardiovascolare¹⁻⁴. Essendo il rischio assoluto di ulteriori eventi cardiovascolari e di morte per tutte le cause in questi pazienti particolarmente elevati, la riduzione del rischio cardiovascolare con alcune classi di farmaci risulta particolarmente importante^{7,13,14}.</p> <p>Inoltre, vista la presenza di evidenze scientifiche per alcune classi di farmaci specifiche per lo scompenso cardiaco, si ritiene opportuno considerare separatamente le due tipologie di patologie cardiovascolari (MACE e scompenso cardiaco).</p>	
Effetti favorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabili	<p>Effetti sulla HbA1c delle diverse classi di farmaci in confronti diretti⁶ (sono menzionati solo i risultati statisticamente significativi):</p> <p><i>HbA1c a 52 settimane rispetto a metformina:</i> GLP-1 RA: -0.2% Acarbosio: +0.4%</p> <p><i>HbA1c a 104 settimane rispetto a metformina:</i> SGLT-2i: -0.2% Sulfaniluree: +0.1% Insulina: +0.4%</p> <p>Effetti delle diverse classi di farmaci su:</p> <p>MACE: Metformina: -48%⁷; GLP-1 RA: -11%⁸; SGLT-2i: -11%.</p> <p>Ospedalizzazione per scompenso cardiaco SGLT-2i: -30%</p> <p>Mortalità da tutte le cause: GLP-1 RA: -11%⁸; SGLT-2i: -14%; Sulfaniluree: +11%⁹.</p> <p>Qualità della vita: GLP-1 RA determina un miglioramento della vita significativo rispetto ai DPP-4i e insulina</p>	<p>MACE: nessun trial con endpoint cardiovascolare per acarbosio</p> <p>Per metformina è stata effettuata un'analisi post-hoc includendo tutti i trial indipendentemente dalla presenza di MACE tra gli endpoint prespecificati che ha confermato la riduzione di eventi cardiovascolari con metformina rispetto a placebo o altri (-43%)⁷.</p>
Effetti sfavorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabili	<p><i>Ipoglicemia severa rispetto a metformina:</i> Sulfaniluree: OR: 3.7⁹.</p>	<p>Metformina: effetti gastro-intestinali; rari casi di acidosi lattica</p> <p>Acarbosio: effetti gastro-intestinali.</p>

Sulfaniluree: aumento di peso; ipoglicemie.
Pioglitazone: ritenzione di liquidi; aumento di peso; scompenso cardiaco; fratture ossee.
DPP-4i: pancreatite (sospetto); pemfigoide (rari).
GLP-1 RA: effetti gastro-intestinali; colelitiasi; pancreatiti.
SGLT-2i: infezioni genito-urinarie; cheto-acidosi (rara).
Insulina: ipoglicemia; aumento di peso.

Grado di evidenza

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderata	Alta per gli effetti sui MACE di pioglitazone e sulfaniluree; Moderata per tutti gli altri <i>outcome</i> critici considerati	

Valore

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. HbA1c, peso corporeo, ipoglicemia severa, complicanze, macrovascolari e mortalità sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ¹⁻³	

Bilancio degli effetti

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Il bilancio degli effetti è favorevole per la metformina, GLP1 RA e inibitori della SGLT2 rispetto alle altre classi di farmaci, mentre è sfavorevole per le sulfaniluree.	

Risorse necessarie

Quale è l'ammontare dei costi previsti?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Trascurabili per metformina, pioglitazone, sulfaniluree ed acarbosio. Elevati per GLP-1 RA e insulina. Moderati per le altre classi ¹⁰	Alcune molecole bioequivalenti potrebbero ridurre i costi per i farmaci più costosi, quali ad esempio insulina e GLP-1 RA.

Grado di evidenza sulle risorse necessarie

Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?

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

Costo-efficacia

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Le considerazioni di costo-efficacia variano a seconda dei farmaci impiegati e, nonostante l'ampia disponibilità di studi che hanno valutato coppie o un numero limitato di approcci, mancano	

tuttavia network meta-analisi sulle implicazioni economiche che permetterebbero di avere informazioni comparative sull'ampia disponibilità di alternative ad oggi presenti sul mercato.

Equità

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

Giudizio

Probab. nessun impatto

Evidenza

I farmaci raccomandati come trattamento di prima e seconda linea sono già considerati tali dalle precedenti linee guida nei pazienti senza pregressi eventi cardiovascolari¹⁻⁴.

Considerazioni aggiuntive

Accettabilità

L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?

Giudizio

Probabilmente sì

Evidenza

Non esistono evidenze disponibili

Considerazioni aggiuntive

Fattibilità

L'intervento è fattibile?

Giudizio

Probabilmente sì

Evidenza

La maggior parte dei pazienti in Italia è già in trattamento con metformina, mentre GLP-1 RA e SGLT-2i sono ancora poco utilizzati; le sulfaniluree seppur ancora prescritte sono negli ultimi anni significativamente in calo^{11,12}.

Considerazioni aggiuntive

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 type="checkbox"/>		Variabili <input checked="" 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 type="checkbox"/>	Variabile <input checked="" 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 <input type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input type="checkbox"/>	Alta <input checked="" 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 type="checkbox"/>	Variabile <input checked="" type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Equità	Ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. ridotta <input type="checkbox"/>	Probab. no 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"/>

5.2.1 GRADO DI RACCOMANDAZIONE PER PAZIENTI CON PREGRESSO EVENTO CARDIOVASCOLARE, SENZA SCOMPENSO CARDIACO

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

Si raccomanda l'uso di metformina, inibitori di SGLT-2 e GLP-1 RA come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 con pregressi eventi cardiovascolari e senza scompenso cardiaco. Pioglitazone, DPP-4i, acarbiosio ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di seconda scelta.

Motivazione della raccomandazione

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

La qualità delle evidenze è moderata.

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

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

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

Considerazioni sull'implementazione

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

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa linea guida può essere fatto mediante la consultazione di database già esistenti^{11,12}.

Priorità di ricerca

Nessuna.

5.2.2. GRADO DI RACCOMANDAZIONE PER PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO

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

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

Motivazione della raccomandazione

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

La qualità delle evidenze è moderata.

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

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

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

Considerazioni sull'implementazione

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

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

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa linea guida può essere fatto mediante la consultazione di database già esistenti^{11,12}.

Priorità di ricerca

Nessuna.

5.3. EVIDENZE A SUPPORTO

I dati su efficacia in termini di HbA1c a medio e lungo termine e peso corporeo per tutte le classi di farmaci antidiabetici⁹ e quelli sulla sicurezza cardiovascolare (MACE e ospedalizzazione per scompenso cardiaco) e mortalità da tutte le cause per antagonisti recettoriali GLP-1⁸, SGLT-2i¹⁵, metformina⁷ e sulfaniluree⁹ derivano da alcune recenti metanalisi già pubblicate alle quale si rimanda per informazioni più dettagliate. Per i metodi con la quale è stata effettuata la ricerca delle evidenze per le altre classi di farmaci non menzionate si rimanda alla Appendice.

5.3.1. Evidenze su HbA1c a medio/lungo termine

Stringa di ricerca

Pubmed: # 4.236

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

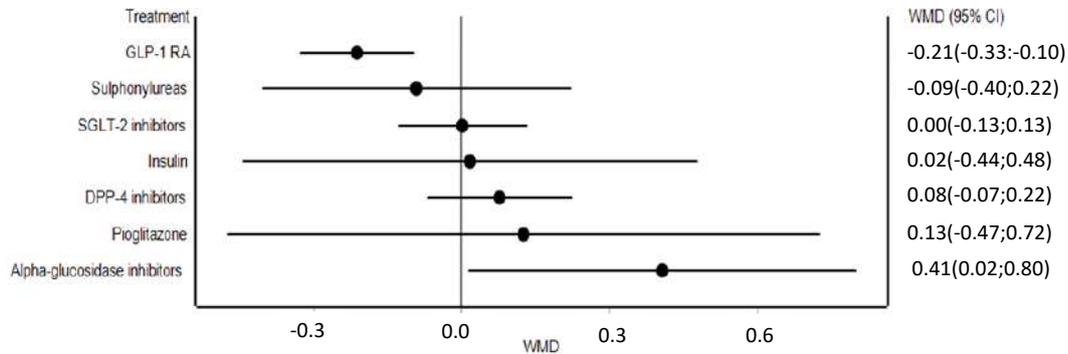
Embase: #2.247

(detemir OR degludec OR glargine OR lispro OR glulisine OR aspart OR pioglitazone OR acarbose OR miglitol OR miglitol OR glibenclamide OR glyburide OR gliclazide OR glimepiride OR glipizide OR chlorpropamide OR repaglinide OR nateglinide OR exenatide OR Liraglutideglutide OR lixisenatide OR albiglutide OR Dulaglutideglutide OR Canagliflozingliflozin OR Empagliflozingliflozin OR Dapagliflozingliflozin OR ertugliflozin OR Sitagliptingliptin OR Vildagliptingliptin OR Saxagliptingliptin OR alogliptin OR Linagliptingliptin) AND [randomized controlled trial]/lim AND [humans]/lim AND [english]/lim AND [embase]/lim AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) Cochrane Library: #3.154

detemir or degludec or glargine or lispro or glulisine or aspart or pioglitazone or acarbose or miglitol or glibenclamide or gliclazide or glimepiride or glipizide or chlorpropamide or repaglinide or nateglinide or exenatide or Liraglutideglutide or lixisenatide or Dulaglutideglutide or Canagliflozingliflozin or Empagliflozingliflozin or Dapagliflozingliflozin or ertugliflozin or Sitagliptingliptin or Vildagliptingliptin or omarigliptin or Saxagliptingliptin or alogliptin or Linagliptingliptin in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched). Trials on EMBASE and CT.gov and Pubmed were excluded.

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

Pannello A



Pannello B

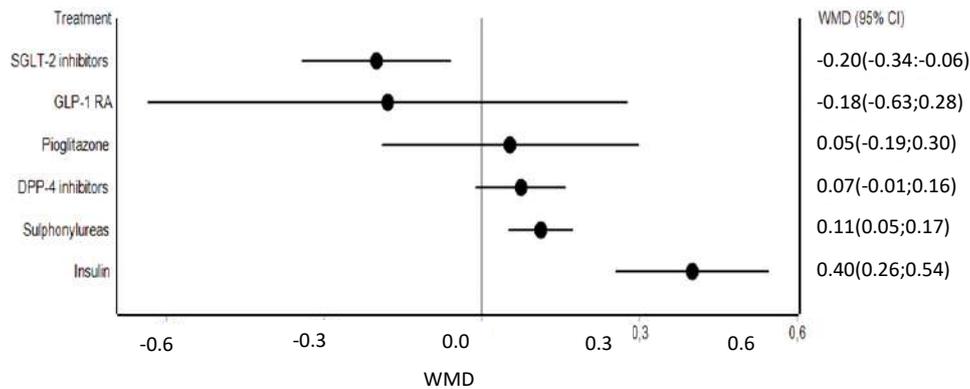
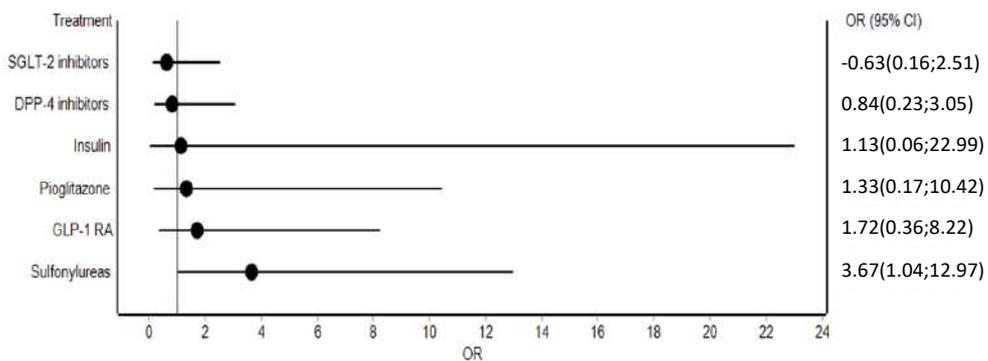


Figura 2 – Effetti del trattamento con farmaci antidiabetici sul rischio di ipoglicemia severa rispetto alla metformina (metanalisi network).



5.3.2. Evidenze su MACE, mortalità e ospedalizzazione per scompenso cardiaco

Per quanto riguarda il rischio di MACE sono stati considerati solo trial clinici nei quali i MACE erano riportati come obiettivi pre-specificati ed aggiudicati.

Per la mortalità da tutte le cause e l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco (qualora non altrimenti pre-specificato, riportato come evento avverso grave) sono stati considerati tutti gli studi, indipendentemente dalla presenza di obiettivi cardiovascolari tra gli endpoint primari o secondari.

5.3.2.1 Metformina

I dati derivano da una metanalisi già pubblicata alla quale si rimanda per informazioni più dettagliate⁷.

Stringa di ricerca

MEDLINE

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

SCOPUS

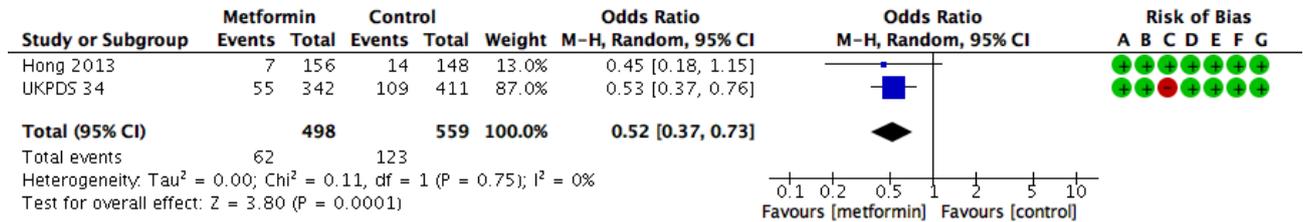
TITLE-ABS-KEY(metformin)AND(LIMIT-TO(DOCTYPE,"ar"))AND(LIMIT-TO(SUBJAREA"MEDI")ORLIMIT-TO(SUBJAREA,"PHAR"))AND(LIMIT-TO(EXACTKEYWORD,"Human")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Controlled Study"))

EMBASE

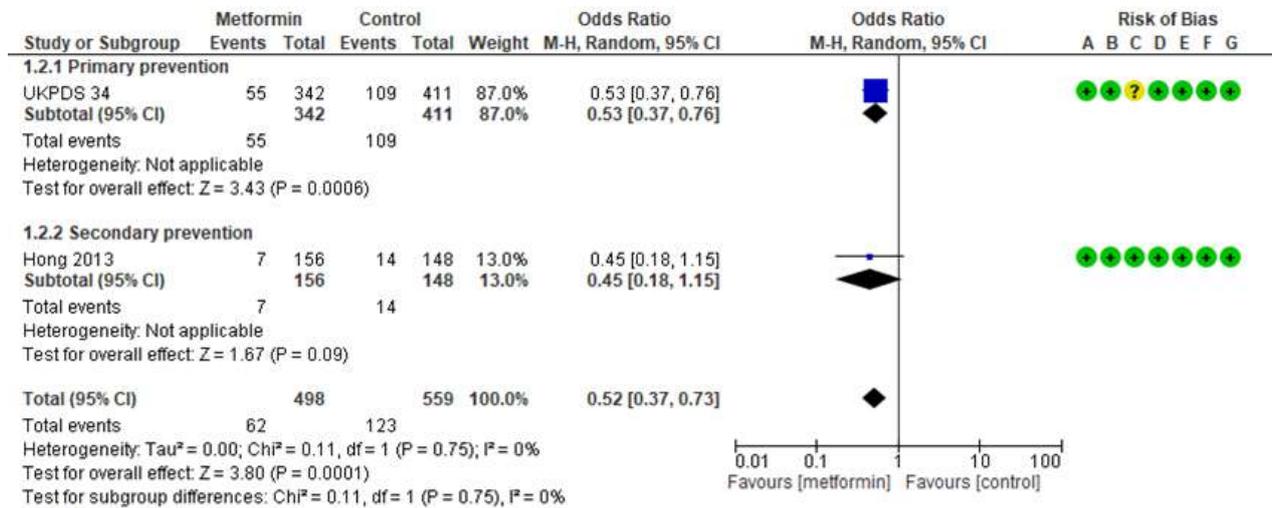
metformin AND diabetes AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('diabetes mellitus'/dm OR 'non insulin dependent diabetes mellitus'/dm) AND 'randomized controlled trial'/de

Figura 1 – Effetti del trattamento con metformina rispetto a placebo/nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di MACE (Pannello A: forest plot; pannello B: analisi suddividendo i trial tra prevenzione primaria e secondaria; pannello C: funnel plot).

Pannello A



Pannello B



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

Pannello C

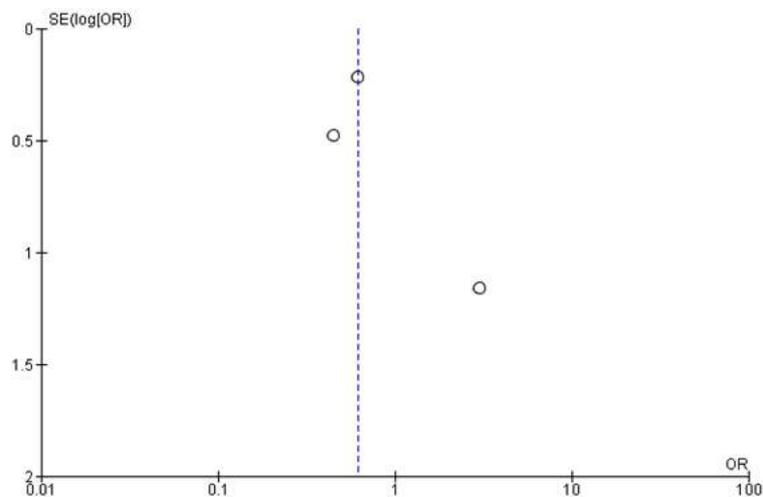
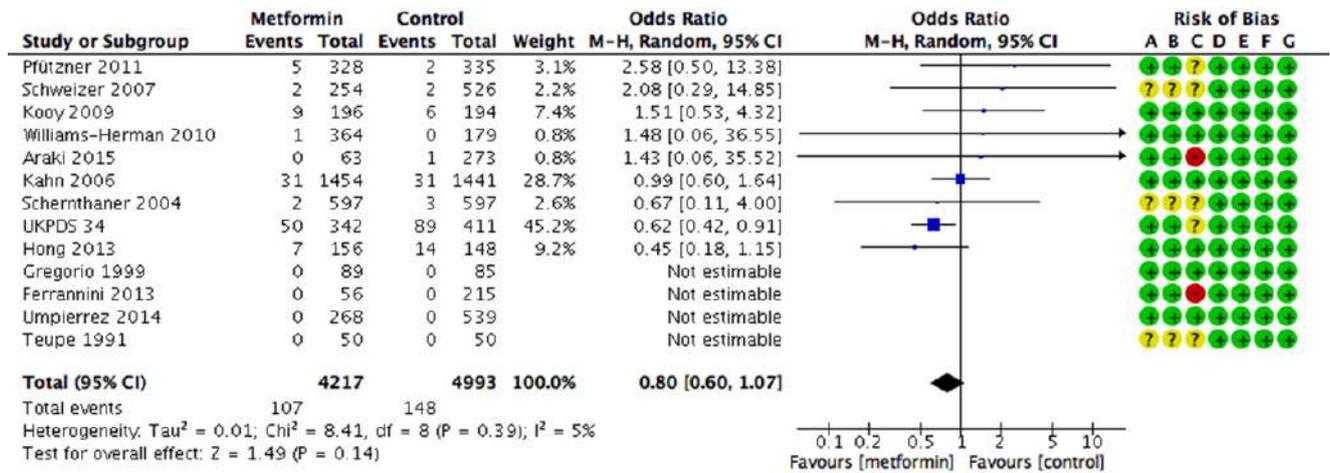


Figura 2 – Effetti del trattamento con metformina rispetto a placebo/nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di morte da tutte le cause



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

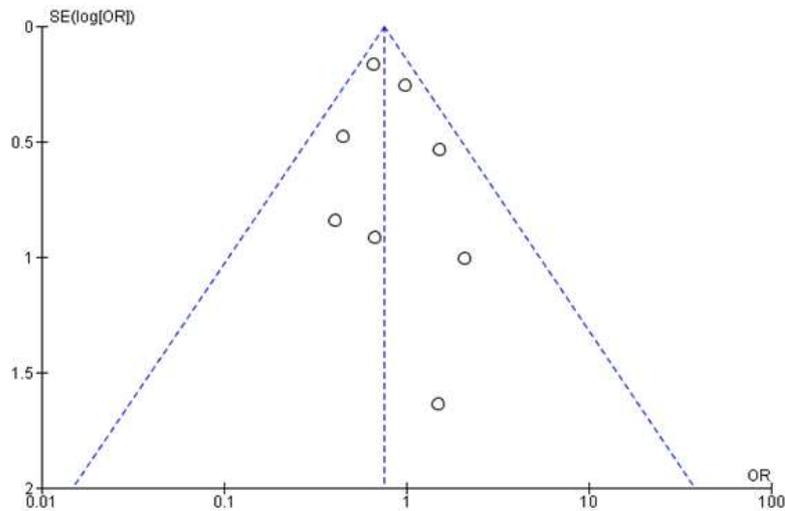
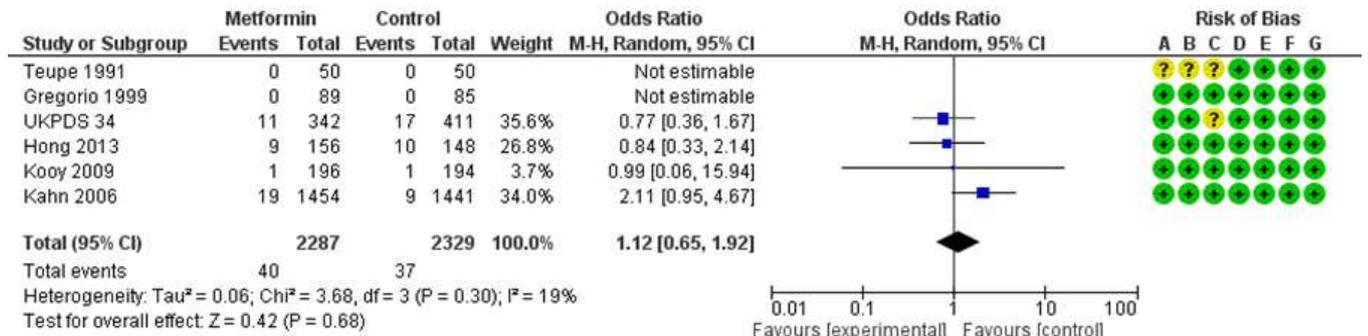
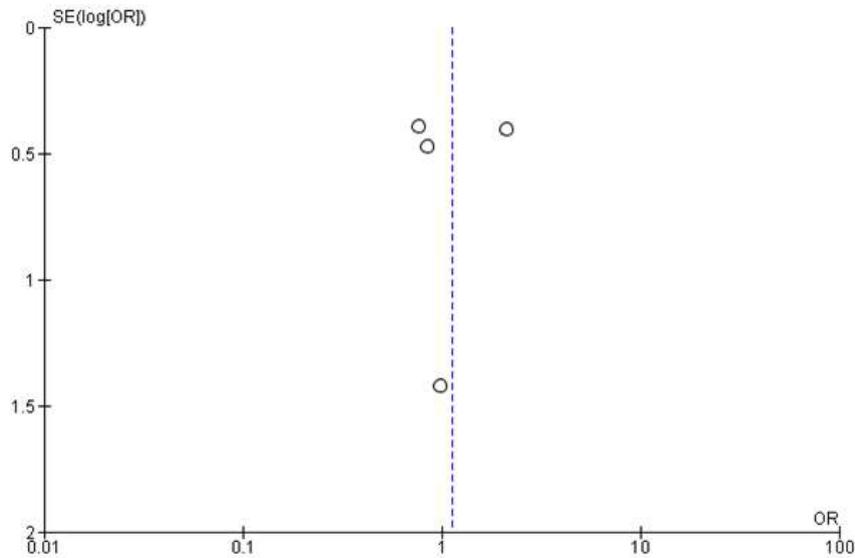


Figura 3 – Effetti del trattamento con metformina rispetto a placebo/nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco



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



5.3.2.2. Pioglitazone

Stringa di ricerca

MEDLINE

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

SCOPUS

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

EMBASE

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

Figura 1 – Effetti del trattamento con pioglitazone rispetto a placebo/nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di MACE

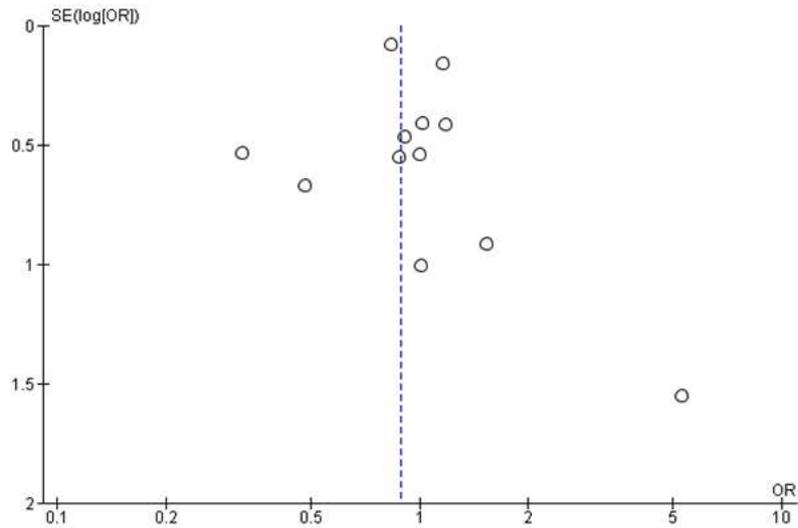
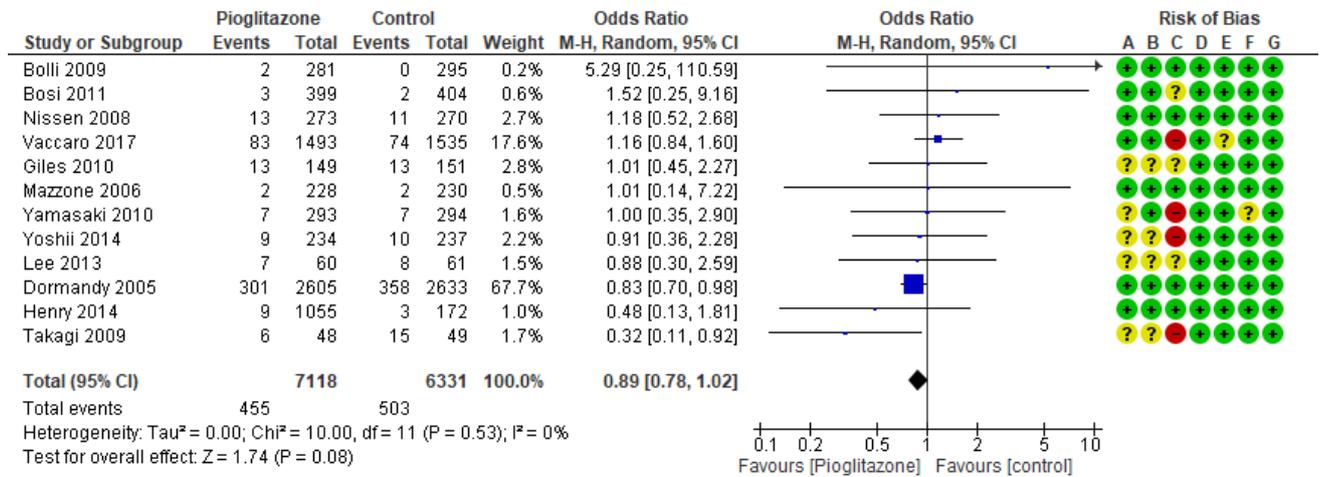
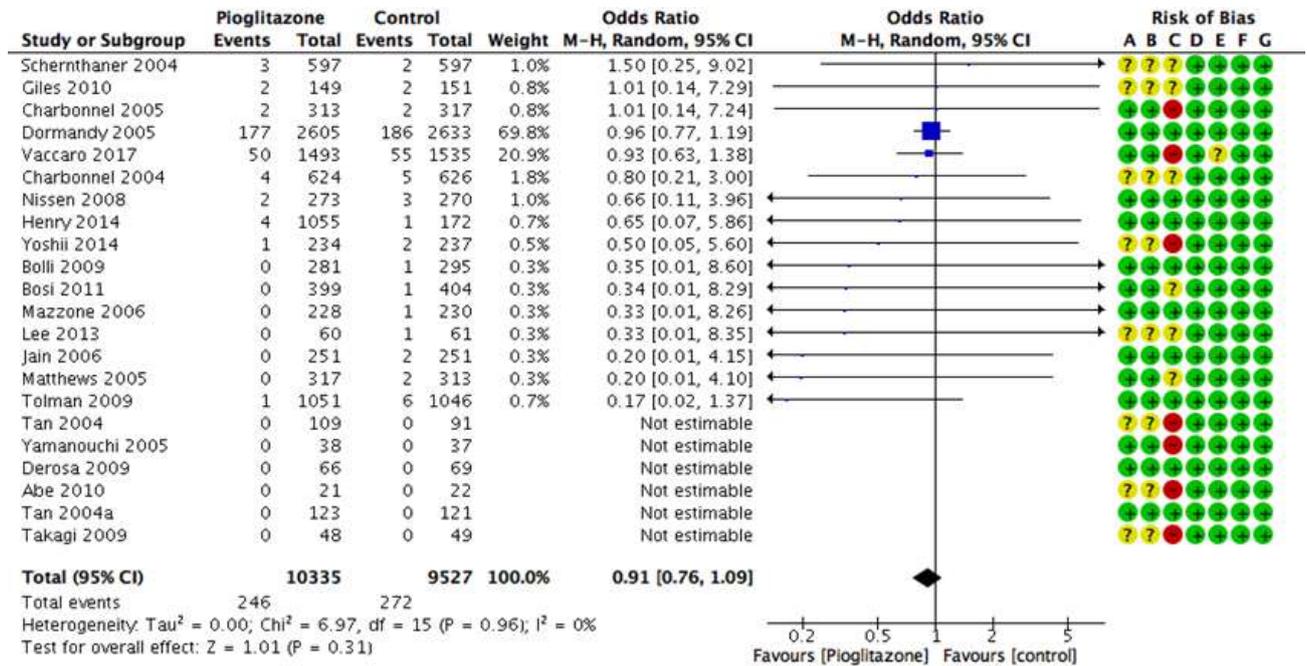


Figura 2 – Effetti del trattamento con pioglitazone rispetto a placebo/nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di morte da tutte le cause



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

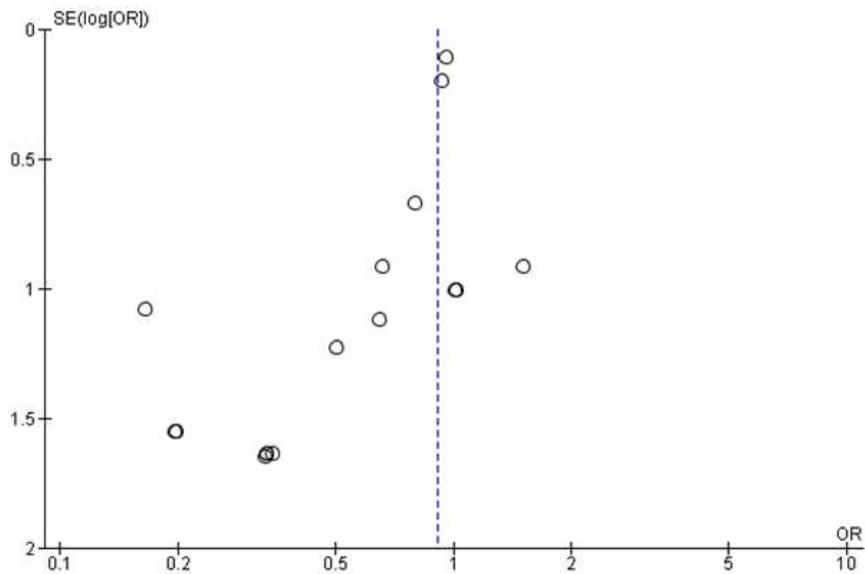
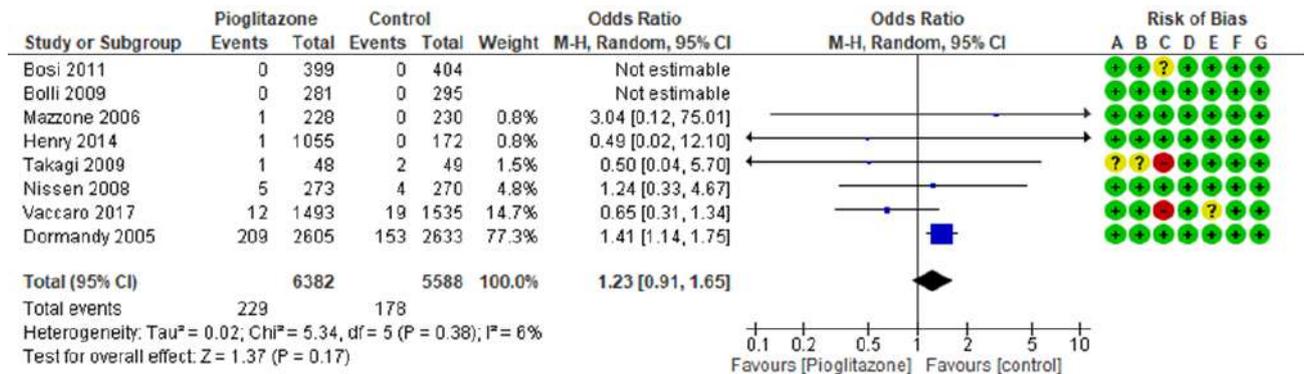
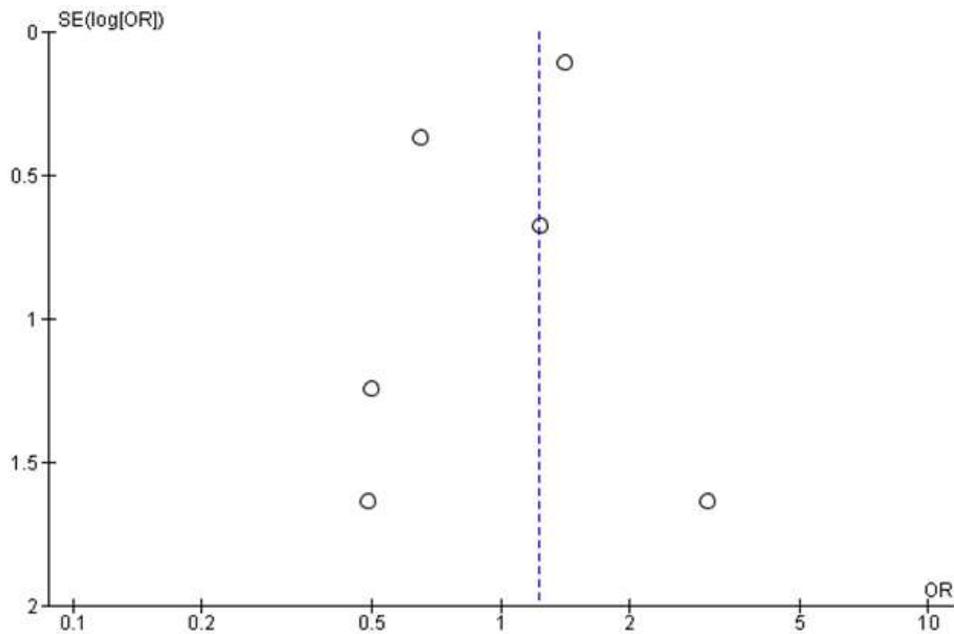


Figura 3 – Effetti del trattamento con pioglitazone rispetto a placebo/nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco



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



5.3.2.3. Secretagoghi dell'insulina

I dati derivano da una metanalisi già pubblicata alla quale si rimanda per informazioni più dettagliate⁹.

Stringa di ricerca

MEDLINE

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

SCOPUS

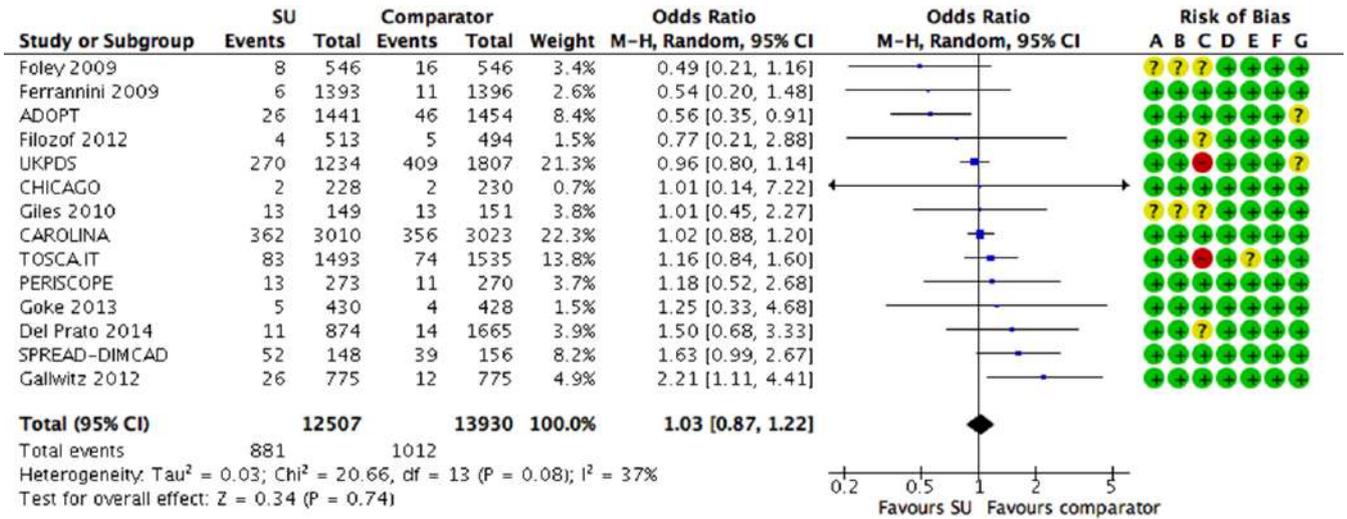
TITLE-ABS-KEY (glibenclamide OR gliclazide OR glimepiride OR glipizide OR chlorpropamide OR repaglinide OR nateglinide) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI")) AND (LIMIT-TO (SRCTYPE , "j")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Article") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Human")) AND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

EMBASE

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

Figura 1 – Effetti del trattamento con secretagoghi dell'insulina rispetto a placebo/nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di MACE

Pannello A



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

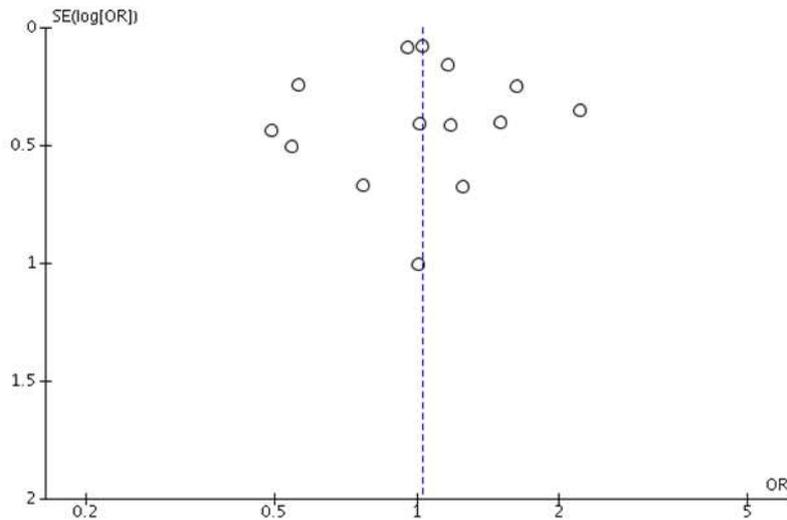
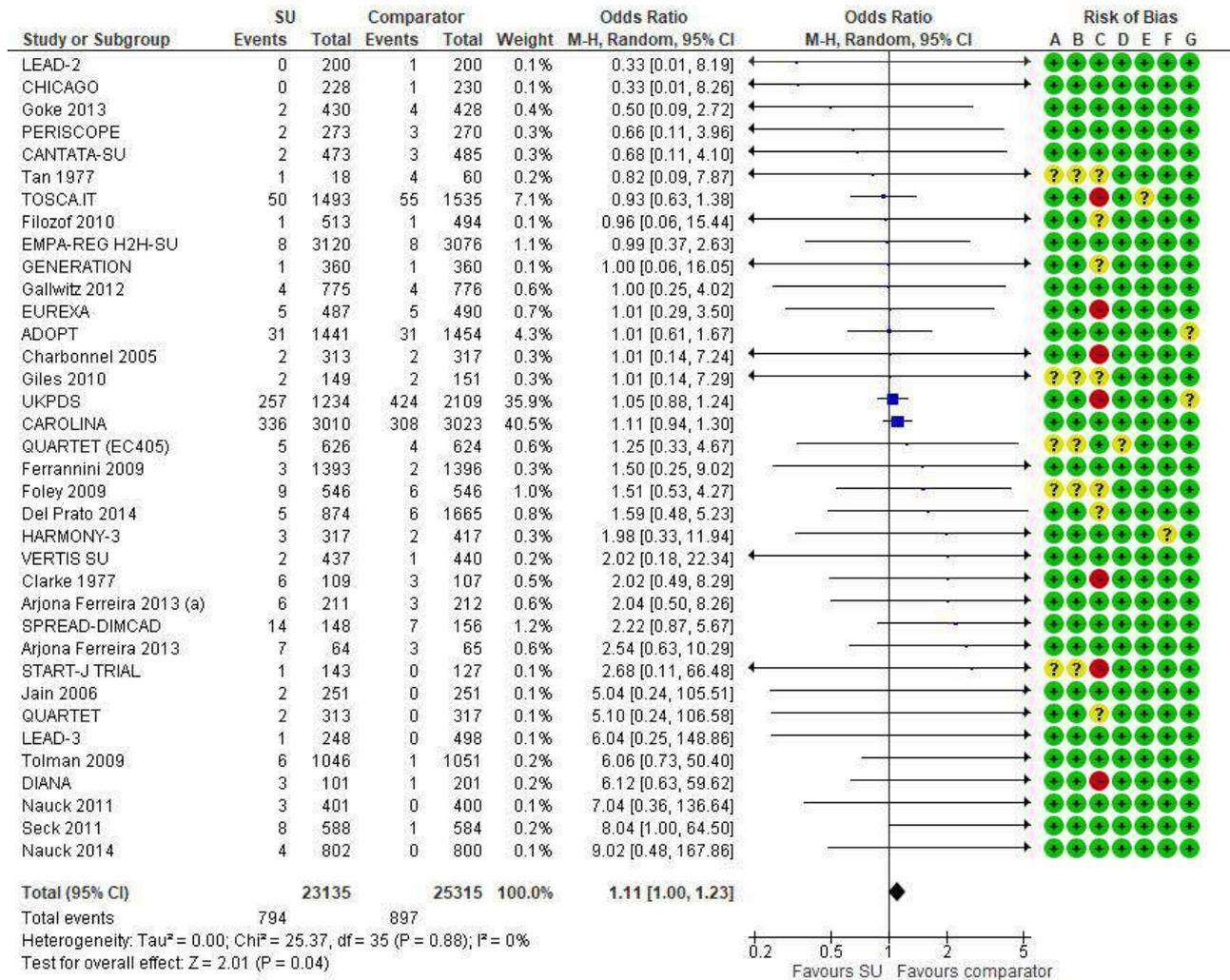


Figura 2 – Effetti del trattamento con insulino secretagoghi rispetto a placebo/nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di morte da tutte le cause



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

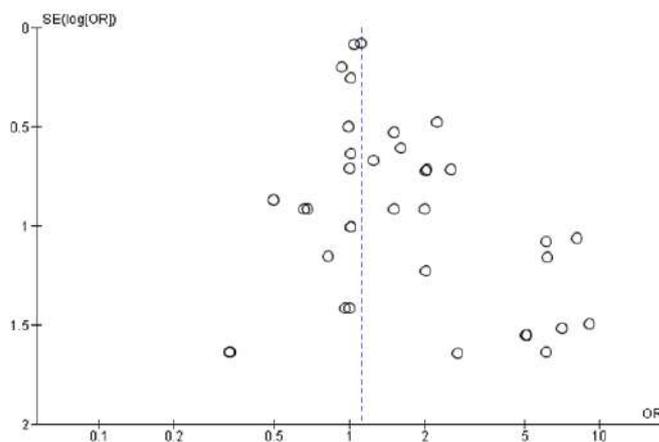
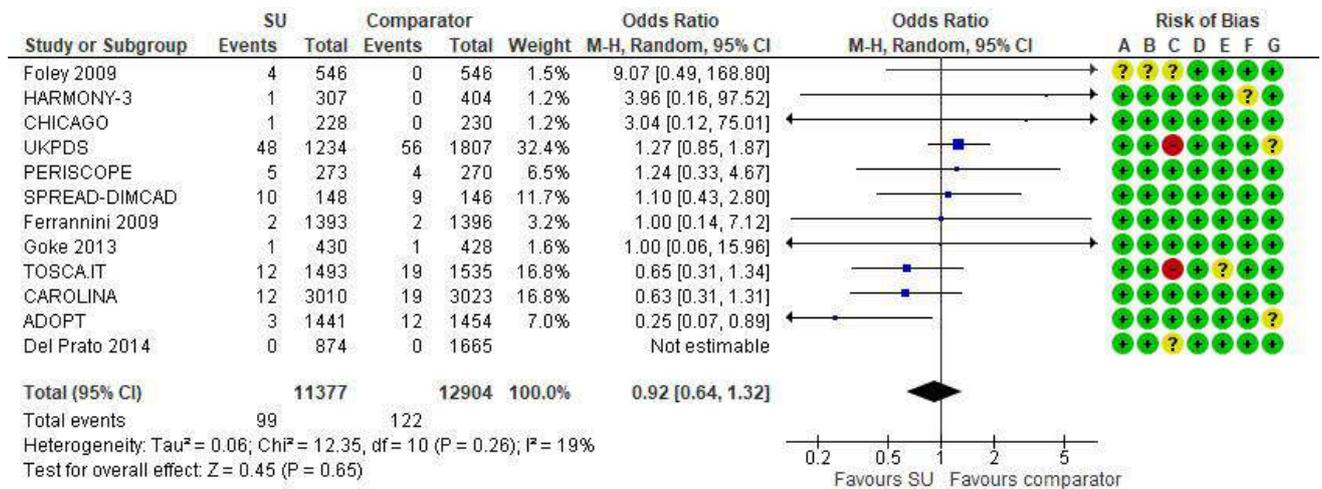
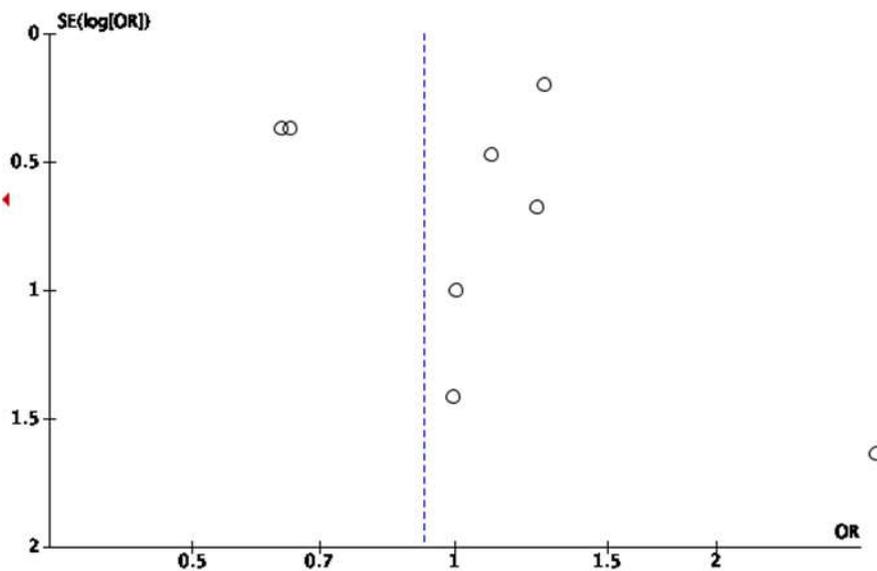


Figura 3 – Effetti del trattamento con secretagoghi dell'insulina rispetto a placebo/nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco.



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



5.3.2.4. Inibitori della DiPeptidil Dipeptidasi-4

Stringa di ricerca

MEDLINE:

("3-(4-(4-(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-ylcarbonyl)thiazolidine"[Supplementary Concept] OR "3-(4-(4-(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-ylcarbonyl)thiazolidine"[All Fields] OR "teneligliptin"[All Fields]) OR ("sitagliptin phosphate"[MeSH Terms] OR ("sitagliptin"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields]) OR "sitagliptin phosphate"[All Fields] OR "sitagliptin"[All Fields]) OR ("vildagliptin"[MeSH Terms] OR "vildagliptin"[All Fields]) OR ("saxagliptin"[Supplementary Concept] OR "saxagliptin"[All Fields]) OR ("alogliptin"[Supplementary Concept] OR "alogliptin"[All Fields]) OR ("linagliptin"[MeSH Terms] OR "linagliptin"[All Fields]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

SCOPUS

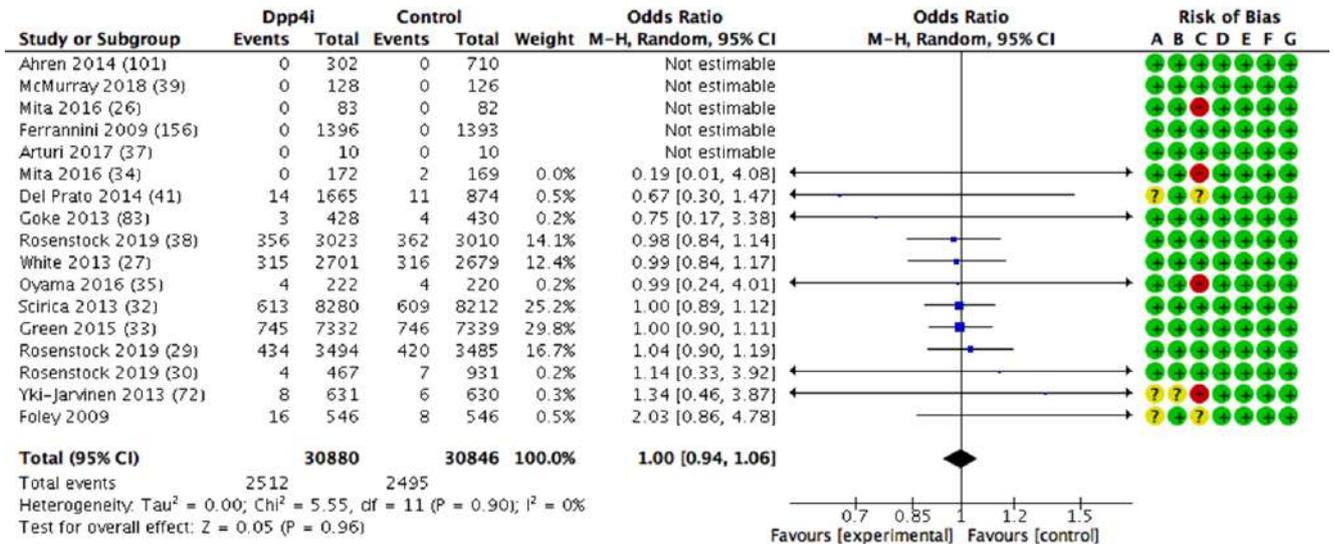
TITLE-ABS-KEY (sitagliptin OR vildagliptin OR saxagliptin OR alogliptin OR linagliptin) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Human")) AND (LIMIT-TO (SRCTYPE , "j")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Controlled Study"))

EMBASE

(sitagliptin OR vildagliptin OR saxagliptin OR alogliptin OR linagliptin) AND [randomized controlled trial]/lim AND [humans]/lim AND [english]/lim AND [embase]/lim

Figura 1 – Effetti del trattamento con DPP-4i rispetto a placebo/nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di MACE

Pannello A



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

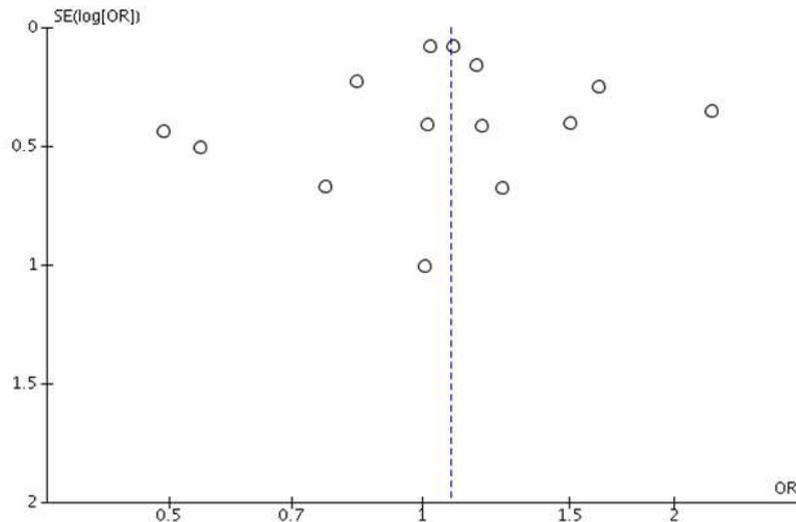
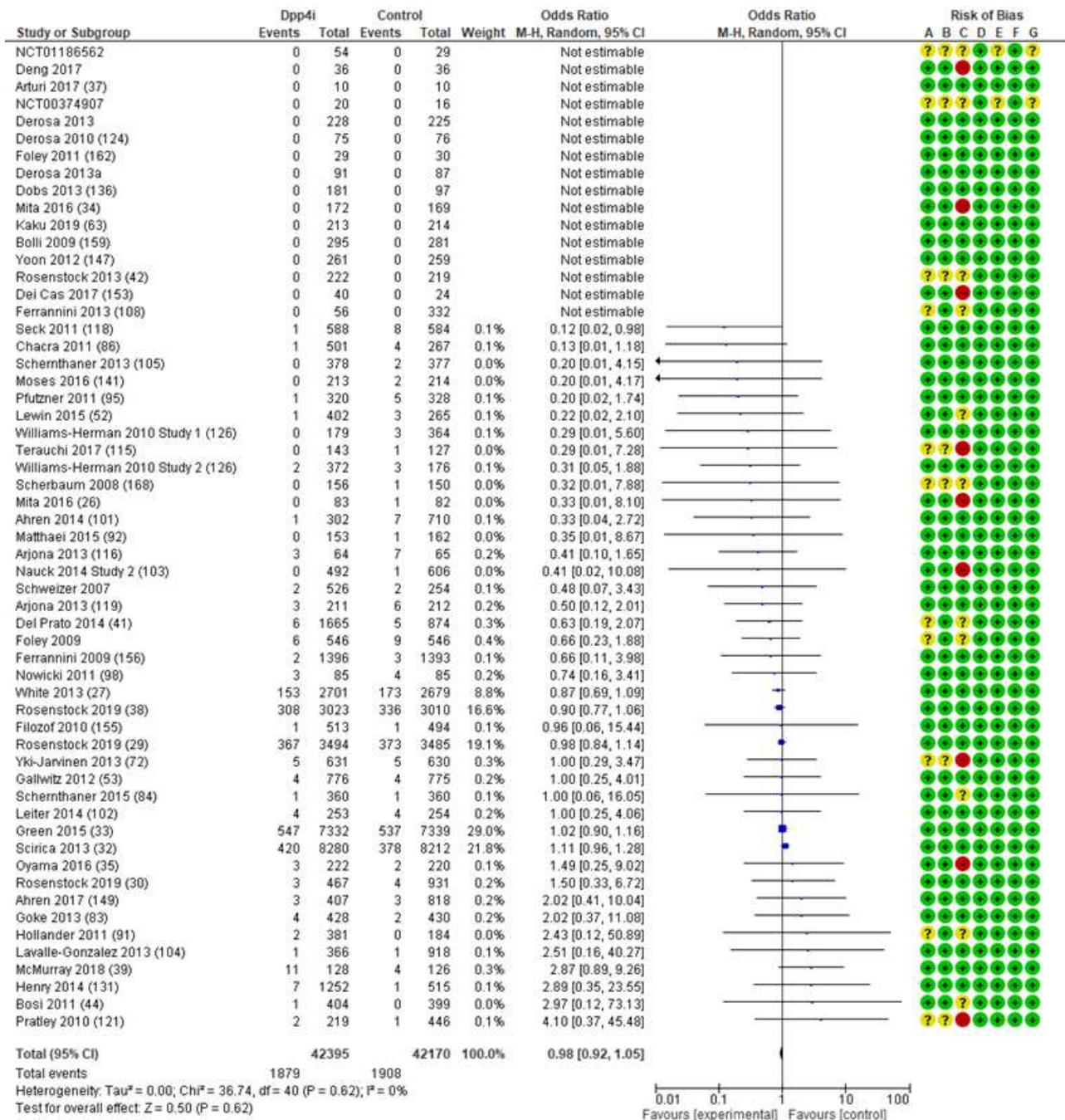


Figura 2 – Effetti del trattamento con DPP-4i rispetto a placebo/nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di morte da tutte le cause



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

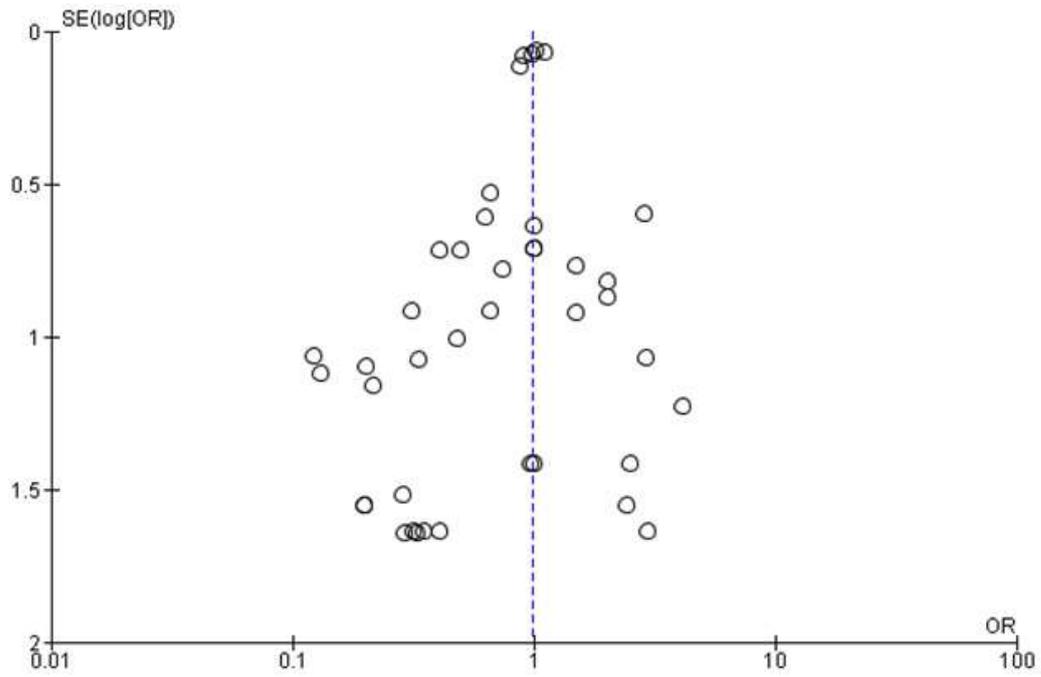
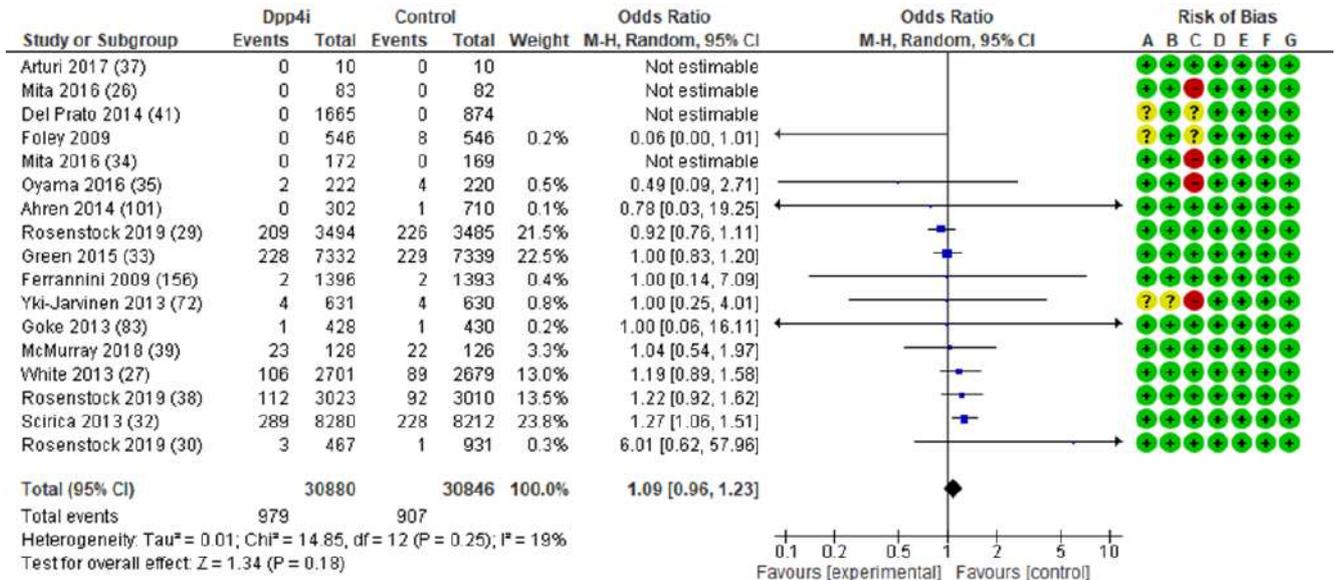
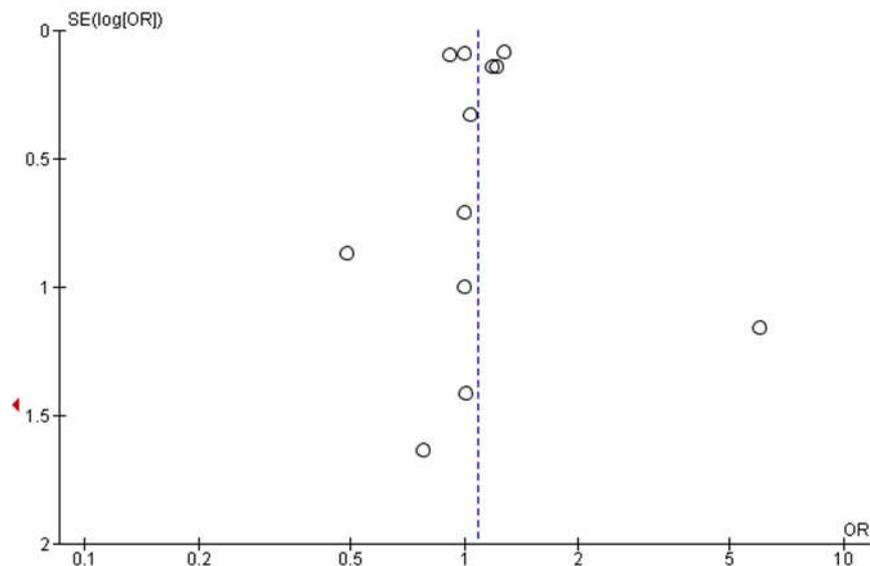


Figura 3 – Effetti del trattamento con DPP-4i rispetto a placebo/nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco



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



5.3.2.5. Agonisti recettoriali dei Glucagon-Like Peptide-1

I dati derivano da una metanalisi già pubblicata alla quale si rimanda per informazioni più dettagliate⁸.

Stringa di ricerca

MEDLINE

("exenatide"[MeSH Terms] OR "exenatide"[All Fields]) OR ("liraglutide"[MeSH Terms] OR "liraglutide"[All Fields]) OR ("lixisenatide"[Supplementary Concept] OR "lixisenatide"[All Fields]) OR ("rGLP-1 protein"[Supplementary Concept] OR "rGLP-1 protein"[All Fields] OR ("dulaglutide"[Supplementary Concept] OR "dulaglutide"[All Fields]) OR ("semaglutide"[Supplementary Concept] OR "semaglutide"[All Fields]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

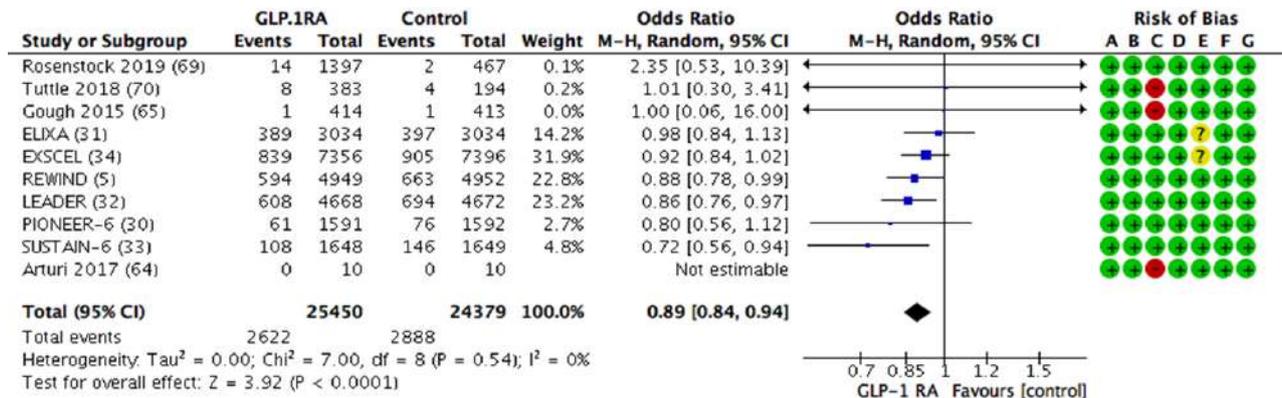
SCOPUS

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

EMBASE

exenatide OR liraglutide OR lixisenatide OR dulaglutide OR semaglutide AND ('human'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de) AND [medline]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) NOT ([embase classic]/lim AND [medline]/lim) AND 'article'/it

Figura 1 – Effetti del trattamento con inibitori della GLP-1 RA rispetto a placebo/nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di MACE



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

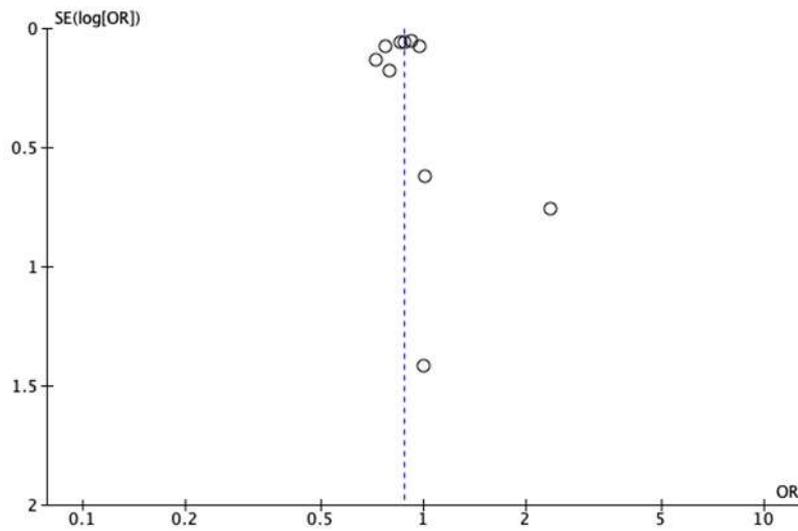
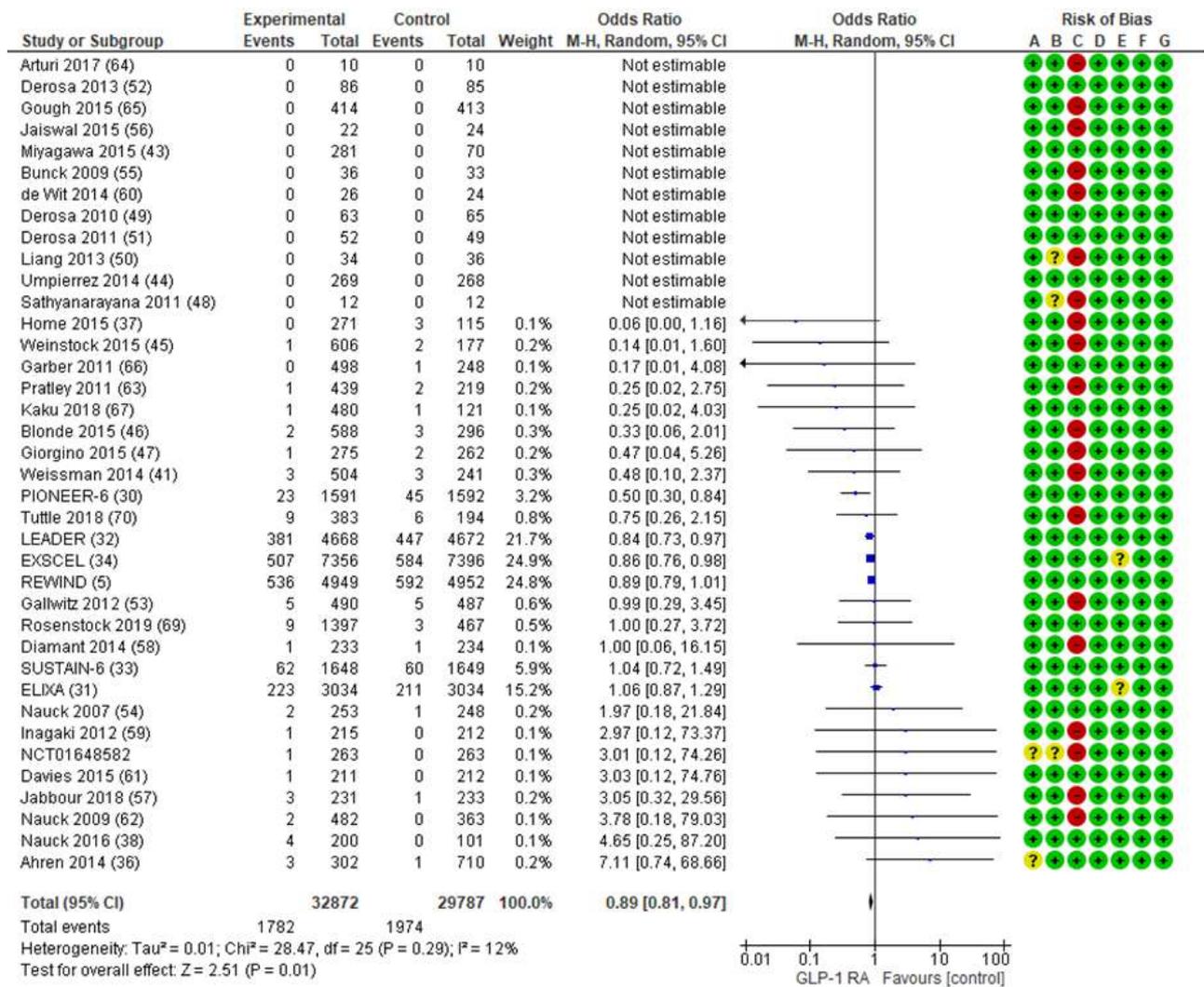


Figura 2 – Effetti del trattamento con inibitori della GLP-1 RA rispetto a placebo/nessun trattamento sul rischio di morte da tutte le cause



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

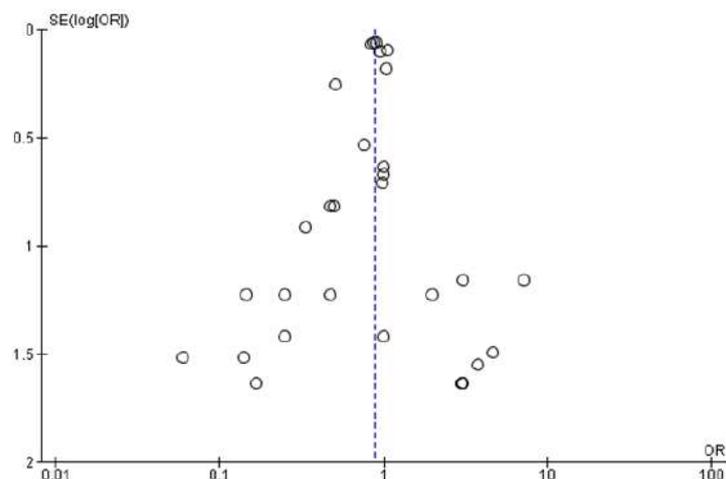
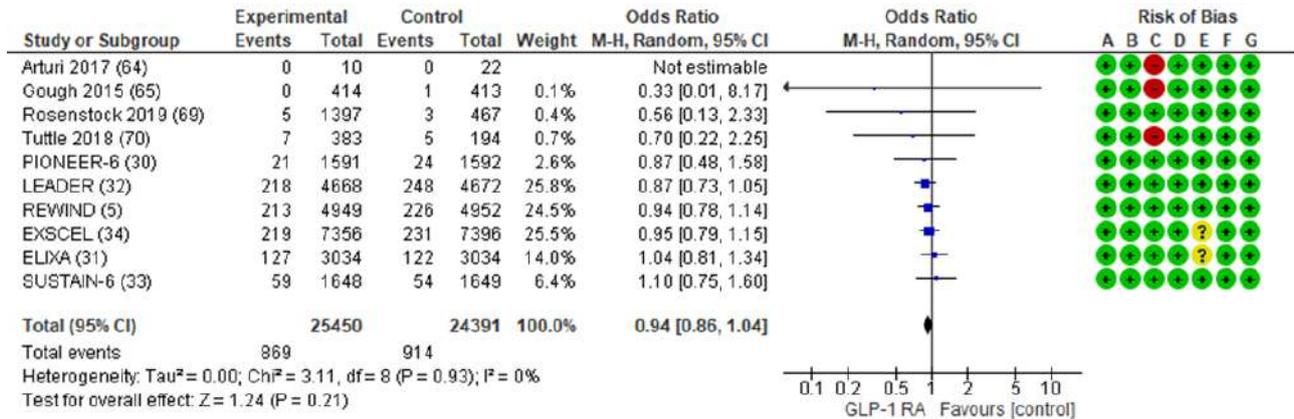
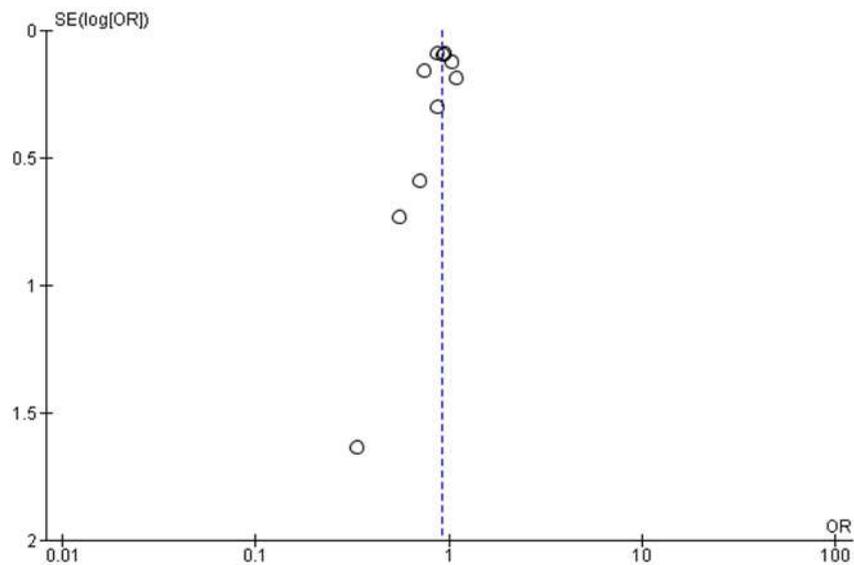


Figura 3 – Effetti del trattamento con inibitori della GLP-1 RA rispetto a placebo/nessun trattamento sul rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco



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



5.3.2.5. Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio-2

I dati derivano da una metanalisi già pubblicata alla quale si rimanda per informazioni più dettagliate¹⁵.

Stringa di ricerca

MEDLINE

("canagliflozin"[MeSH Terms] OR "canagliflozin"[All Fields]) OR ("2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol"[Supplementary Concept] OR "2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol"[All Fields]) OR "dapagliflozin"[All Fields]) OR ("empagliflozin"[Supplementary Concept] OR "empagliflozin"[All Fields]) OR ("ertugliflozin"[Supplementary Concept] OR "ertugliflozin"[All Fields]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms])

SCOPUS

TITLE-ABS-KEY (canagliflozin OR dapagliflozin OR empagliflozin OR ertugliflozin) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Humans")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Controlled Study"))

EMBASE

canagliflozin OR dapagliflozin OR empagliflozin OR ertugliflozin AND ('human'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Figura 1 – Effetti del trattamento con SGLT-2i rispetto a placebo/nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di MACE

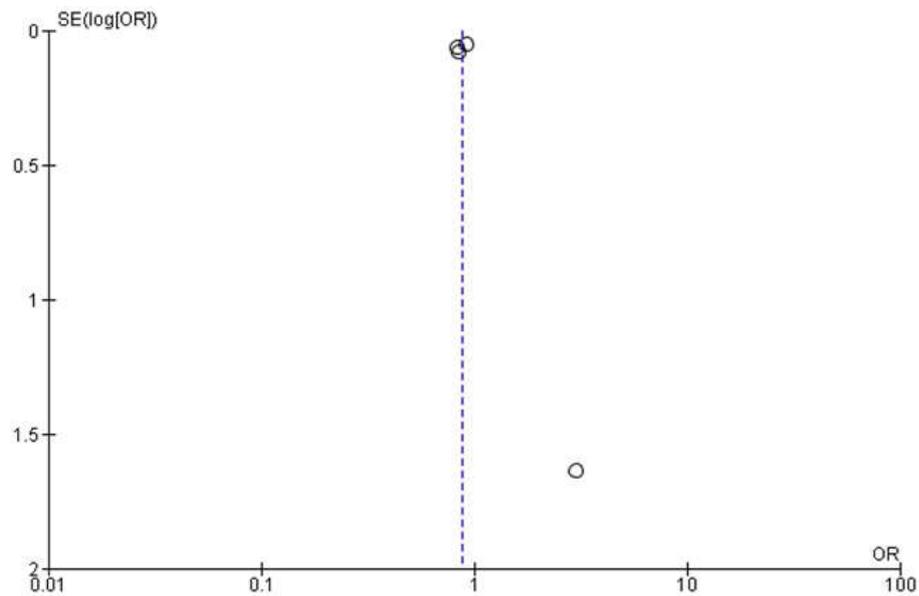
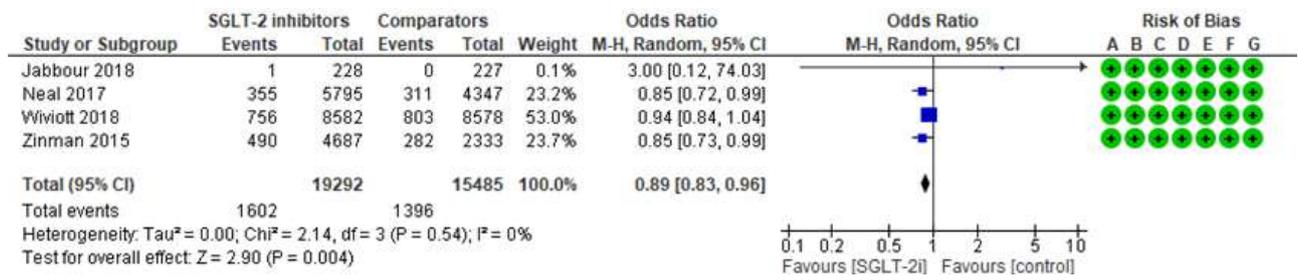
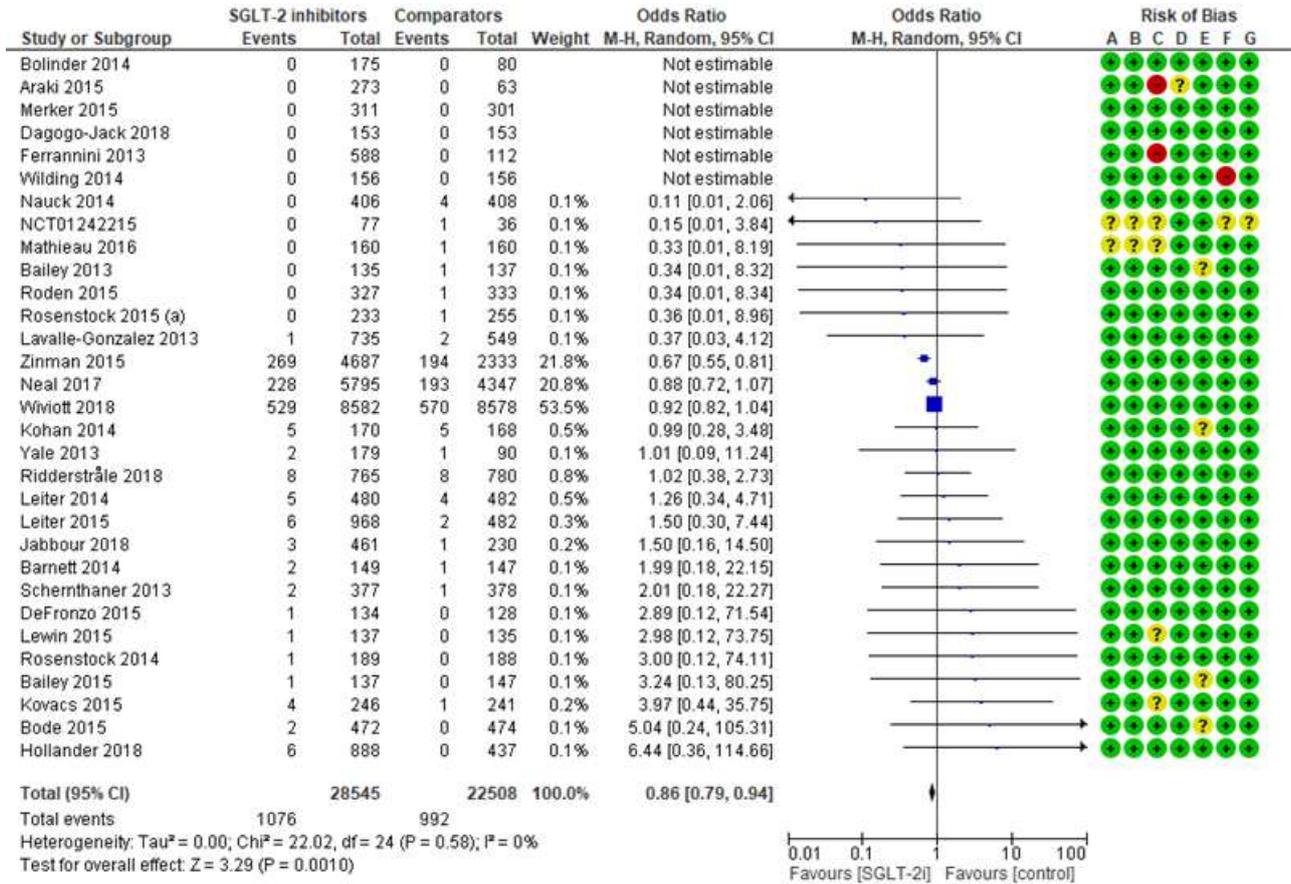


Figura 2 – Effetti del trattamento con inibitori di SGLT-2 rispetto a placebo/nessun trattamento sul rischio di morte da tutte le cause



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

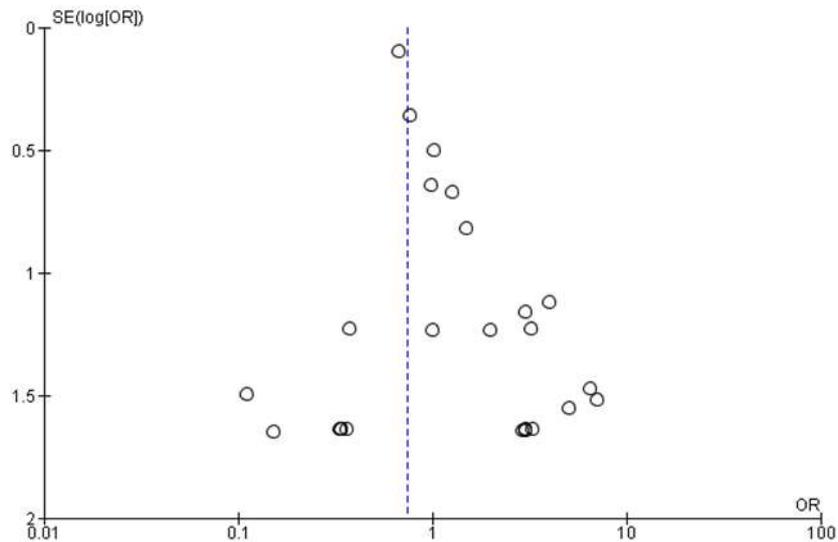
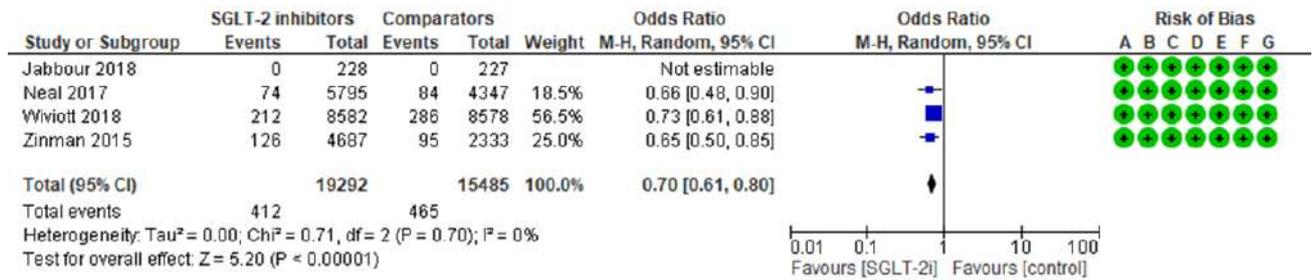
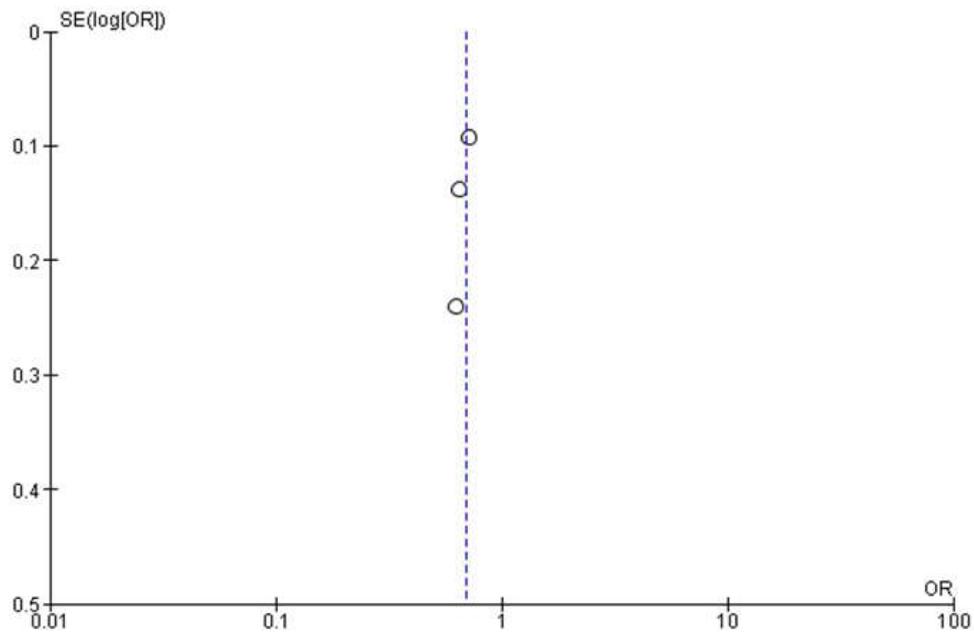


Figura 3 – Effetti del trattamento con inibitori di SGLT-2 rispetto a placebo/nessun trattamento sul rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco



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



5.3.2.6. Inibitori delle alfa glucosidasi

Stringa di ricerca

MEDLINE

("acarbose"[MeSH Terms] OR "acarbose"[All Fields]) OR ("miglitol"[Supplementary Concept] OR "miglitol"[All Fields]) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]

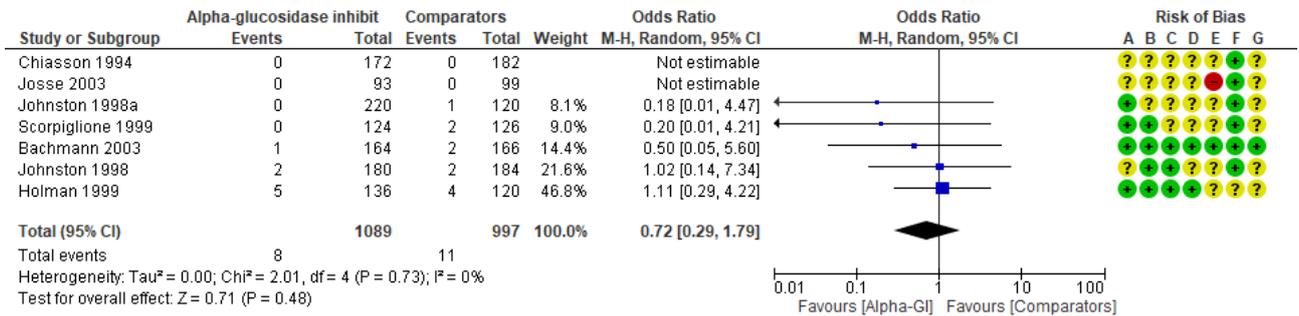
SCOPUS

((acarbose OR miglitol) AND randomized AND trial) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Human")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Controlled Study"))

EMBASE

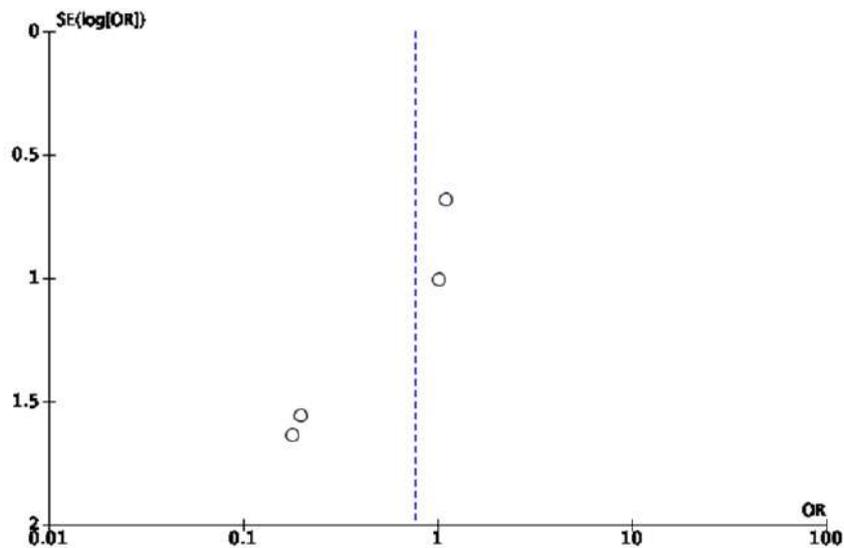
'acarbose'/exp OR acarbose OR 'miglitol'/exp OR miglitol AND 'randomized controlled trial'/de AND 'randomized controlled trial'/de AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Figura 1 – Effetti del trattamento con inibitori delle alfa glucosidasi -2 rispetto a placebo/nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di mortalità da tutte le cause.



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



5.3.2.7. Insulina

Stringa di ricerca

MEDLINE

("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields]) AND (NPH[All Fields] OR "human insulin"[All Fields] OR premixed[All Fields] OR ("insulin lispro"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "lispro"[All Fields]) OR "insulin lispro"[All Fields] OR "lispro"[All Fields]) OR aspart[All Fields] OR glulisine[All Fields] OR ("insulin degludec"[Supplementary Concept] OR "insulin degludec"[All Fields] OR "degludec"[All Fields]) OR ("insulin glargine"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "glargine"[All Fields]) OR "insulin glargine"[All Fields] OR "glargine"[All Fields]) OR ("insulin detemir"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "detemir"[All Fields]) OR "insulin detemir"[All Fields] OR "detemir"[All Fields]) OR ("protamines"[MeSH Terms] OR "protamines"[All Fields] OR "protamine"[All Fields])) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms])

SCOPUS

TITLE-ABS-KEY (diabetes AND (nph OR "human insulin" OR premixed OR lispro OR aspart OR glulisine OR degludec OR glargine OR detemir OR protamine)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Human")) AND (LIMIT-TO (SRCTYPE , "j")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Controlled Study"))

EMBASE

diabetes AND (nph OR 'human insulin' OR premixed OR lispro OR aspart OR glulisine OR degludec OR glargine OR detemir OR protamine) AND 'randomized controlled trial'/de AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 'article'/it

Figura 1 – Effetti del trattamento con insulina rispetto a placebo/nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di MACE

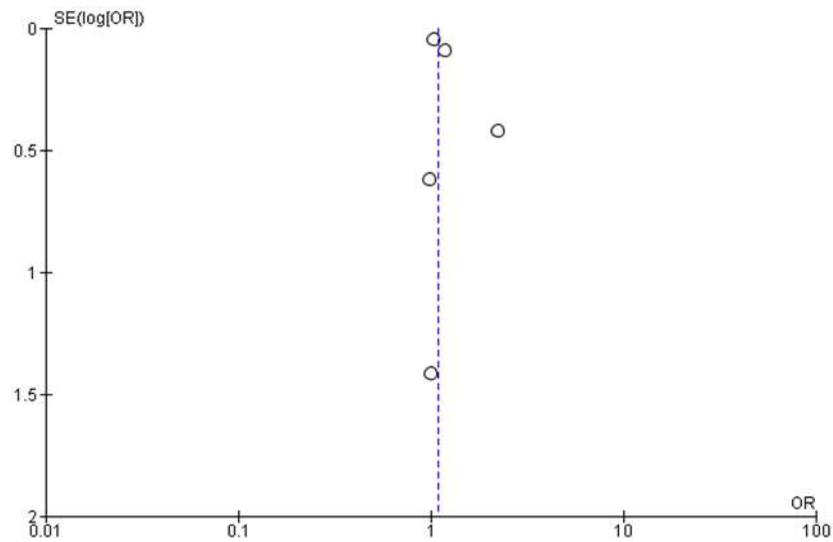
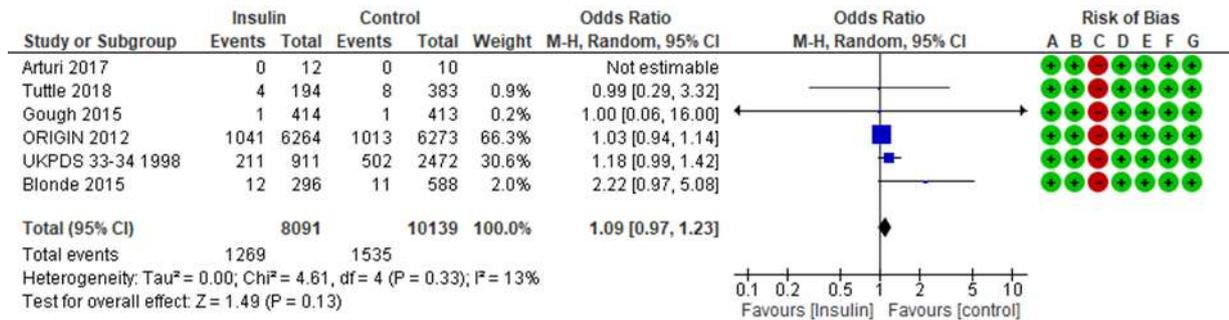
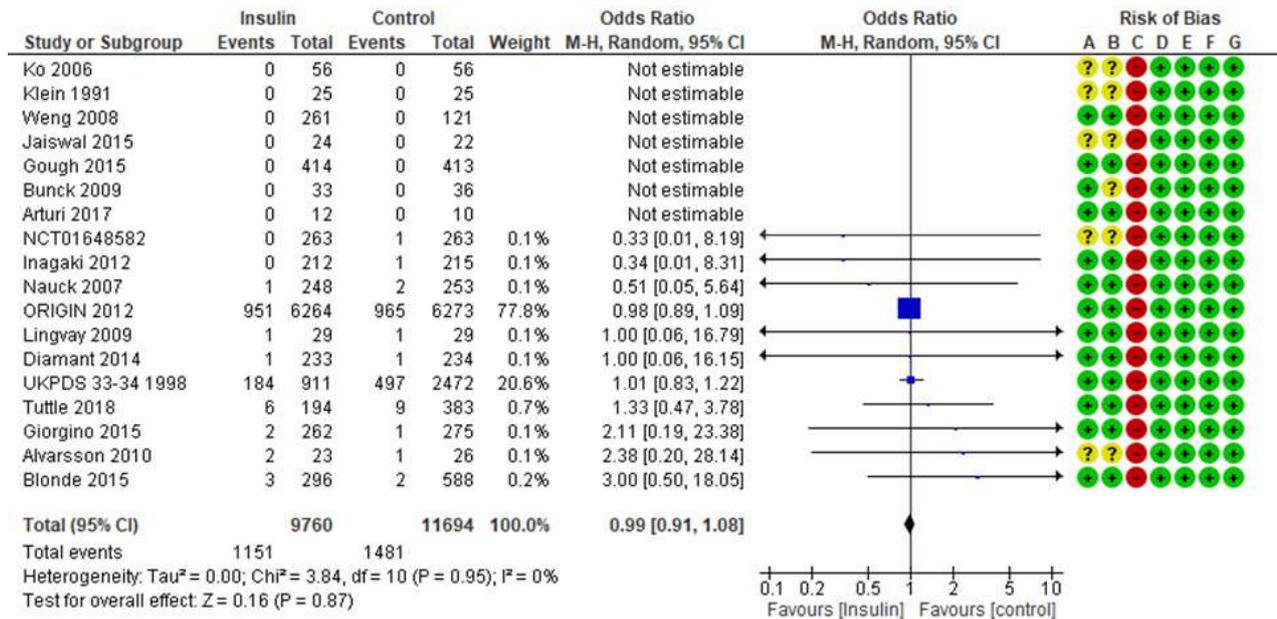


Figura 2 – Effetti del trattamento con insulina rispetto a placebo/nessun trattamento sul rischio di morte da tutte le cause



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

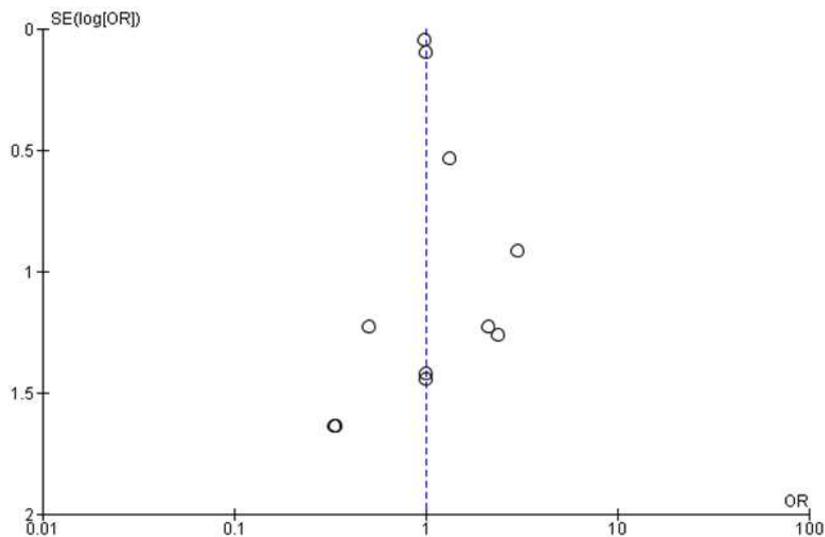
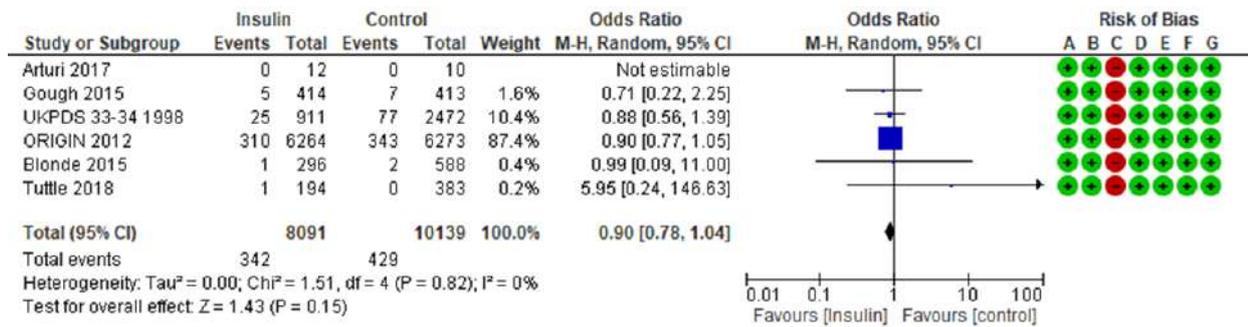
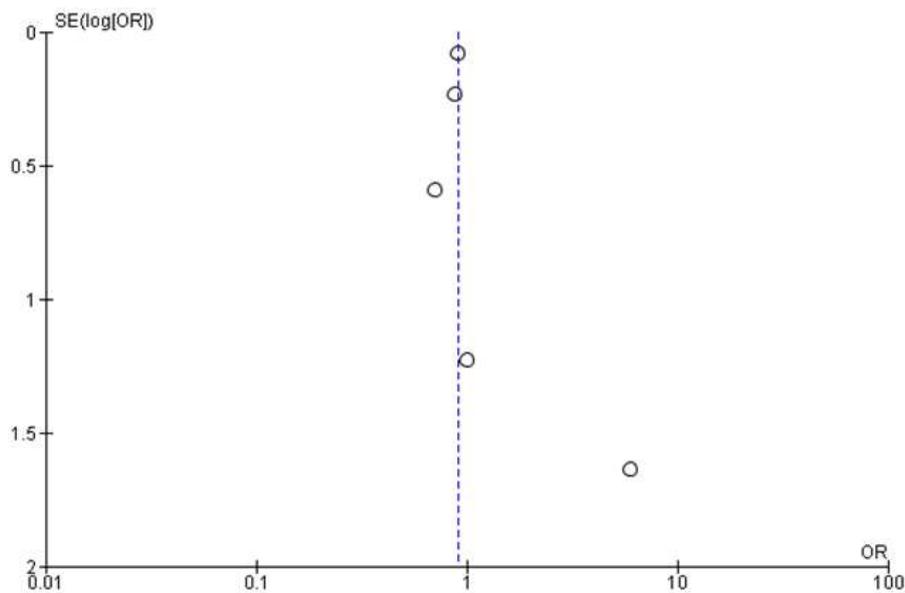


Figura 3 – Effetti del trattamento con insulina rispetto a placebo/nessun trattamento sul rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco



Risk of bias legend

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



Grado di evidenza (GRADE)

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

HbA1c medio/lungo termine

41,730 (68 RCTs)	non importante	grave ^d	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATO	-	-	-	-	-
---------------------	-------------------	--------------------	-------------------	-------------------	---------	------------------	---	---	---	---	---

Ipoglicemia severa

41,730 (68 RCTs)	non importante	grave ^d	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATO	-	-	-	-	-
---------------------	-------------------	--------------------	-------------------	-------------------	---------	------------------	---	---	---	---	---

Qualità della vita

1760 (4 RCTs)	non importante	non importante	non importante	grave ^b	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATO	-	-	-	-	-
------------------	-------------------	-------------------	----------------	--------------------	---------	------------------	---	---	---	---	---

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

Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Tasso di eventi		Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
							Controllo.	Intensivo		Trattamento	Controllo
MACE											
Metformina											
1.057 (2 RCTs)	non importante	non importante	non importante	grave ^b	associazione molto forte	⊕⊕⊕○ MODERATA	123/559 (22.0%)	62/498 (12.4%)	OR 0.52 (0.37;0.73)	220 per 1.000	92 meno per 1.000 (da 126 a 49 meno)
Pioglitazone											
13.499 (12 RCTs)	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuna	⊕⊕⊕⊕ ALTA	503/6331 (7.9%)	455/7118 (6.4%)	OR 0.89 (0.78;1.02)	79 per 1.000	8 meno per 1.000 (da 16 meno a 1 più)
Secretagoghi dell'insulina											
26.779 (14 RCTs)	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuna	⊕⊕⊕⊕ ALTA	1012/13930 (7.3%)	881/12507 (7.0%)	OR 1.03 (0.87;1.22)	76 per 1.000	3 più per 1.000 (da 6 meno a 15 più)
DPP-4i											
61.726 (17 RCTs)	non importante	non importante	grave ^c	non importante	nessuna	⊕⊕⊕○ MODERATA	2512/30846 (8.1%)	2495/30880 (8.1%)	OR 1.00 (0.94;1.06)	81 per 1.000	0 meno per 1.000 (da 5 meno a 4 più)
GLP-1 RA											
49.829 (10 RCTs)	non importante	non importante	grave ^c	non importante	associazione forte	⊕⊕⊕○ MODERATA	2888/24379 (11.8%)	2622/25450 (10.3%)	OR 0.89 (0.84;0.94)	118 per 1.000	12 meno per 1.000 (da 17 a 6 meno)

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

SGLT-2i

34.777 (4 RCTs)	non importante	non importante	non importante	non importante	associazione forte	⊕⊕⊕⊕ ALTA	1396/15485 (8.3%)	1602/19292 (8.3%)	OR 0.89 (0.83 ;0.96)	90 per 1.000	9 meno per 1.000 (da 14 a 3 meno)
--------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-----------------------	--------------	----------------------	----------------------	--------------------------------	-----------------	--

Inibitori delle alfa glucosidasi

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

Insulina

18.230 (6 RCTs)	grave ^a	non importante	non importante	non importante	nessuna	⊕⊕⊕○ MODERATA	1535/10139 (15.1%)	1269/8091 (15.7%)	OR 1.09 (0.97;1.23)	151 per 1.000	11 meno per 1.000 (da 4 men o a 29 più)
--------------------	--------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------	------------------	-----------------------	----------------------	------------------------	------------------	--

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

Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Tasso di eventi		Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
							Controllo.	Intensivo		Controllo	Trattamento
MORTALITA' DA TUTTE LE CAUSE											
Metformina											
9.210 (13 RCTs)	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuna	⊕⊕⊕⊕ ALTA	148/4993 (3.0%)	107/4217 (2.5%)	OR 0.80 (0.60;1.07)	54 per 1.000	13 meno per 1.000 (da 22 meno a 2 più)
Pioglitazone											
19.862 (22 RCTs)	non importante	non importante	non importante	non importante	Sospetto bias pubblicazione	⊕⊕⊕○ MODERATA	272/9527 (2.9%)	246/10335 (2.4%)	OR 0.91 (0.76;1.09)	29 per 1.000	3 meno per 1.000 (da 7 meno a 2 più)
Secretagoghi dell'insulina											
50.539 (46 RCTs)	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuna	⊕⊕⊕⊕ ALTA	897/26351 (3.4%)	794/24188 (3.3%)	OR 1.11 (1.00;1.23)	54 per 1.000	4 più per 1.000 (da 0 più a 8 meno)
DPP-4i											
84.565 (57 RCTs)	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuna	⊕⊕⊕⊕ ALTA	1908/42170 (4.5%)	1879/42395 (4.4%)	OR 0.98 (0.92;1.05)	66 per 1.000	2 meno per 1.000 (da 12 meno a 8 più)

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

GLP-1 RA

62659 (38 RCTs)	non importante	non importante	grave ^c	non importante	associazione forte	⊕⊕⊕○ MODERATA	1974/29787 (4.5%)	1782/32872 (4.4%)	OR 0.89 (0.81;0.97)	66 per 1.000	7 meno per 1.000 (from 12 meno to 2 meno)
--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	--------------------	------------------	----------------------	----------------------	-------------------------------	--------------	---

SGLT-2i

51053 (31 RCTs)	non importante	non importante	non importante	non importante	associazione forte	⊕⊕⊕⊕ ALTA	992/22508 (4.4%)	1076/28545 (3.8%)	OR 0.86 (0.79;0.94)	44 per 1.000	6 meno per 1.000 (da 9 a 3 meno)
--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--------------	---------------------	----------------------	-------------------------------	--------------	--

Inibitori delle alfa glucosidasi

1756 (6 RCTs)	molto importante	non importante	non importante	grave ^b	nessuna	⊕⊕○○ BASSA	9/831 (1.1%)	7/925 (0.8%)	OR 0.76 (0.28;2.05)	11 per 1.000	3 meno per 1.000 (da 8 meno a 11 più)
------------------	------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	-----------------	-----------------	------------------------	--------------	--

Insulina

21454 (18 RCTs)	grave ^a	non importante	non importante	non importante	nessuna	⊕⊕⊕○ MODERATA	1481/11694 (12.7%)	1151/9760 (11.8%)	OR 0.99 (0.91;1.08)	127 per 1.000	1 meno per 1.000 (da 10 meno a 9 più)
--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	-----------------------	----------------------	------------------------	---------------	--

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

Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Tasso di eventi		Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
							Controllo.	Intensivo		Controllo	Trattamento
OSPEDALIZZAZIONE PER SCOMPENSO CARDIACO											
Metformina											
4.616 (6 RCTs)	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuna	⊕⊕⊕⊕ ALTA	37/2329 (1.6%)	40/2287 (1.7%)	OR 1.12 (0.65;1.92)	16 per 1.000	2 più per 1.000 (da 6 meno a 14 più)
Pioglitazone											
11.970 (8 RCTs))	non importante	non importante	non importante	non importante	sospetto bias pubblicazione	⊕⊕⊕⊕ ALTA	178/5588 (3.2%)	229/6382 (3.6%)	OR 1.23 (0.91;1.65)	32 per 1.000	7 più per 1.000 (da 3 meno a 20 più)
Secretagoghi dell'insulina											
24.281 (12 RCTs)	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuna	⊕⊕⊕⊕ ALTA	122/12094 (0.9%)	99/11377 (0.9%)	OR 0.92 (0.64;1.32)	9 per 1.000	1 meno per 1.000 (da 3 meno a 3 più)
DPP-4i											
61.726 (17 RCTs))	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuna	⊕⊕⊕⊕ ALTA	907/30846 (2.9%)	979/30880 (3.2%)	OR 1.09 (0.96;1.23)	29 per 1.000	3 più per 1.000 (da 1 meno a 7 più)

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

GLP-1 RA

49.847 (10 RCTs)	non importante	non importante	non importante	non importante	associazione forte	⊕⊕⊕⊕ ALTA	914/24391 (3.7%)	869/25450 (3.4%)	OR 0.94 (0.86;1.04)	37 per 1.000	2 meno per 1.000 (da 5 meno a 1 più)
---------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--------------	---------------------	---------------------	------------------------	-----------------	---

SGLT-2i

34.777 (4 RCTs)	non importante	non importante	non importante	non importante	associazione molto forte	⊕⊕⊕⊕ ALTA	465/15485 (3.0%)	412/19292 (2.1%)	OR 0.70 (0.61;0.80)	30 per 1.000	9 meno per 1.000 (da 11 a 6 meno)
--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	--------------	---------------------	---------------------	-------------------------------	-----------------	--

Inibitori delle alfa glucosidasi

1.756 (6 RCTs)	very grave ^a	non importante	non importante	grave ^b	nessuna	⊕⊕○○ BASSA	9/831 (1.1%)	7/925 (0.8%)	OR 0.76 (0.28;2.05)	11 per 1.000	3 meno per 1.000 (da 8 meno a 11 più)
-------------------	-------------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	-----------------	-----------------	------------------------	-----------------	--

Insulina

21.454 (18 RCTs)	grave ^a	non importante	non importante	non importante	nessuna	⊕⊕⊕○ MODERATA	1481/11694 (12.7%)	1151/9760 (11.8%)	OR 0.99 (0.91;1.08)	127 per 1.000	1 meno per 1.000 (da 10 meno a 9 più)
---------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	-----------------------	----------------------	------------------------	------------------	---

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

Evidenze farmacoeconomiche

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

Inoltre, data l'ampia disponibilità di studi che comparano coppie, o un numero limitato, di approcci a fronte dell'ampia disponibilità di trattamenti ad oggi disponibili, per quanto riguarda le evidenze farmacoeconomiche, in questo caso è riportata solo la sintesi di una selezione degli studi.

Stringa di ricerca

(economic or cost or cost-effectiveness) and drugs and (glycemic control type 2 diabetes) Filters in the last 10 years, Review, Humans

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

Translations

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

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

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

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

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

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

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

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

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
Johnston R 2017 ¹⁶	Regno Unito, <i>Sterline</i>	empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, sitagliptin, pioglitazone, gliclazide, repaglinide (pazienti intolleranti o con controindicazioni a metformina	Costo-utilità, (lifetime e 40 anni)	Pioglitazone è l'opzione meno costosa; gliclazide and sitagliptin costano più del pioglitazone; canagliflozin, empagliflozin e dapagliflozin costano di più di pioglitazone, sitagliptin and gliclazide	Glicazide si associa a minori QALY vs pioglitazone; canagliflozin, empagliflozin e dapagliflozin si associano a QALYs maggiori di pioglitazone, sitagliptin e gliclazide	Pioglitazone costa meno e dà maggiori benefici di gliclazide e sitagliptin. Canagliflozin, empagliflozin e dapagliflozin hanno ICUR <20,000 £/QALY vs sitagliptin, ma 20,000 £/QALY vs gliclazide e pioglitazone	Dapagliflozin, canagliflozin e empagliflozin in monoterapia sono costo- efficaci rispetto a sitagliptin, ma non rispetto a gliclazide, pioglitazone o repaglinide, anche se potrebbero essere competitivi.
Shyangdan D 2011 ¹⁷	Regno Unito, <i>Sterline</i>	Liraglutide vs glargine, sitagliptin o exenatide in aggiunta a metformina	Costo-utilità, (lifetime e 40 anni)	Costi più alti per liraglutide	Aumento QALY con liraglutide	ICUR per liraglutide 1.8 mg: £15,130/QALY vs glargine, £10,054/QALY vs exenatide, £10,465/QALY vs sitagliptin	Liraglutide è un'opzione costo-efficace in aggiunta alla metformina
Geng J 2015 ¹⁸	Diversi sistemi sanitari, <i>Dollari USA</i> 2013	DPP-4i vs - insulina, - glitazoni, - sulfaniluree (Review)	Costo-utilità	DPP-4i aumentano i costi vs SU, mentre rispetto a glitazoni TDZs e insulina l'impatto sui costi varia secondo il contesto	DPP-4i aumentano i QALY rispetto ai farmaci di confronto	ICUR per DPP4i: - vs. SU e glitazoni: costo-efficaci in molti sistemi, ma non in tutti; - vs insulina: costo-efficaci	La costo-efficacia dei DPP4i dipende dal sistema di riferimento, ma appare favorevole nella maggior parte dei casi.

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

Terapia farmacologica

Hong D 2019 ¹⁹	Diversi sistemi sanitari, <i>Dollari USA 2013</i>	GLP-1, SGLT-2, DPP-4i vs altri farmaci (Review)	Costo-utilità	I nuovi farmaci aumentano I costi rispetto a TZD e SU, mentre i risultati rispetto a insulina sono variabili	I nuovi farmaci aumentano i QALY rispetto a TZD e SU, mentre i risultati rispetto a insulina sono variabili	ICUR favorevoli per costo-efficacia dei nuovi farmaci vs TZD e SU, variabili vs insulina	I nuovi farmaci sono generalmente costo-efficaci nei vari sistemi sanitari
Bruhn 2016 ²⁰	USA, <i>Dollari USA 2014</i>	Albiglutide vs insulina lispro (ambedue associate a glargine); Albiglutide vs glargine; Albiglutide vs Sitagliptin	Costo-utilità (a 50 anni)	Costi di albiglutide: +\$4,332 vs lispro +\$2,597 vs glargine +\$2,223 vs sitagliptin	Aspettativa di vita con albiglutide (anni): +0.099 vs lispro +0.017 vs glargine +0.11 vs sitagliptin QALY con albiglutide: +0.099 vs lispro +0.033 vs glargine +0.101 vs sitagliptin	ICER per albiglutide: \$43,541 per QALY vs lispro; \$79,166 per QALY vs glargine; \$22,094 per QALY vs sitagliptin	Con un WTP di \$100,000 per QALY, albiglutide è costo-efficace rispetto a tutti i farmaci di confronto; con un di \$50,000 per QALY, albiglutide è costo efficace rispetto a sitagliptin e lispro
Tzanetakos 2017 ²¹	Grecia, <i>Euro 2016</i>	Exenatide vs Insulina Glargine; Exenatide vs Liraglutide	Costo-utilità (40 anni)	Exenatide si associa ad un aumento di costi diretti rispetto a insulina glargine (+€2,061) e Liraglutide (+€110)	Aspettativa di vita con exenatide (anni): +0.003 vs glargine +0.004 vs liraglutide QALY on exenatide: +0.458 vs glargine +0.039 vs liraglutide,	ICER per exenatide €4,499/QALY vs glargine €2,827/QALY vs liraglutide	Exenatide è un'opzione costo-efficace per il diabete tipo 2 mal controllato con farmaci orali rispetto all'insulina a vari WTP rispetto a glargine e rispetto alla liraglutide per un WTP superiore a >=€20,000 per QALY
Hunt 2017 ²²	Italia, <i>Euro 2015</i>	Liraglutide vs lixisenatide	Costo-utilità (lifetime)	Liraglutide è associate a costi lifetime lievemente più elevati (€243)	Liraglutide aumenta l'aspettativa di vita (+0.11 anni) e i QALY (+0.12), riducendo o ritardando le complicanze del diabete	ICER per Liraglutide (vs lixisenatide) €2,001 per QALY	Liraglutide ha una probabilità del 77.2% di essere costo-efficace alla soglia WTP di €30,000 per QALY

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

Terapia farmacologica

Kvapil 2017 ²³	Repubblica Ceca, <i>Corona Ceca 2016</i>	IDegLira vs insulina basal-bolus	Costo-efficacia e costo-utilità (50 anni)	IDegLira si associa a costi più elevati (+107,829 CZK)	IDegLira reduce o ritarda le complicanze, aumentando l'aspettativa di vita (+0.10 anni) e i QALY (+0.31)	ICER CKZ 1,043,842 per anno ICUR CZK 345,052 per QALY	IDegLira è probabilmente costo-efficace rispetto alla terapia insulinica basal-bolus alla soglia di WTP comunemente accettata nella repubblica ceca (CZK 1,100,000 / QALY).
Gu 2017 ²⁴	Cina, <i>Yuan 2014</i>	Exenatide vs Insulina glargine	Costo-utilità (40 anni)	Exenatide si associa a costi più bassi (-177,706 Y) per prezzo più basso per farmaci e ridotto costo per eventi	Exenatide: QALY +1.94, aspett. vita +0.03 anni	Exenatide è più vantaggiosa	Exenatide è superiore a glargine (con maggiori QALY e minori costi). I risultati sono confermati da analisi di sensibilità.
Davies 2016 ²⁵	Regno Unito, <i>2015 GBP</i>	- IDegLira vs IGlar+Lira - IDegLira vs IGlar+3xIAsp - IDegLira vs IGlar	Costo-utilità (40 anni)	Costi diretti IDegLira: -£971 vs IGlar+Lira, -£1,698 vs IGlar+IAsp, +£1,441 vs IGlar	Con IDegLira, QALY: +0.123 vs IGlar+Lira, +0.414 vs IGlar+3xIAsp, +0.237 vs IGlar	IDegLira è dominante rispetto a vs IGlar+Lira e IGlar+3xIAsp, (aumento QALY con riduzione costi). ICER IDegLira vs IGlar £6,090 per QALY, confermato con analisi di sensibilità.	IDegLira è una opzione costo-efficace rispetto alle altre opzioni per l'intensificazione del trattamento nei pazienti non adeguatamente controllati con insulina basale.
Kousoulakou 2017 ²⁶	Grecia, <i>Euro 2014</i>	Vildagliptin vs glimepiride	Costo-efficacia e costo-utilità (lifetime)	Con vildagliptin, costo del farmaco superiore ma costi per eventi avversi e comorbidità inferiori a glimepiride Costi diretti totali - €74	Con vildagliptin aspett. vita +0.11 anni QALY +0.11	Vildagliptin è superiore a glimepiride (aumento QALY e riduzione costi diretti)	Vildagliptin è superiore a glimepiride in aggiunta alla metformina nel trattamento del diabete di tipo 2.
Hunt 2017 ²⁷	Paesi Bassi, <i>Euro 2015</i>	IDegLira vs IGlar U100+3x IAsp (basal-bolus) per 5 anni, poi tutti basal-bolus.	Costo-utilità (lifetime, 50 anni)	Costi diretti scontati (€): 58014 IDegLira, 62620 basal-bolus (IDegLira -€4679)	IDegLira vs basal bolus <i>Aspett. di vita (anni)</i> 16.74 vs 16.49 <i>QALYs</i> 10.61 vs 10.18	IDegLira è superiore a basal-bolus (aumento QALY e riduzione costi)	IDegLira è un'alternativa vantaggiosa alla terapia basal-bolus per i pazienti non controllati con la sola insulina basale.
Mezquita-Raya 2017 ²⁸	Spagna, <i>Euro 2015</i>	Liraglutide vs Lixisenatide (per 3 anni, poi insulina) in aggiunta a metformina	Costo-efficacia e costo-utilità (lifetime)	Liraglutide aumenta i costi (+€454) a causa di aumentate spese per farmaci, parzialmente compensate dalla riduzione delle complicanze del diabete.	Liraglutide aumenta l'aspettativa di vita (+0.12 anni) e i QALY (+0.13), per riduzione dell'incidenza di complicanze.	Liraglutide vs lixisenatide ICER è €4,493/anno ICUR €4,113/QALY	Liraglutide è probabilmente un trattamento costo-efficace in aggiunta alla metformina per i WTP comunemente accettati in Spagna.

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

Terapia farmacologica

Ericsson 2017 ²⁹	Svezia, <i>Corona svedese</i> 2013	IDegLira vs altre strategie di intensificazione della terapia	Costo-utilità (40 anni)	Costi diretti IDegLira (SEK): vs IAsp+NPH -47,200 vs IAsp+IGlar -115,200 vs Lira+IGlar -3,500 vs Lira+NPH +24,000 vs IGlar +27,700	QALY IDegLira vs IGlar +0.97 vs NPH +0.97 vs IAsp+IGlar +2.14 vs IAsp+NPH +2.14 vs Lira+IGlar +0.40 vs Lira+NPH +0.40	IDegLira è superiore a IAsp+IGlar, IAsp+NPH e Lira+IGlar. ICUR (SEK per QALY) di IDegLira: 28,400 vs IGlar, 70,100 vs NPH 60,000 vs Lira+NPH	IDegLira è più efficace e meno costoso dei regimi basal-bolus; può essere costo-efficace con una soglia di SEK70,000 o inferiore rispetto alla titolazione dell'insulina basale o aggiunta di GLP1.
Zhang 2016 ³⁰	Cina, <i>RMB</i> 2012	Litaglutide vs exenatide in aggiunta a metformina.	Costo-efficacia (30 anni)	Costo totale: liraglutide 407,582 RMB, exenatide 412,065 RMB (- 4,483 RMB per liraglutide).	Lira vs Exe (30 anni) <i>Aspett. di vita (anni)</i> 14.506 vs 14.369 <i>QALYs</i> 10.018 vs 9.630	ICER per Liraglutide -11,550 RMB/QALYs	Liraglutide ha minori costi e maggiore efficacia di exenatide
Gu 2016 ³¹	Cina, <i>Yuan</i> 2015	Dapagliflozin vs Acarbose (monoterapia). Cardiff Diabetes Model.	Costo-efficacia (40 anni)	Costi aggiustati a 40 anni: ¥ 161.010,05 dapagliflozin, ¥ 169.449,46 acarbose (risparmio di ¥ 8,439)	Dapagliflozin: +0.25 QALY e ad un rispetto ad acarbose. Risparmio: ¥ 33,786 per QALY	Dapagliflozin è superiore a acarbose (costi più bassi e QALY maggiori)	Dapagliflozin si associa a minore incidenza di malattie cardiovascolari, ipoglicemia e mortalità, con aumento di QALY e minori costi.
Hunt 2017 ³²	USA, <i>Dollari USA</i>	IDegLira vs IGLarU100 (con educazione e titolazione) in pazienti non controllati con con insulina basale.	Costo-efficacia (lifetime, 50 anni)	IDegLira vs IGLar <i>Costi annuali del trattamento</i> \$10,280.24 vs \$6,733.53 <i>Costi diretti medi</i> IDegLira +\$16,970 per prezzo farmaco, - \$527 per complicanze cardiovascolari e - \$369 per ulcere/amputazioni	IDegLira vs IGLar: ICER \$96,039/anno ICUR \$63,678/anno	IDegLira è costo-efficace	IDegLira migliora i risultati clinici a lungo termine per i pazienti in controllo insufficiente con insulina basale rispetto all'educazione e titolazione di glargine

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

Terapia farmacologica

Vega-Hernandez 2017 ³³	Regno Unito, <i>Sterline 2016</i>	Liraglutide 1.2/1.8 mg vs Dapagliflozin 10 mg (in duplice/triplice terapia)	Costo-efficacia (lifetime)	Duplice terapia: <i>liraglutide 1.2 mg</i> -costi del trattamento più alti -costi complicanze più bassi -costi totali inferiori <i>liraglutide 1.8 mg</i> -costi del farmaco più alti -costi complicanze più bassi -costi totali superiori	Duplice terapia: <i>liraglutide 1.2 e 1.8 mg</i> : aumento di QALYs e aspettativa di vita Tripla terapia: lira 1.2 QALY + 0.064 lira 1.8 QALY + 0.067	Liraglutide 1.2 mg è superiore a dapagliflozin 10 mg per efficacia con costi minori. Liraglutide 1.8 è costo-efficace anche nella maggioranza delle analisi di sensibilità	Liraglutide 1.2 mg e 1.8 mg sono costo-efficaci rispetto a dapagliflozin 1.2 e 1.8 mg sia in duplice che in triplice terapia.
Hunt 2017 ³²	Regno Unito, <i>Sterline 2015</i>	Liraglutide 1.8 mg vs lixesenatide 20 µg in aggiunta a metformina.	Costo-efficacia (20 e 10 anni)	Liraglutide 1.8 mg vs Lixisenatide 20 µg <i>Costi diretti (£)</i> : 37,158 vs 36,174 Il maggior costo di liraglutide è parzialmente compensato dal minore costo per complicanze.	Liraglutide vs Lixisenatide <i>Aspettativa di vita (anni)</i> 13.54 vs 13.45 QALYs 8.87 vs 9.76	ICER : £10,351/anno ICUR: £8901/QALY	Liraglutide 1.8 mg è costo efficace rispetto a lixisenatide
Hunt 2017 ³²	Stati Uniti, <i>Dollari USA 2015</i>	IDegLira vs Lira+IGlar	Costo-efficacia (20-10 anni)	IDegLira vs Lira+IGlar <i>Costi diretti (\$)</i> 206,385 vs 223,072 (-17,687) (minor costo acquisto IDegLira)	IDegLira vs Lira+IGlar <i>Aspettativa vita (anni)</i> 14.0 vs 14.02 QALYs 8,94 vs 8,91	ICER: IDegLira è superiore	IDegLira è superiore a Lira+IGlar
Roussel 2016 ³⁴	Francia, <i>Euro 2013</i>	Liraglutide - vs Sitagliptin - vs Glimepiride	Costo-efficacia (5, 10, 20 anni)	<i>Costi diretti (€)</i> - vs Sitagliptin 43,031 vs 40,472 - vs glimepiride 41,481 vs 36,786 (prezzo più alto di liraglutide parzialmente compensato dalle minori complicanze).	- vs <i>Sitagliptin</i> : aspettativa vita (anni) 15.62 vs 15.43 QALYs 10.09 vs 9.84 - vs <i>Glimepiride</i> aspettativa vita (anni) 15.63 vs 15.47 QALYs 10.25 vs 10.02	ICERs per liraglutide €10,436 vs sitagliptin €20,709 vs glimepir. per QALY guadagnato.	La liraglutide è costo-efficace rispetto a sitagliptin e glimepiride
Chuang 2016 ³⁵	Regno Unito, <i>Sterline 2014</i>	Exenatide sett. vs - Dulaglutide 1.5 mg/s - Liraglutide 1.2 mg/d - Liraglutide 1.8 mg /d - Lixisenatide 20 µg /d. In aggiunta a metformina.	Costo-efficacia (lifetime)	<i>Costi lifetime</i> Exenatide: €19,930 Dulaglutide: €19,903 Liraglutide 1.2 mg: €19,827 Liraglutide 1.8 mg: €22,016 Lixisenatide: €19,192	QALY Exenatide: 11.279 Dulaglutide: 11.233 Liraglutide 1.2 : 11.177 Liraglutide 1.8: 11.236 Lixisenatide: 11.206	Exenatide settimanale è costo-efficace rispetto ai trattamenti di confronto	Questa è la prima stima della costo-efficacia di exenatide settimanale rispetto agli altri agonisti GLP1 in aggiunta alla metformina

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

Terapia farmacologica

Gordon 2016 ³⁶	Svezia, <i>Euro 2015</i> (SEK convertite in Euro)	Exenatide 2X vs Lispro 3X in aggiunta a glargine	Costo-efficacia (lifetime, 40 anni)	Exenatide vs Lispro (€) <i>Costi attesi</i> 44,526 vs 43,256	Exenatide vs Lispro <i>QALYs</i> 11.51 vs 10.86	ICUR €1,971/QALY	Exenatide è costo- efficace rispetto a lispro quale aggiunta alla terapia con insulina basale
Tzanetakos 2016 ³⁷	Grecia, <i>Euro 2015</i>	Dapagliflozin vs: - sulfanilurea - DPP4i in aggiunta a metformina	Costo-efficacia (lifetime, 40 anni)	<i>Costi diretti lifetime (€):</i> Dapagliflozin vs sulfanilurea 24,997 vs 19,855 Dapagliflozin vs DPP-4i 25,088 vs 24,332	<i>Aspettativa vita (anni)</i> Dapagliflozin vs SU 14.77 vs 14.76 Dapagliflozin vs DPP-4i 14.71 vs 14.70 <i>QALYs</i> Dapagliflozin vs SU 12.22 vs 11.73 Dapagliflozin vs DPP-4i 12.24 vs 12.19	<i>ICER (€/QALY)</i> - vs SU 10,623€ - vs DPP-4i 17,695€	Dapagliflozin ha il 79.7% di probabilità di essere costo-efficace rispetto a SU o DPP4i con una soglia di WTP di €34,000 /QALY.
Sabapathy 2016 ³⁸	Canada, (CAN\$)	- Canagliflozin 300 mg - Canagliflozin 100 mg vs Sitagliptin 100 mg in aggiunta a metformina e sulfanilurea	Costo-efficacia (40 anni)	CANA 300 mg vs SITA 100 mg <i>Costi totali (\$)</i> 44,680 vs 46,897 (diff.:- 2,217) CANA 100 mg vs SITA 100 mg 45,247 vs 47,807 (diff. - 2,560)	CANA 300 mg vs SITA <i>Aspettativa vita (anni)</i> 11.99 vs 11.76 (+0.23) <i>QALYs</i> 8.65 vs 8.35 (+0.31) CANA 100 mg vs SITA <i>Aspettativa vita (anni)</i> 12.04 vs 11.83 (+0.21) <i>QALYs</i> 8.64 vs 8.37 (+0.28)	Canagliflozin (300 mg e100 mg) si associa a riduzione dei costi ed aumento dei QALY rispetto a sitagliptin.	Canagliflozin ha il 100% di probabilità di essere costo-efficace rispetto a sitagliptin per qualsiasi WTP.

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

Terapia farmacologica

Gordon 2016 ³⁶	Regno Unito, <i>Sterline 2015</i>	Alogliptin 12.5/25mg vs sulfanilurea, in aggiunta a metformina	Costo-efficacia e costo-utilità (lifetime)	Alogliptin implica costi più alti (+£1,131 per 12.5mg e +£1,012 per 25mg) per i prezzi più elevati, parzialmente bilanciati dalla riduzione dei costi per complicanze.	Alogliptin 12.5 mg: +0.044 anni di vita +0.103 QALY Alogliptin 25mg: +0.081 anni di vita +0.140 QALY	<i>ICER (£/anno)</i> 12.5mg £25,588 25 mg £12,476 <i>ICUR (£/QALY)</i> 12.5mg £10,959 25 mg £7,217	Alogliptin è una alternativa costo- efficace alle sulfaniluree per i pazienti inadeguatamente controllati con la metformina
Gu et al. 2016 ³¹	Cina, <i>Yuan 2014</i>	Saxagliptin vs Acarbose in aggiunta a metformina	Costo-efficacia e costo-utilità (40 anni)	Saxagliptin si associa a riduzione dei costi (per vantaggi su peso e ipoglicemia) nonostante costi più alti per scompenso cardiaco, stroke e nefropatia	Saxagliptin: Aspett. vita (anni) +0.02 QALY +0.48	Il saxagliptin è superiore ad acarbose, sia per ridotti costi che per aumento dei QALY	Saxagliptin è superiore a acarbose, per un piccolo aumento di QALY e con costi minori, nei pazienti cinesi inadeguatamente controllati con la sola metformina
Permsuwan et al. 2016 ³⁹	Thailandia, <i>Dollari USA</i> <i>2014</i>	DPP4-i (saxagliptin, sitagliptin evidagliptin) vs metformina (MET) e vs sulfaniluree (SU), in monoterapia	Costo-efficacia e costo-utilità (lifetime)	DPP4i aumentano i costi rispetto a MET e SU	DPP4-i riducono i QALY rispetto a MET; DPP4-i aumentano i QALY rispetto a SU (+0.031)	DPP4-i sono inferiori (per minori QALY e maggiori costi) rispetto a MET ICURS vs SU: fra US\$110,215 e US\$137,456 per QALY	La monoterapia con inibitori DPP4 non è un trattamento costo- efficace per gli anziani con diabete in Thailandia rispetto alla metformina o alle sulfaniluree.

5.4. TERAPIA CON INSULINA BASALE

Pazienti con diabete mellito di tipo 2 in trattamento con insulina basale, confronto tra analoghi lenti e insulina umana NPH.

Quesito

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

Critici: Ipoglicemie (8)

Non critici: Qualità della vita (6)
Preferenze del paziente (6)
HbA1c (2)
Peso corporeo (2)
Chetosi (2)

Popolazione Persone con diabete di tipo 2

Intervento Analoghi lenti dell'insulina

Confronto Insulina NPH

Outcome critici Ipoglicemia

Setting Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	L'ipoglicemia ha un impatto notevole sulla qualità della vita nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina ⁴⁰⁻⁴² e rappresenta un ostacolo al raggiungimento dei target glicemici desiderati. Le evidenze disponibili suggeriscono che gli analoghi lenti dell'insulina siano associati ad un minore rischio di ipoglicemia e ad un miglior controllo glico-metabolico, rispetto all'insulina umana, nei soggetti con diabete di tipo 2 ⁴³⁻⁴⁶ .	
Effetti favorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Grandi	Effetti degli analoghi lenti dell'insulina sul rischio di ipoglicemie severe rispetto a insulina NPH Ipoglicemia totale: -30% Ipoglicemia notturna: -52% Nessun effetto significativo sul rischio di ipoglicemia severa	Non ci sono studi di confronto diretto tra insulina NPH e nuovi analoghi lenti dell'insulina (glargine U300 e degludec) e aspart e lispro protaminata.
Effetti sfavorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessun aumento rilevante di eventi avversi con analoghi lenti rispetto a insulina NPH nei trial disponibili in letteratura.	
Grado di evidenza		
<i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto Bassa	Bassa per tutti e tre gli <i>outcome</i> (ipoglicemia totale, notturna e severa).	
Valore		
<i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Il rischio ipoglicemico nei pazienti trattati con insulina è già indicato tra gli obiettivi principali del trattamento dalle principali linee guida ¹⁻⁴ .	
Bilancio degli effetti		
<i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	Il bilancio degli effetti dell'uso degli analoghi lenti dell'insulina rispetto a insulina NPH è favorevole per la riduzione del rischio di ipoglicemia totale e notturna.	Nonostante il disegno "treat-to-target" di quasi tutti i trial inclusi nella valutazione, si è osservata una riduzione di HbA1c e glicemia a digiuno (HbA1c:

-0.1% e glicemia a digiuno:
-4 mg/dl) senza aumento
di peso.

Risorse necessarie

Quale è l'ammontare dei costi previsti?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Costi diretti elevati ⁴⁷ .	L'introduzione dei biosimilari può ridurre i costi medi di alcuni analoghi lenti dell'insulina.

Grado di evidenza sulle risorse necessarie

Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?

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

Costo-efficacia

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Studi di farmacoeconomia hanno mostrato elevati costi diretti per le nuove formulazioni di insulina, nonostante che il rapporto costo-efficacia sia generalmente favorevole per i dati su QALY e eventi ipoglicemici.	L'introduzione dei biosimilari può ridurre i costi medi di alcuni analoghi lenti dell'insulina e può modificare il giudizio sulla costo-efficacia.

Equità

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

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

Accettabilità

L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?

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

Fattibilità

L'intervento è fattibile?

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

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No <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 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 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 checked="" type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
Evidenza su risorse	Molto bassa <input type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input type="checkbox"/>	Alta <input checked="" 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 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. no 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 molto bassa

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

Motivazione della raccomandazione

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

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

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

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Non ci sono dati di efficacia e sicurezza nei soggetti ultrasessantacinquenni;

Considerazioni sull'implementazione

Gli analoghi lenti sono già considerati in Italia lo *standard of care*^{7,8}. La prescrizione di insulina NPH dovrebbe essere fortemente scoraggiata e NPH gradualmente sostituita indipendentemente dal controllo glicemico. I medici di medicina generale e gli specialisti dovrebbero essere informati sui contenuti di questa raccomandazione attraverso specifici corsi di educazione continua in medicina.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa linea guida può essere fatto mediante la consultazione di database già esistenti^{11,12}.

Priorità di ricerca

Nessuna

EVIDENZE A SUPPORTO

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

Stringa di ricerca

Pubmed

("insulin detemir"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "detemir"[All Fields]) OR "insulin detemir"[All Fields] OR "detemir"[All Fields]) OR ("insulin glargine"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "glargine"[All Fields]) OR "insulin glargine"[All Fields] OR "glargine"[All Fields]) OR ("insulin degludec"[Supplementary Concept] OR "insulin degludec"[All Fields] OR "degludec"[All Fields]) OR aspart[All Fields] OR ("insulin lispro"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "lispro"[All Fields]) OR "insulin lispro"[All Fields] OR "lispro"[All Fields]) OR glulisine[All Fields] AND Randomized Controlled Trial[ptyp] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms])

Embase

'detemir'/exp OR detemir OR 'glargine'/exp OR glargine OR 'degludec'/exp OR degludec OR 'aspart'/exp OR aspart OR 'lispro'/exp OR lispro OR 'glulisine'/exp OR glulisine AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 'randomized controlled trial'/de AND 'humans'/de.

Cochrane Library

Trials matching detemir or glargine or degludec or aspart or lispro or glulisine in Title Abstract Keyword - in Trials (Word variations have been searched) [Source: The International Clinical Trial Registry Platform].

Definizioni

L'ipoglicemia è stata definite secondo i criteri dell'American Diabetes Association workgroup ⁴⁸. L'ipoglicemia totale è stata definite come la somma degli eventi di ipoglicemia confermata e severa.

Figura 1 – Effetti del trattamento con analoghi lenti dell'insulina rispetto ad insulina NPH sul rischio di ipoglicemia totale.

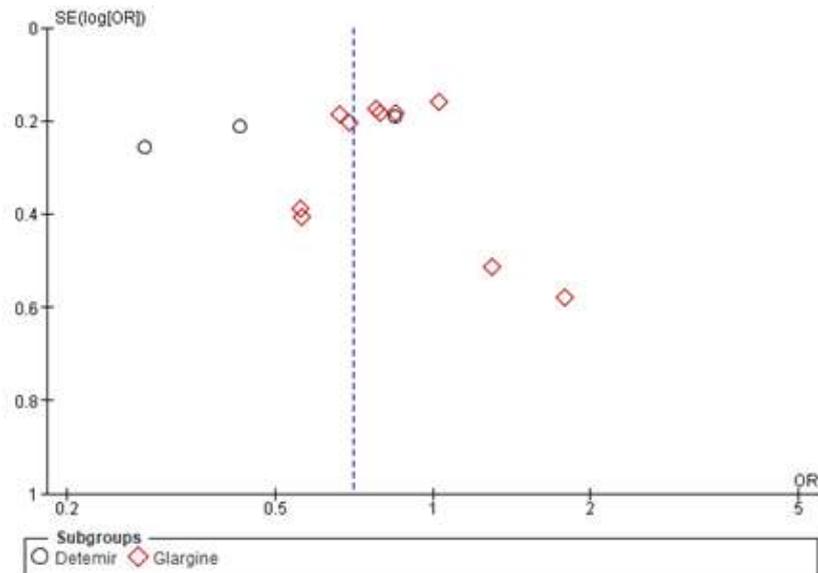
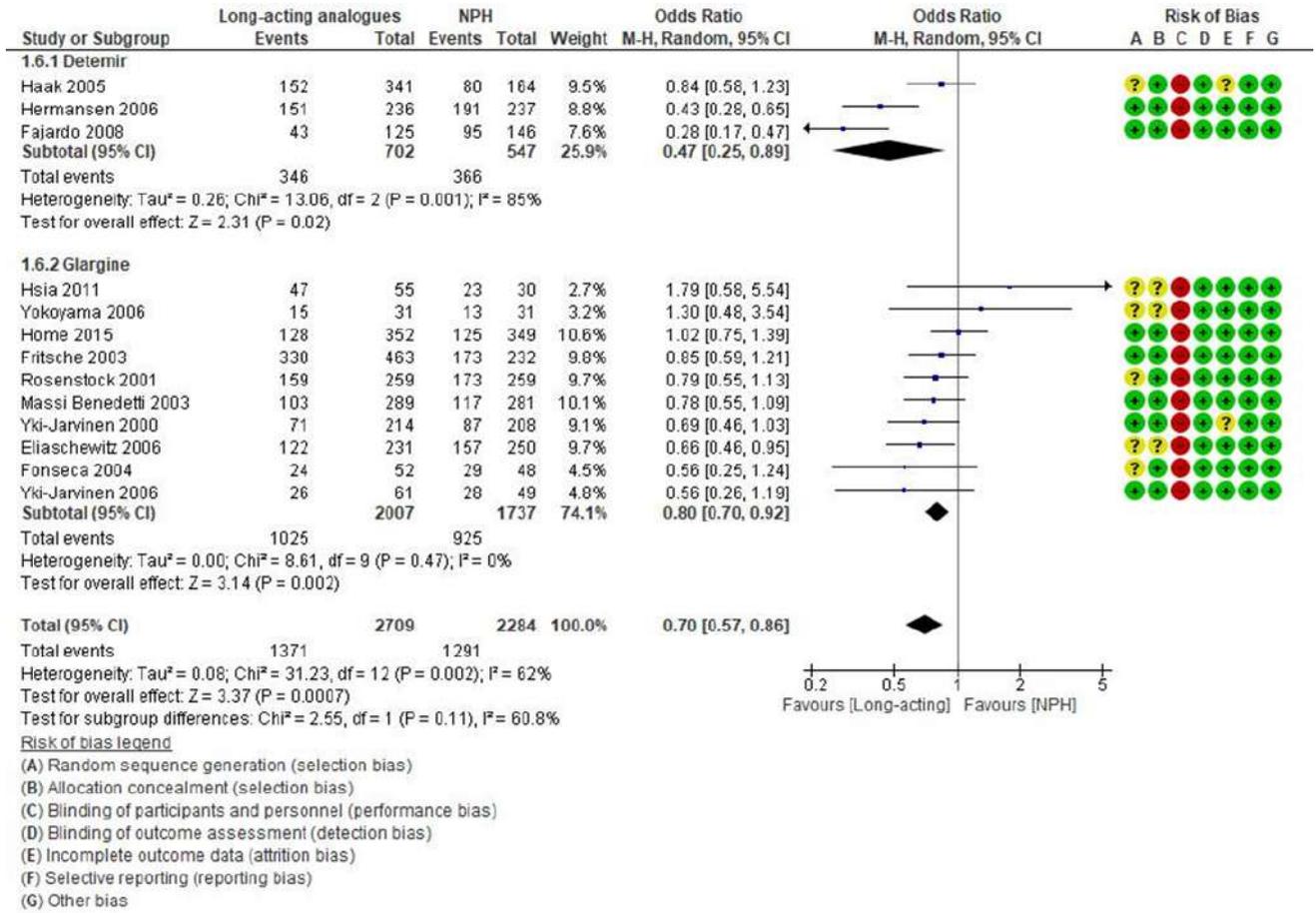


Figura 2 – Effetti del trattamento con analoghi lenti dell'insulina rispetto ad insulina NPH sul rischio di ipoglicemia notturna.

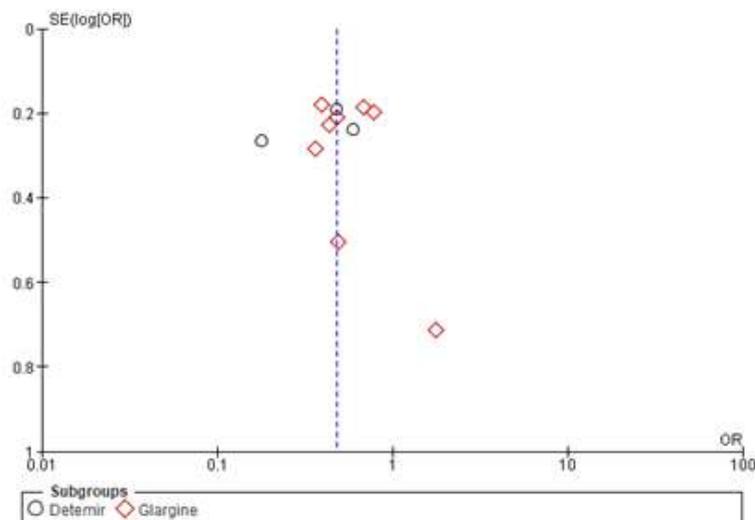
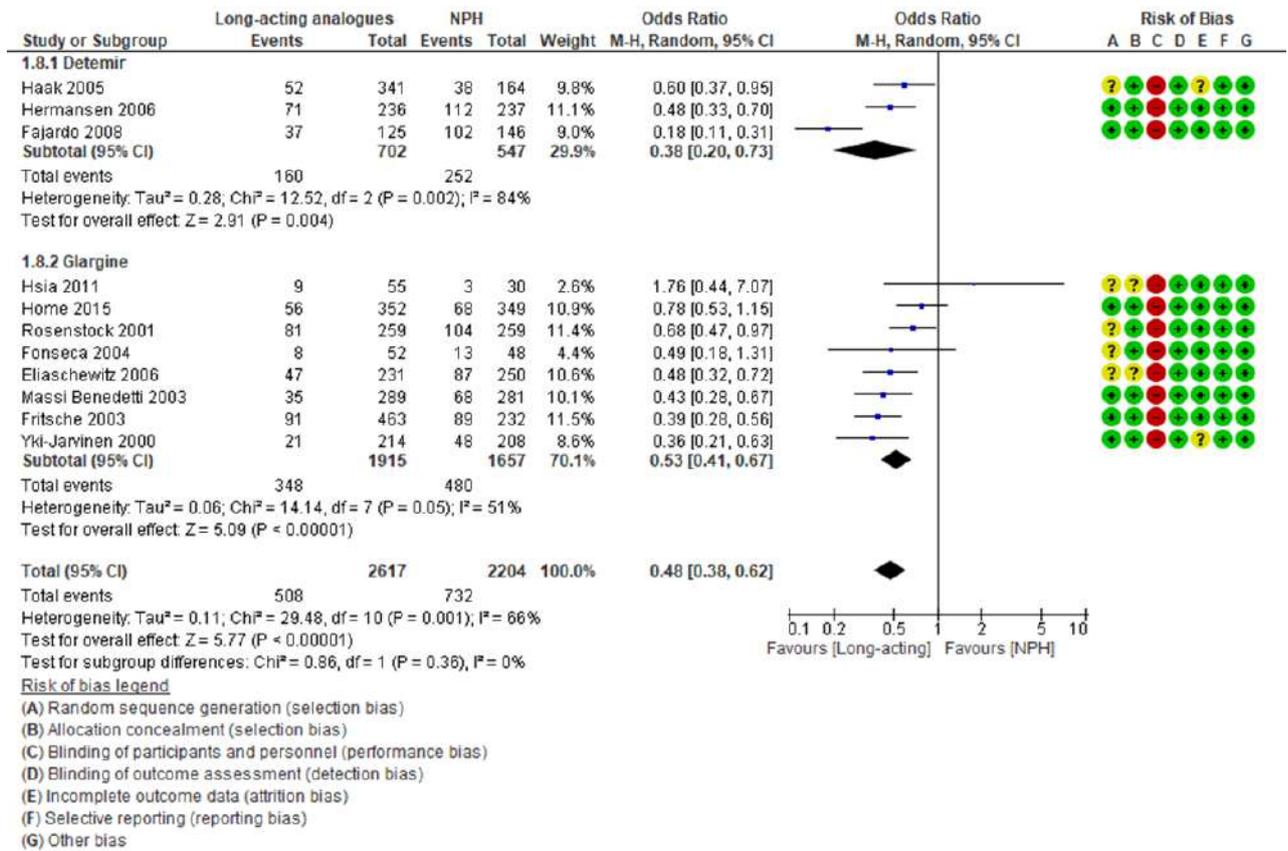
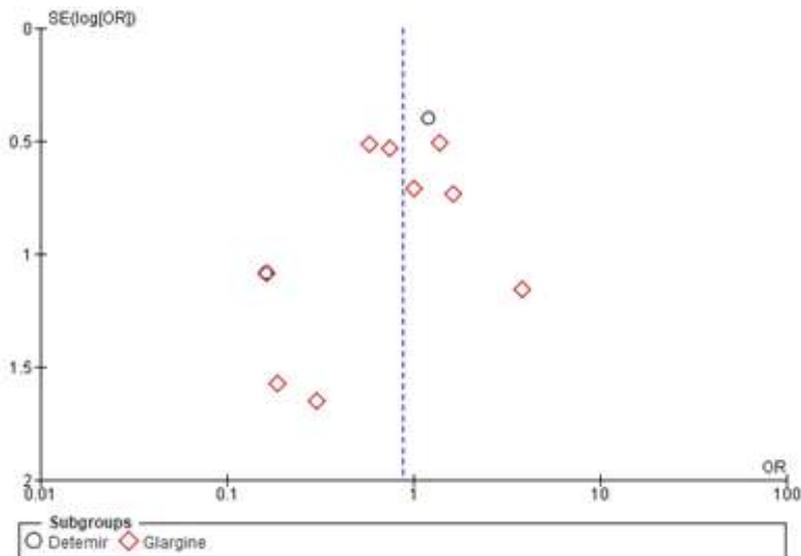
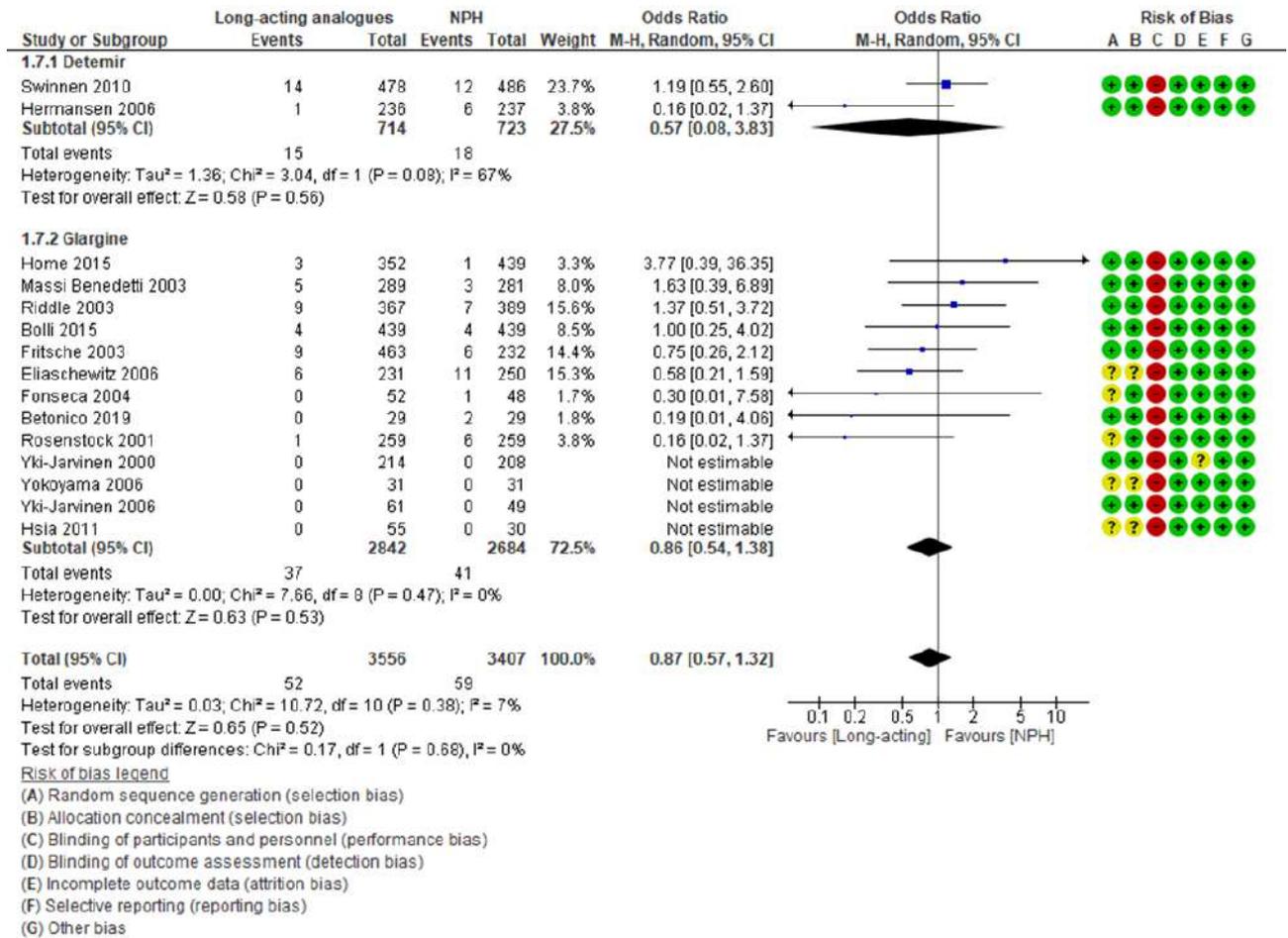


Figura 3 – Effetti del trattamento con analoghi lenti dell'insulina rispetto ad insulina NPH sul rischio di ipoglicemia severa.



Grado di evidenza (GRADE)

Valutazione delle evidenze							Tasso di eventi		Sintesi dei risultati		
Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Tasso di eventi		Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
							Controllo	Trattamento		Controllo	Trattamento
Ipoglicemia totale											
4993 (13 RCTs)	grave ^a	grave ^d	non importante	non importante	associazione molto forte	⊕⊕○○ BASSA	1371/2284 (60.0%)	1291/2709 (47.7%)	OR 0.70 (0.57;0.86)	600 per 1000	88 meno per 1000 (da 139 a 37 meno)
Ipoglicemia notturna											
15892 (3 RCTs)	grave ^a	grave ^d	non importante	non importante	associazione molto forte	⊕⊕○○ BASSA	508/2204 (23.0%)	732/2617 (28.0%)	OR 0.48 (0.38;0.62)	230 per 1000	105 meno per 1000 (da 128 a 74 meno)
Ipoglicemia severa											
3297 (1 RCT)	grave ^a	non importante	non importante	non importante	bias di pubblicazione sospetto	⊕⊕○○ BASSA	59/3407 (1.7%)	52/3556 (1.5%)	OR 0.87 (0.57;1.32)	17 per 1000	2 meno per 1000 (da 7 meno a 5 più)

a. la randomizzazione e l'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; c. Il Funnel plot mostra asimmetria; d. Presenza di eterogeneità; e. dati derivanti da evidenze indirette (mancano trial).

5.5. TERAPIA CON INSULINA PRANDIALE

Pazienti con diabete mellito di tipo 2 in trattamento con insulina prandiale, confronto tra analoghi rapidi e insulina umana regolare.

Quesito

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

Critici: Ipoglicemie (8)

HbA1c (7)

Qualità della vita (7)

Non critici: Preferenze del paziente (6)

Peso corporeo (2)

Chetosi (2)

Popolazione Persone con diabete di tipo 2

Intervento Analoghi rapidi dell'insulina

Confronto Insulina umana regolare

Outcome critici Ipoglicemia; HbA1c; Qualità della vita.

Setting Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	L'ipoglicemia ha un impatto notevole sulla qualità della vita nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina ⁴⁰⁻⁴² e rappresenta un ostacolo al raggiungimento dei target glicemici desiderati. Le evidenze disponibili suggeriscono che gli analoghi rapidi dell'insulina siano associati ad un minore rischio di ipoglicemia e ad un miglior controllo glico-metabolico, rispetto all'insulina umana, nei soggetti con diabete di tipo 1 ⁴⁹ . Alcuni studi suggeriscono possibili vantaggi anche nei pazienti con diabete di tipo 2, ma i risultati non sono univoci e conclusivi ⁵⁰ .	
Effetti favorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccoli	Effetti degli analoghi rapidi dell'insulina rispetto a insulina regolare umana su: Nessun effetto su HbA1c e ipoglicemia Miglioramento della qualità della vita rilevato in uno studio ²	Effetti degli analoghi rapidi dell'insulina sulla glicemia post-prandiale I trial clinici di breve durata (non inclusi nella valutazione delle evidenze per questa raccomandazione) mostrano un miglioramento delle glicemie postprandiali rispetto alla terapia con insulina regolare umana ⁵¹ .
Effetti sfavorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessun aumento rilevante di eventi avversi con analoghi rapidi rispetto a insulina regolare umana nei trial disponibili in letteratura.	
Grado di evidenza		
<i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Molto bassa per HbA1c; bassa per tutti gli altri <i>outcome</i> critici.	
Valore		
<i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Il rischio ipoglicemico, la HbA1c e la qualità della vita nei pazienti trattati con insulina	

sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento dalle principali linee guida¹⁻⁴.

Bilancio degli effetti

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Il bilancio degli effetti dell'uso degli analoghi rapidi dell'insulina rispetto a insulina regolare umana è favorevole per il miglioramento della qualità della vita senza effetti negativi.	Gli analoghi rapidi dell'insulina migliorano il controllo glicemico postprandiale. ⁵⁰

Risorse necessarie

Quale è l'ammontare dei costi previsti?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderate	Costi diretti elevati ⁴⁷ .	L'introduzione dei biosimilari può ridurre i costi medi di alcuni analoghi lenti dell'insulina.

Grado di evidenza sulle risorse necessarie

Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Bassa	Ci sono pochi studi sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	

Costo-efficacia

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Studi di farmacoeconomia hanno mostrato costi diretti più elevati per gli analoghi rapidi dell'insulina; il rapporto costo-efficacia potrebbe essere favorevole per gli analoghi visti i piccoli effetti sul rischio ipoglicemico ed il miglioramento possibile della qualità della vita.	L'introduzione dei biosimilari può ridurre i costi medi di alcuni analoghi lenti dell'insulina e può modificare il giudizio sulla costo-efficacia.

Equità

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

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

Accettabilità

L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?

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

Fattibilità

L'intervento è fattibile?

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

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 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 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 <input type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input type="checkbox"/>	Alta <input checked="" 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 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. no 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 debole a favore dell'intervento, con qualità delle prove molto bassa

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

Motivazione della raccomandazione

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

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

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

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Nessuno

Considerazioni sull'implementazione

Gli analoghi rapidi dell'insulina sono già considerati in Italia lo *standard of care*^{7,8}

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa linea guida può essere effettuata mediante la consultazione di database già esistenti^{11,12}.

Priorità di ricerca

Nessuna

EVIDENZE A SUPPORTO

Trial clinici randomizzati, della durata di almeno 24 settimane, di confronto tra analoghi rapidi dell'insulina e insulina regolare umana in pazienti con diabete di tipo 2. La ricerca è stata condotta fino al 20 Maggio 2020.

Stringa di ricerca

Pubmed

("insulin detemir"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "detemir"[All Fields]) OR "insulin detemir"[All Fields] OR "detemir"[All Fields]) OR ("insulin glargine"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "glargine"[All Fields]) OR "insulin glargine"[All Fields] OR "glargine"[All Fields]) OR ("insulin degludec"[Supplementary Concept] OR "insulin degludec"[All Fields] OR "degludec"[All Fields]) OR aspart[All Fields] OR ("insulin lispro"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "lispro"[All Fields]) OR "insulin lispro"[All Fields] OR "lispro"[All Fields]) OR glulisine[All Fields] AND Randomized Controlled Trial[ptyp] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms])

Embase

'detemir'/exp OR detemir OR 'glargine'/exp OR glargine OR 'degludec'/exp OR degludec OR 'aspart'/exp OR aspart OR 'lispro'/exp OR lispro OR 'glulisine'/exp OR glulisine AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 'randomized controlled trial'/de AND 'humans'/de.

Cochrane Library

Trials matching detemir or glargine or degludec or aspart or lispro or glulisine in Title Abstract Keyword - in Trials (Word variations have been searched) [Source: The International Clinical Trial Registry Platform].

Definizioni

L'ipoglicemia è stata definita secondo i criteri dell'American Diabetes Association workgroup ⁴⁸. L'ipoglicemia totale è stata definita come la somma degli eventi di ipoglicemia confermata e severa.

Figura 1 – Effetti del trattamento con analoghi rapidi dell'insulina rispetto ad insulina regolare umana sul rischio di ipoglicemia totale.

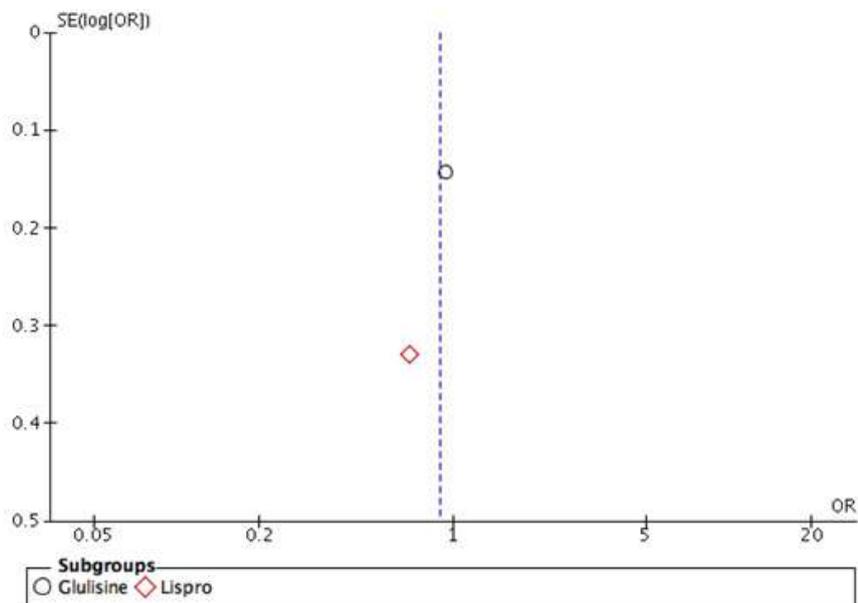
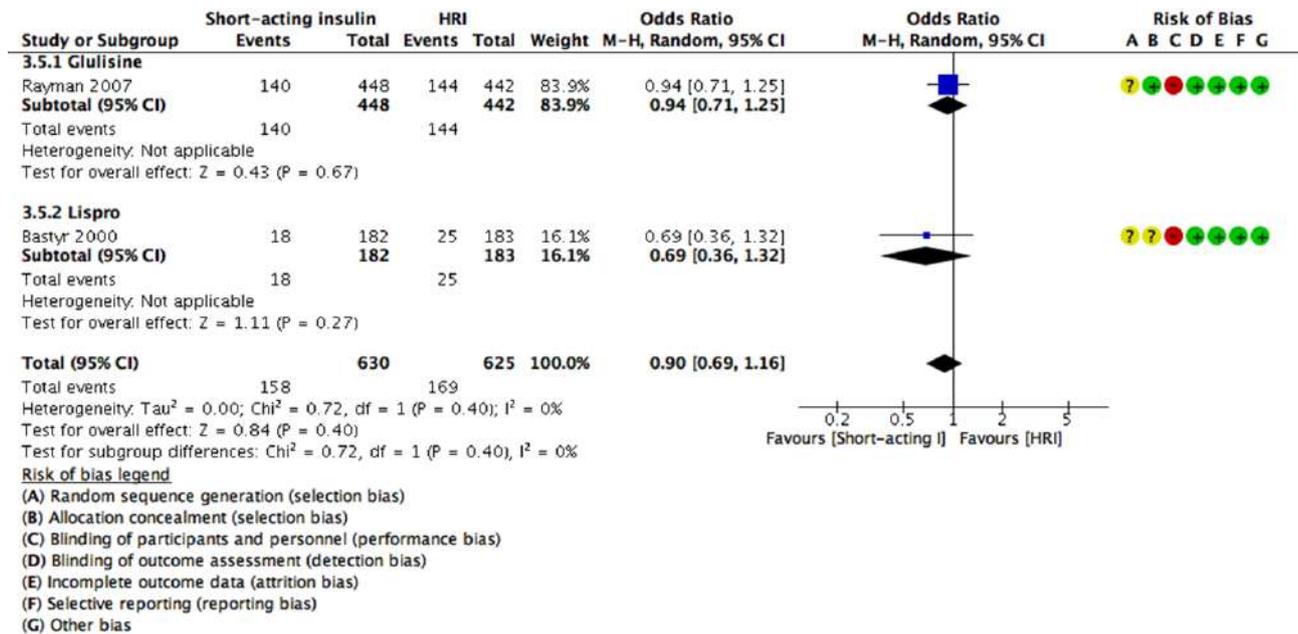


Figura 2 – Effetti del trattamento con analoghi rapidi dell'insulina rispetto ad insulina umana regolare sul rischio di ipoglicemia notturna.

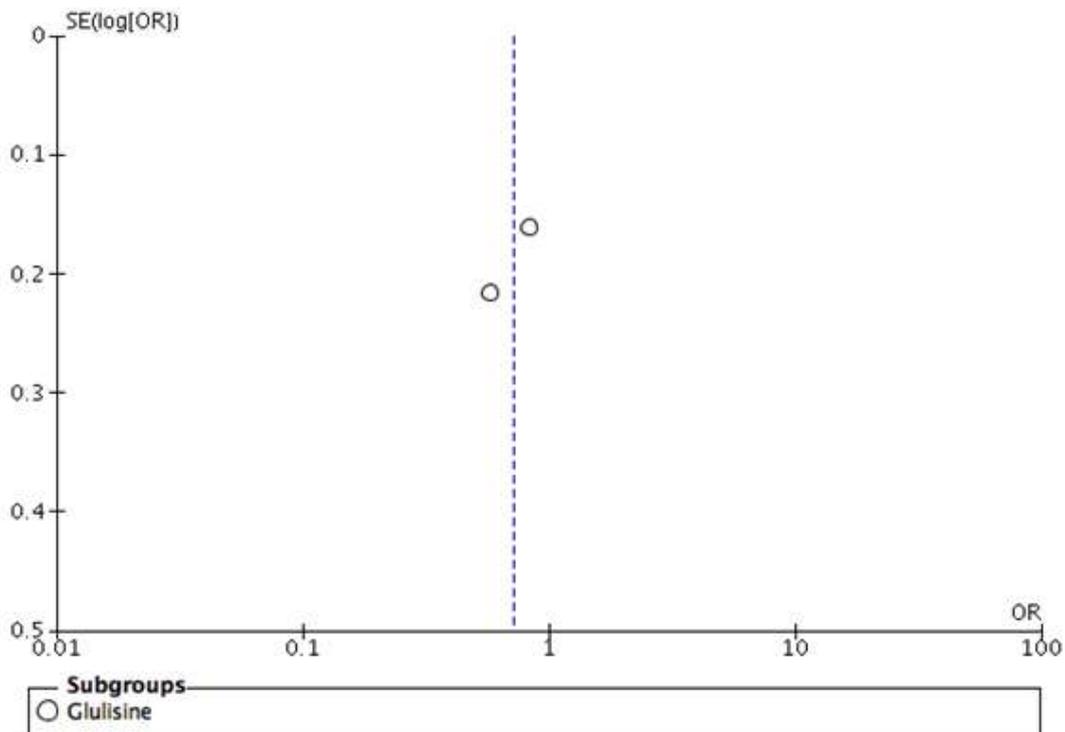
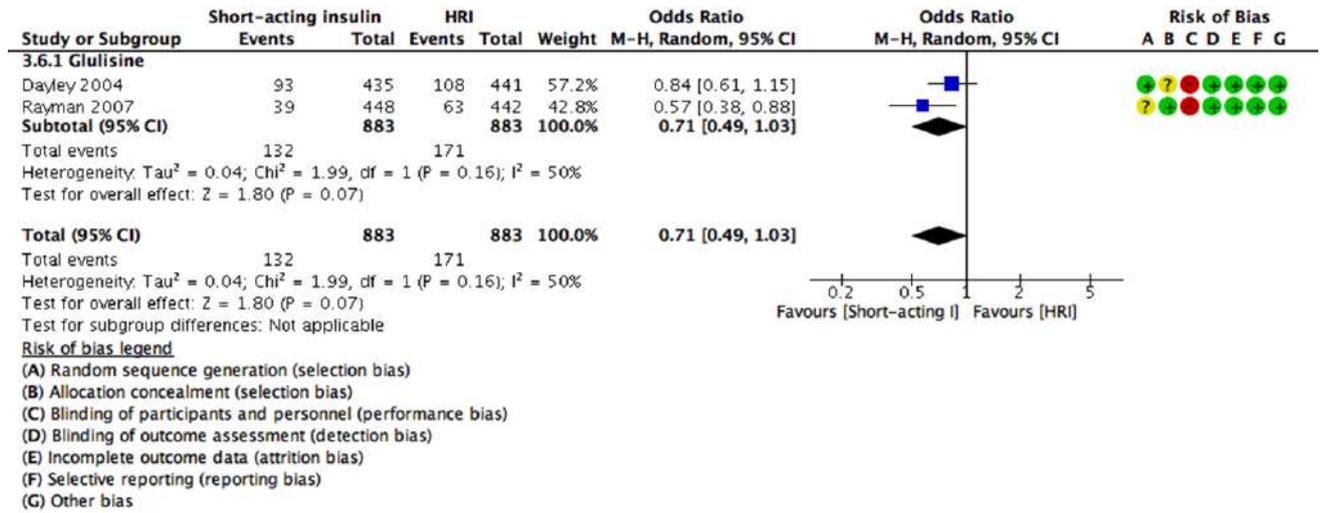


Figura 3 – Effetti del trattamento con analoghi rapidi dell'insulina rispetto ad insulina regolare umana sul rischio di ipoglicemia severa.

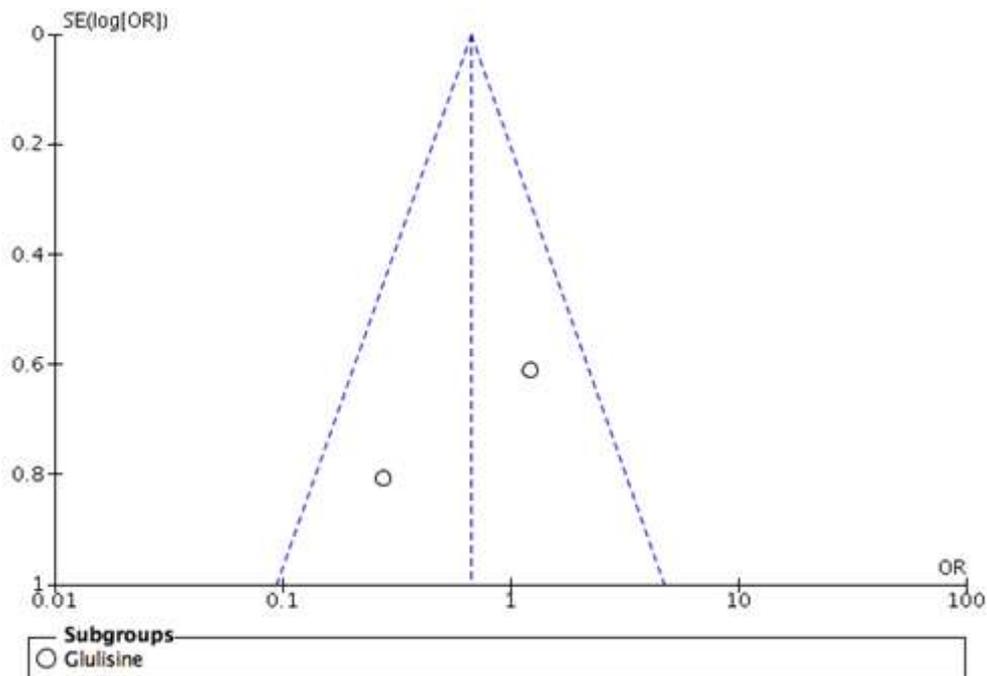
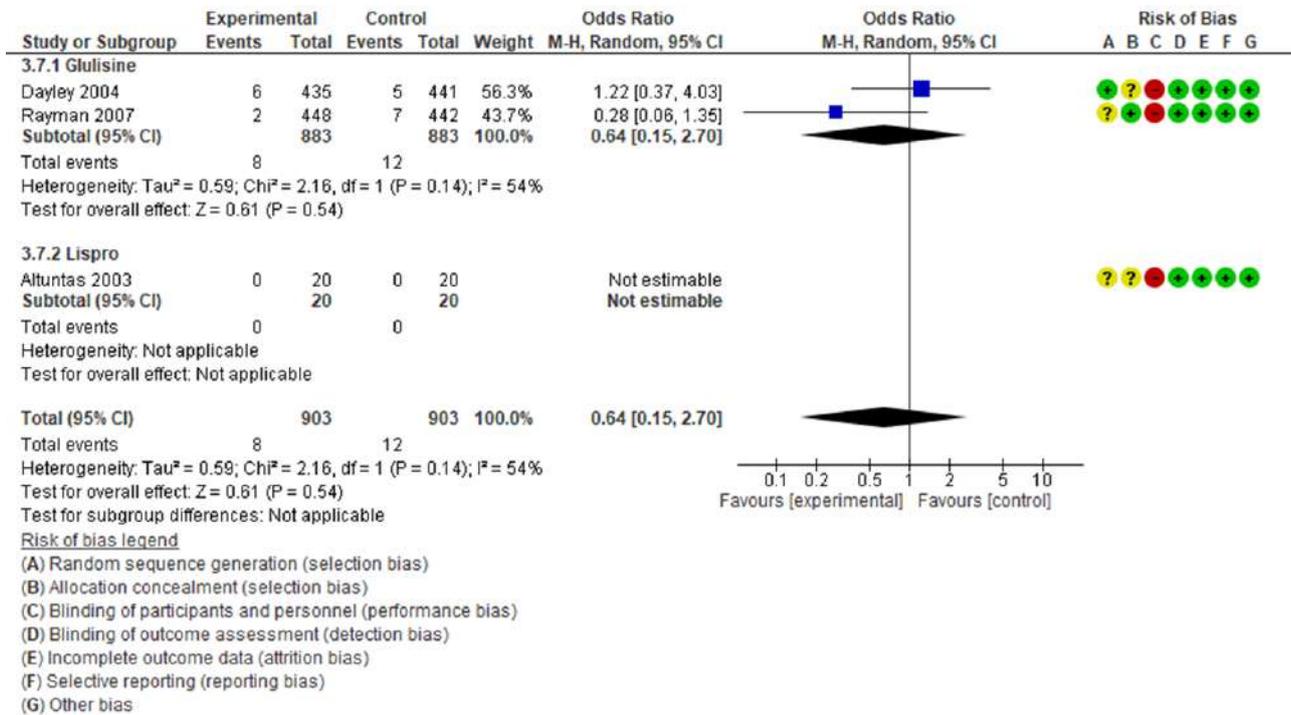
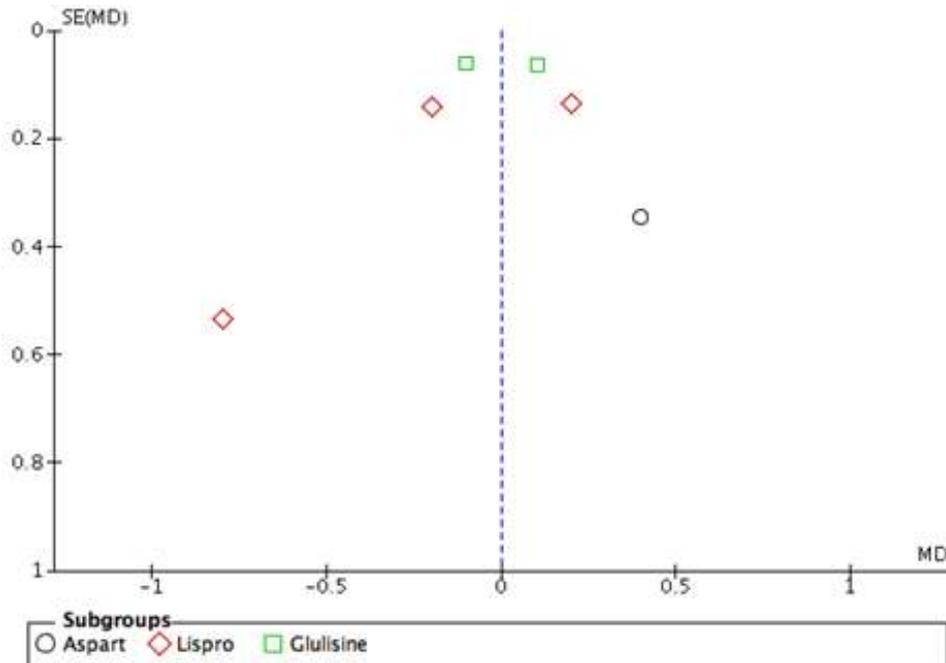
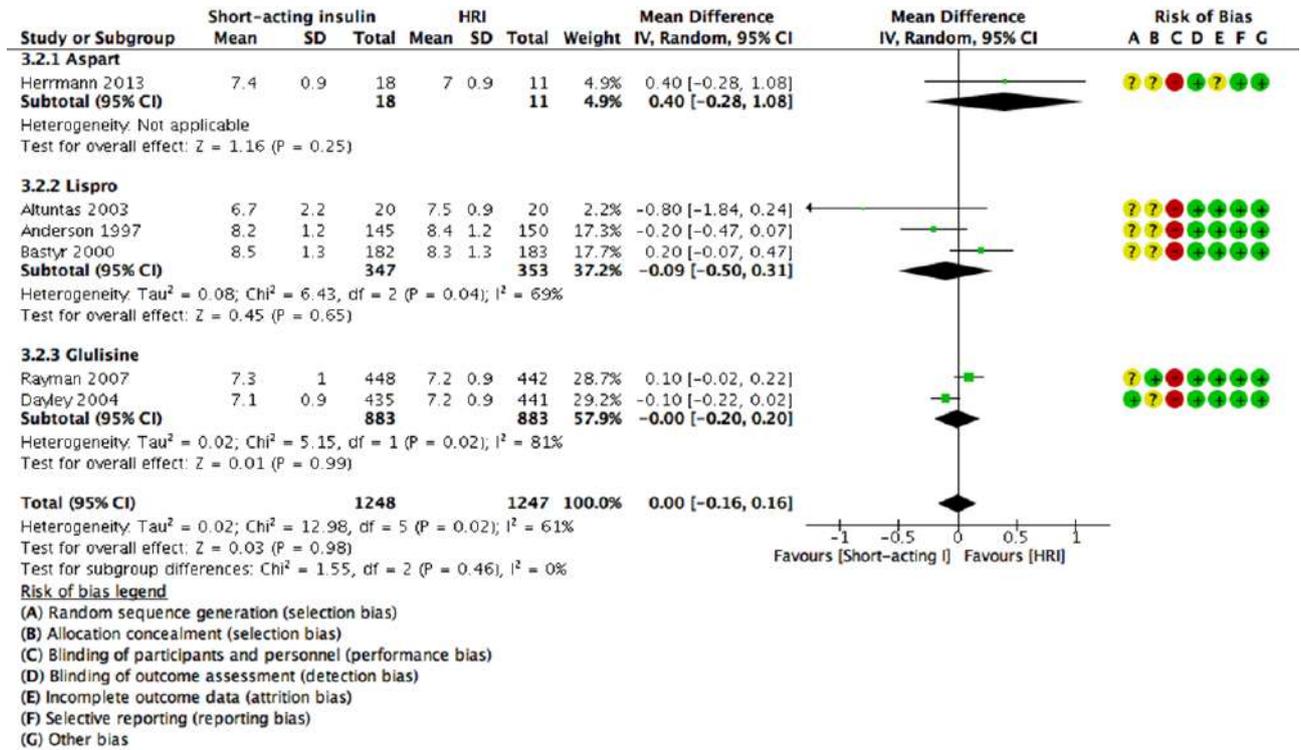


Figura 3 – Effetti del trattamento con analoghi rapidi dell'insulina rispetto ad insulina regolare umana sulla HbA1c a fine studio.



Grado di evidenza (GRADE)

Valutazione delle evidenze							Tasso di eventi		Sintesi dei risultati		
Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Tasso di eventi		Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
							Controllo	Trattamento		Controllo	Trattamento
Ipoglicemia totale											
1255 (2 RCTs)	grave ^a	non importante	non importante	grave ^b	nessuno	⊕⊕○○ BASSA	169/625 (27.0%)	158/630 (25.1%)	OR 0.90 (0.69;1.16)	270 per 1000	20 meno per 1000 (da 67 meno a 30 più)
Ipoglicemia notturna											
1766 (2 RCTs)	grave ^a	non importante	non importante	grave ^b	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATA	171/883 (19.4%)	132/883 (14.9%)	OR 0.71 (0.49;1.03)	194 per 1000	48 meno per 1000 (da 88 meno a 5 più)
Ipoglicemia severa											
1806 (3 RCTs)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^b	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSA	12/903 (1.3%)	8/903 (0.9%)	OR 0.67 (0.27;1.63)	13 per 1000	4 meno per 1000 (da 10 meno a 8 più)

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

HbA1c

2495 (6 RCTs)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^b	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSA	1247	1248	-	La HbA1c media a fine studio era 7.6 %	DM 0.0 % (0.11 meno a 0.11 più)
------------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	---------	---------------------	------	------	---	--	---

Qualità della vita

365 (1 RCT)	grave ^a	non importante	non importante	grave ^b	nessuno	⊕⊕○○ BASSA	-	-	-	-	-
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	---	---	---	---	---

a. la randomizzazione e l'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; c. Il Funnel plot mostra asimmetria; d. Presenza di eterogeneità; e. dati derivanti da evidenze indirette (mancano trial).

5.6. TERAPIA INSULINICA CON MICROINFUSORI

Pazienti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato in trattamento con iniezioni multiple di insulina, confronto tra somministrazione di insulina mediante microinfusori e iniezioni multiple.

Quesito

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

Critici: Ipoglicemia severa (8)
HbA1c (8)
Qualità della vita (7)
Preferenze del paziente (7)

Non critici: Chetosi (4)
Peso corporeo (2)

Popolazione Persone con diabete di tipo 2

Intervento Microinfusore

Confronto Iniezioni multiple di insulina

Outcome critici Ipoglicemia severa; HbA1c; Qualità della vita; Preferenze del diabete.

Setting Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente Sì	Le evidenze disponibili suggeriscono che la terapia con microinfusori sia associata ad un minore rischio di ipoglicemia e ad un miglior controllo glico-metabolico, rispetto alla terapia multiiniettiva, nei soggetti con diabete di tipo 1 ^{52,53} ; i possibili effetti benefici nei pazienti con diabete di tipo 2 sono invece meno chiari ed i risultati degli studi meno univoci e conclusivi ⁵⁴	
Effetti favorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Effetti della terapia con microinfusore rispetto a quella multi-iniettiva Nessun effetto significativo sul rischio di ipoglicemia severa, HbA1c. Dati non conclusivi sulla qualità della vita. Nessun dato disponibile sulle preferenze del paziente.	I microinfusori potrebbero avere dei vantaggi in alcuni specifici sottogruppi di pazienti con diabete di tipo 2 (ad es.: quelli con necessità di basalizzazione diversa durante le ore notturne) ed avere svantaggi in altri (ad es.: pazienti con minore confidenza con la tecnologia).
Effetti sfavorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessuno	La complessità dei microinfusori potrebbe teoricamente aumentare i rischi di effetti sfavorevoli in alcuni pazienti.
Grado di evidenza		
<i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Molto bassa per HbA1c e preferenze del paziente e bassa per le ipoglicemie severe.	
Valore		
<i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Il rischio ipoglicemico, la HbA1c nei pazienti trattati con insulina sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento dalle principali linee guida ¹⁻⁴ .	
Bilancio degli effetti		
<i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive

Neutrale	Il bilancio degli effetti dell'uso del microinfusore rispetto alle iniezioni multiple di insulina è neutrale.	E' ragionevole pensare che il bilancio degli effetti possa essere favorevole per alcuni sottogruppi di pazienti (ad es.: quelli con necessità di basalizzazione diversa durante le ore notturne) e sfavorevole in altri (ad es.: pazienti con minore confidenza con la tecnologia).
----------	---	---

Risorse necessarie

Quale è l'ammontare dei costi previsti?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Elevati	Costi diretti molto elevati che potrebbero essere ridotti con nuovi dispositivi.	

Grado di evidenza sulle risorse necessarie

Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Nessuno studio	Non ci sono studi sull'argomento riferiti a pazienti con diabete di tipo 2 ⁵⁵ (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	

Costo-efficacia

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non so	Non ci sono studi sull'argomento riferiti a pazienti con diabete di tipo 2 ⁵⁵ (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	

Equità

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente ridotta	Il corretto utilizzo dei microinfusori richiede specifici corsi educativi, acquisizione di competenze tecniche ed un continuo ed accurato follow-up in centri specialistici, l'accessibilità ai quali potrebbe non essere agevole per tutti i pazienti, soprattutto quelli residenti lontano dai centri abitati.	

Accettabilità

L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?

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

Fattibilità

L'intervento è fattibile?

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

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	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"/>
Effetti favorevoli	Trascurabili <input checked="" type="checkbox"/>	Piccoli <input 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 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 checked="" 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 type="checkbox"/>
Evidenza su risorse	Molto bassa <input type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>			Nessuno studio <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 checked="" type="checkbox"/>	Probab. no 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 type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input checked="" type="checkbox"/>
Fattibilità	No <input type="checkbox"/>	Probab. no <input type="checkbox"/>	Probab. si <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input checked="" type="checkbox"/>

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

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

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

Motivazione della raccomandazione

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

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

Non ci sono studi specifici di natura economica per valutare la costo-efficacia dell'intervento proposto in pazienti con diabete di tipo 2.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

I microinfusori potrebbero avere dei vantaggi in alcuni specifici sottogruppi di pazienti con diabete di tipo 2 come quelli con necessità di basalizzazione diversa durante le ore notturne, ovvero i pazienti che non riescono a controllare la glicemia al risveglio perché le esistenti formulazioni di insuline basali non permettono la necessaria flessibilità. Mancano tuttavia studi o analisi per sottogruppo che prendano in considerazione questa categoria di pazienti con diabete di tipo 2.

Considerazioni sull'implementazione

Nessuna

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa linea guida può essere effettuata mediante la consultazione di database già esistenti^{11,12}.

Priorità di ricerca

Sono necessari studi nel diabete di tipo 2 che cerchino di caratterizzare meglio gli eventuali sottogruppi di pazienti che possano maggiormente beneficiare di una terapia insulinica con microinfusore. Studi di natura economica sono altrettanto necessari per cercare di rafforzare la presente raccomandazione.

EVIDENZE A SUPPORTO

I dati derivano da una metanalisi già pubblicata alla quale si rimanda per informazioni più dettagliate⁵⁶.

Stringa di ricerca

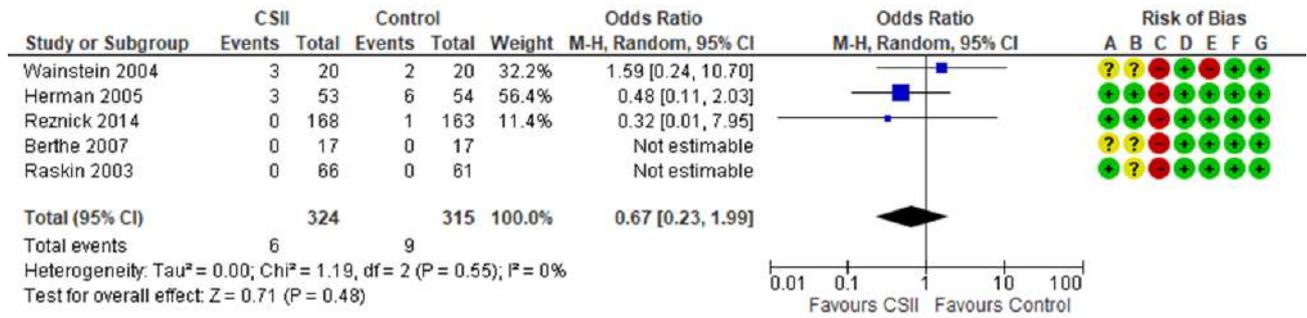
Pubmed

"CSII"[All Fields] OR "continuous subcutaneous insulin infusion"[All Fields] OR "CGM"[All Fields] OR "continuous glucose monitoring"[All Fields] OR "FGM"[All Fields] OR "flash glucose monitoring"[All Fields] OR "sensor-augmented pump"[All Fields]

Definizioni

L'ipoglicemia è stata definita secondo i criteri dell'American Diabetes Association workgroup⁴⁸. L'ipoglicemia totale è stata definita come la somma degli eventi di ipoglicemia confermata e severa.

Figura 1 – Effetti del trattamento insulinico somministrato con microinfusore o mediante iniezioni multiple sul rischio di ipoglicemia severa.



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

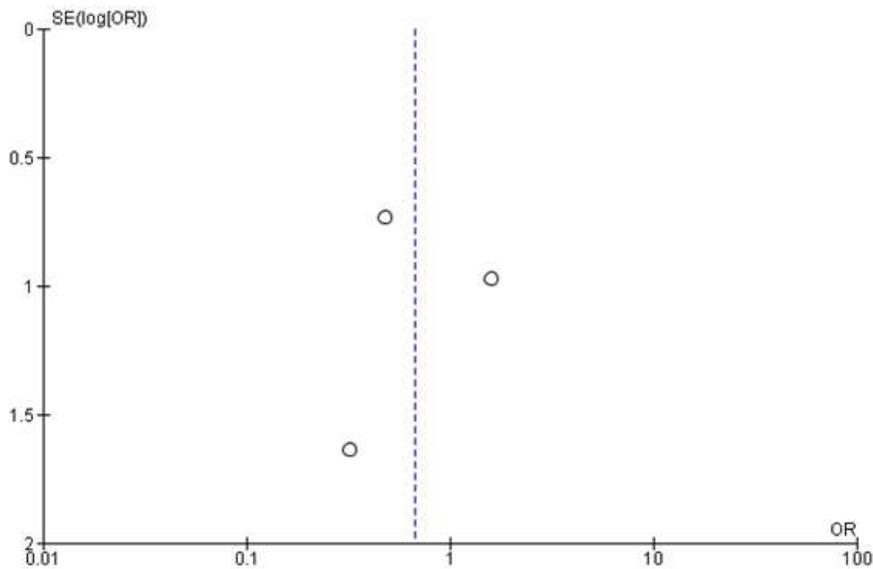
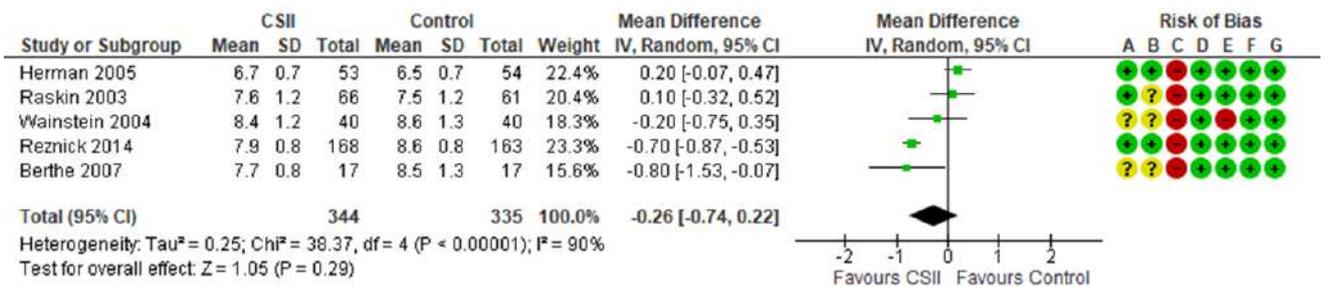
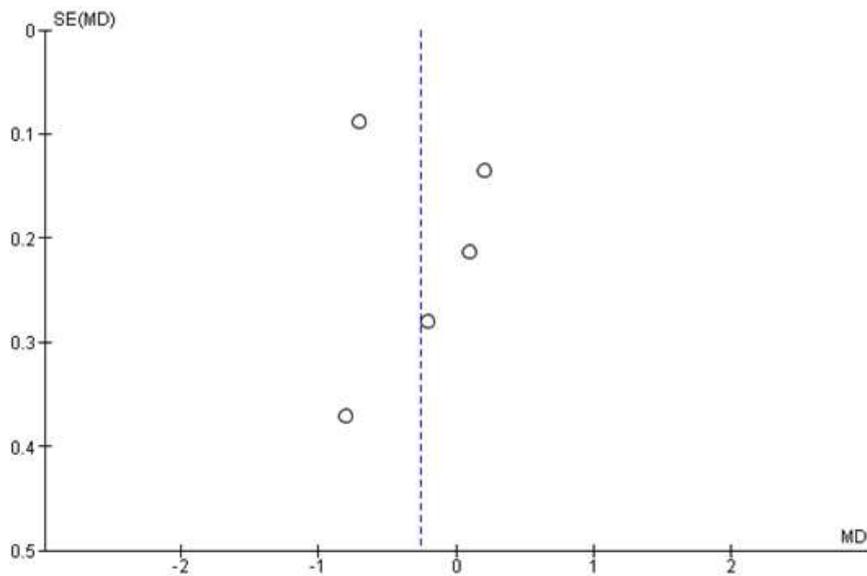


Figura 2 – Effetti del trattamento insulinico somministrato con microinfusore o mediante iniezioni multiple sulla HbA1c a fine studio.



Risk of bias legend

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



Grado di evidenza (GRADE)

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

Ipoglicemia totale

639 (5 RCTs)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^c	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSA	9/315 (2.9%)	6/324 (1.9%)	OR 0.67 (0.23 to 1.99)	29 per 1000	88 meno per 1000 (da 139 a 37 meno)
-----------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	---------	------------------------	-----------------	-----------------	-------------------------------------	----------------	--

HbA1c

679 (5 RCTs)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^c	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSA	335	344	-	The mean hbA1c was 0	105 meno per 1000 (da 128 a 74 meno)
-----------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	---------	------------------------	-----	-----	---	--------------------------------	---

Preferenza dei pazienti

679 (5 RCTs)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^c	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSA	-	-	-	-	-
-----------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	---------	------------------------	---	---	---	---	---

Qualità della vita

679 (5 RCTs)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^c	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSA	-	-	-	-	-
-----------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	---------	------------------------	---	---	---	---	---

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

Evidenze farmacoeconomiche per la terapia insulinica

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

Stringa di ricerca:

Search string: (economic or cost or cost-effectiveness) and drugs and (glycemic control type 2 diabetes) Filters: in the last 10 years

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

Translations

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

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

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

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

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

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

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

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

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
Insulina basale							
Permsuwan 2016 ⁵⁷	Tailandia, Dollari USA 2014	Glargine vs NPH	Costo-efficacia e costo-utilità (50 anni)	Glargine si associa a costi maggiori di NPH per costo del farmaco e complicanze renali, parzialmente compensati da ridotte complicanze cardiovascolari e minor rischio di ipoglicemia	Glargine aumenta i QALY rispetto a NPH	ICUR US\$7216/QALY, ICER US\$5,201/anno	Il costo incrementale per QALY è oltre le soglie accettabili in Tailandia. I risultati sono discordanti rispetto a paesi in cui glargine era costo-efficace, forse per le ampie differenze nei prezzi dei farmaci
Permsuwan 2017 ⁵⁸	Tailandia, Dollari USA 2015 (THB convertiti in US\$)	IDet vs IGlar	Costo-efficacia (50 anni)	<i>Costi totali (US\$)</i> IGlar 66,674.03 IDet: 90,417.63	<i>Aspettativa vita (anni)</i> IGlar: 13.116 IDet: 13.119 <i>QALYs</i> IGlar: 8.908 IDet: 8.921	IDet (vs IGlar) ICER: 1.7 milioni US\$/QALY	IDet non è costo-efficace rispetto a IGlar
Brandle ⁴⁰	Svizzera, Franchi	IGlarU100 vs NPH	Costo-efficacia	Costi diretti +CHF 2,578	<i>Aspett. vita (anni)</i> +0.05 <i>QALYs</i> +0.09	ICER di IGlar: CHF 26,271/QALY CHF 51,100 /anno	Glargine è costo-efficace rispetto a NPH
Cheng 2019 ⁵⁹	Cina, Dollari USA	IDeg vs IGlarU100 (Review)	Costo-efficacia	Costi diretti +\$3278	QALY +0.0053	ICER \$613,443/QALY	Degludec non appare essere costo-efficace rispetto a glargine U100 nei pazienti cinesi con diabete di tipo 2

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

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
Davies 2016 ⁶⁰	Regno Unito <i>Sterline</i> 2015	IDegLira vs Basal Insulin+Liraglutide IDegLira vs IGlar+3xIAsp IDegLira vs Up- titrated IGLar	Costo-utilità (40 anni)	Rispetto a Insulina basale+Liraglutine e IGlar+3xIAsp e IGLar up- titrato, IDegLira incrementa i QALYs di +0,123, +0,414 e +0,237 rispettivamente.	Rispetto a Insulina basale+Liraglutine e IGlar+3xIAsp, IDegLira riduce i costi diretti sanitari complessivi (- £971 e -£1.698) a causa delle complicazioni legate al diabete evitate. Rispetto a IGLar up- titrato, IDegLira aumenta i costi (+£ 1.441) a causa del prezzo di acquisto più alto.	Rispetto a Insulina basale+Liraglutine e IGlar+3xIAsp, IDegLira è dominante aumentando i QALY e riducendo i costi diretti sanitari. Rispetto a IGLar up- titrato, IDegLira ha un ICER di £6.090 per QALY.	IDegLira è costo-efficace (o addirittura dominante) vs le attuali opzioni di intensificazione dell'insulina in pazienti con I diabete di tipo 2 non controllati con insulina basale
Drummord 2018 ⁶¹	Regno Unito <i>Sterline</i> 2016	IDegLira vs BBI	Costo-utilità (1 anno)	IDegLira aumenta I QALY di +0,0512 a causa della riduzione degli eventi ipoglicemici e dell'effetto sul cambiamento del BMI	I costi sono più alti per IDegLira (+£303) a causa dei costi di acquisizione più elevati che sono parzialmente compensati dai risparmi connessi con gli eventi evitati, così come l'uso di ago ad SMGB	IDegLira è costo- efficace con un ICER di £5,924 per QALY	IDegLira è costo-efficace vs BBI per la gestione dei pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con il regime di insulina basale quando si considera una soglia WTP di £ 20.000 per QALY.

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

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
Dempsey 2018 ⁶²	USA <i>Dollari USA</i>	IDegLira (intensificato con BBI dopo 5 anni di trattamento) vs BBI	Costo-ultilità (prospettiva di vita)	IDegLira incrementa sia gli anni di vita di +0,02 che i QALY di +0,22 a ritardando e/o riducendo l'insorgenza delle complicanze legate al diabete	IDegLira è associata a un risparmio di circa \$3.571 (per paziente nel corso della vita) per costi di acquisizione più bassi e ridotta incidenza di complicanze	IDegLira è dominante e i risultati sono stabili nelle analisi di sensibilità, solo quando i costi di aghi, SMBG o insulina glargine variano IDegLira ha comporta costi crescenti con ICER che rimane ben al di sotto di una WTP di \$ 100.000 per QALY	IDegLira è un'opzione dominante vs BBI o almeno un'opzione costo-efficace per il paziente con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato con regime di insulina basale quando si considera la prospettiva del pagatore negli Stati Uniti
Torre 2018 ⁶³	Italia <i>Euro</i>	IDegLira vs BBI	Minimizzazione dei costi	-	IDegLira incrementa i costi sanitari diretti di 2.126,99 € contro 1.568,63 € per BBI. La differenza dei costi si riduce quando si considerano i costi indiretti per l'ipoglicemia (€2.145,76 vs €1.711,89) e i costi sono equivalenti quando si riduce la dose di IDegLira a 26,3U.	-	IDegLira è una valida alternativa a BBI che permette un'adeguata gestione dei pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con la BBI e mostra anche un buon rapporto costo-efficacia
Hunt 2017 ⁶⁴	USA <i>Dollari USA</i> 2015	IDegLira (intensificato con BBI dopo 5 anni di trattamento) vs liraglutide vs insulina basale	Costo-efficacia (prospettiva di vita)	IDegLira incrementa sia gli anni di vita di +0,02 e i QALY di +0,03 ritardando e/o prevenendo l'insorgenza di complicanze	IDegLira determina risparmio di circa \$17.687 (per paziente nel corso della vita) a causa dei costi di acquisizione più bassi e una ridotta incidenza di complicanze	IDegLira è dominante	IDegLira è un'opzione dominante rispetto a liraglutide aggiunto all'insulina basale per il paziente con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato con il regime di insulina basale

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

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
Insulina prandiale							
Farshchi 2016 ⁶⁵	Iran, Dollari USA 2012	BiAsp vs NPH+HRI	Costo-efficacia e costo-utilità (6 mesi)	Costi diretti: US\$ 595.15 BiAsp30 US\$ 726.34 NPH+HRI.	HbA1c: BiAsp30 -2.4±1.3% NPH+HRI -2.3±1.5% Ipoglicemie più frequenti con NPH+HRI. Maggiori QALY con BiAsp30	BiAsp30 è più conveniente di NPH+HRI per minori costi e maggiori QALY	BiAsp30 è preferibile rispetto a NPH+HRI

Bibliografia essenziale

1. https://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018_protetto2.pdf. Last accessed on April, 11st 2021.
2. NICE. Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. 2015 [cited 2018 Apr 4]. p. 1–57. . 2018. at Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-1837338615493>. .)
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care* 2009;32:193-203.
4. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes care* 2021;44:S111-s24.
5. Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *European journal of heart failure* 2020;22:196-213.
6. Mannucci E, Naletto L, Vaccaro G, et al. Efficacy and safety of glucose-lowering agents in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis of randomized, active comparator-controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2021;31:1027-34.
7. Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Mannucci E. Effect of metformin on all-cause mortality and major adverse cardiovascular events: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2020.
8. Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, Sesti G, Mannucci E, Monami M. Major cardiovascular events, heart failure, and atrial fibrillation in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2020;30:1106-14.
9. Mannucci E, Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G. Effect of insulin secretagogues on major cardiovascular events and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2020;30:1601-8.
10. Barrera FJ, Toloza FJ, Ponce OJ, et al. The validity of cost-effectiveness analyses of tight glycemic control. A systematic survey of economic evaluations of pharmacological interventions in patients with type 2 diabetes. *Endocrine* 2020.
11. <https://www.siditalia.it/ricerca/centro-studi-e-ricerche/22-ricerca/centro-studi-e-ricerche/68-arno-diabete>. Last accessed on April, 11st 2021.
12. <https://aemmedi.it/annali-amd/>. Last accessed on April, 11st 2021.
13. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *European journal of endocrinology* 2009;160:909-17.
14. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014;16:457-66.
15. Silverii GA, Monami M, Mannucci E. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 2020.
16. Johnston R, Uthman O, Cummins E, et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2017;21:1-218.
17. Shyangdan D, Cummins E, Royle P, Waugh N. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2011;15 Suppl 1:77-86.
18. Geng J, Yu H, Mao Y, Zhang P, Chen Y. Cost effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes. *PharmacoEconomics* 2015;33:581-97.
19. Hong D, Si L, Jiang M, et al. Cost Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors, Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists, and Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors: A Systematic Review. *PharmacoEconomics* 2019;37:777-818.

20. Bruhn D, Martin AA, Tavares R, Hunt B, Pollock RF. Cost-utility of albiglutide versus insulin lispro, insulin glargine, and sitagliptin for the treatment of type 2 diabetes in the US. *Journal of medical economics* 2016;19:672-83.
21. Tzanetakos C, Tzioufas A, Goules A, et al. Cost-utility analysis of certolizumab pegol in combination with methotrexate in patients with moderate-to-severe active rheumatoid arthritis in Greece. *Rheumatology international* 2017;37:1441-52.
22. Hunt B, McConnachie CC, Gamble C, Dang-Tan T. Evaluating the short-term cost-effectiveness of liraglutide versus lixisenatide in patients with type 2 diabetes in the United States. *Journal of medical economics* 2017;20:1117-20.
23. Kvapil M, Prázný M, Holik P, Rychna K, Hunt B. Cost-Effectiveness of IDegLira Versus Insulin Intensification Regimens for the Treatment of Adults with Type 2 Diabetes in the Czech Republic. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2017;8:1331-47.
24. Gu S, Wang X, Qiao Q, Gao W, Wang J, Dong H. Cost-effectiveness of exenatide twice daily vs insulin glargine as add-on therapy to oral antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes in China. *Diabetes, obesity & metabolism* 2017;19:1688-97.
25. Davies MJ, Glah D, Chubb B, Konidaris G, McEwan P. Cost Effectiveness of IDegLira vs. Alternative Basal Insulin Intensification Therapies in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Uncontrolled on Basal Insulin in a UK Setting. *PharmacoEconomics* 2016;34:953-66.
26. Kousoulakou H, Hatzikou M, Baroutsou V, Yfantopoulos J. Cost effectiveness of vildagliptin versus glimepiride as add-on treatment to metformin for the treatment of diabetes mellitus type 2 patients in Greece. *Cost effectiveness and resource allocation : C/E* 2017;15:19.
27. Hunt B, Mocarski M, Valentine WJ, Langer J. Evaluation of the long-term cost-effectiveness of IDegLira versus liraglutide added to basal insulin for patients with type 2 diabetes failing to achieve glycemic control on basal insulin in the USA. *Journal of medical economics* 2017;20:663-70.
28. Mezquita-Raya P, Ramírez de Arellano A, Kragh N, et al. Liraglutide Versus Lixisenatide: Long-Term Cost-Effectiveness of GLP-1 Receptor Agonist Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes in Spain. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2017;8:401-15.
29. Ericsson Å, Lundqvist A. Cost Effectiveness of Insulin Degludec Plus Liraglutide (IDegLira) in a Fixed Combination for Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus in Sweden. *Applied health economics and health policy* 2017;15:237-48.
30. Zhang X, Liu S, Li Y, Wang Y, Tian M, Liu G. Long-Term Effectiveness and Cost-Effectiveness of Metformin Combined with Liraglutide or Exenatide for Type 2 Diabetes Mellitus Based on the CORE Diabetes Model Study. *PloS one* 2016;11:e0156393.
31. Gu S, Mu Y, Zhai S, Zeng Y, Zhen X, Dong H. Cost-Effectiveness of Dapagliflozin versus Acarbose as a Monotherapy in Type 2 Diabetes in China. *PloS one* 2016;11:e0165629.
32. Hunt B, Mocarski M, Valentine WJ, Langer J. Evaluation of the Short-Term Cost-Effectiveness of IDegLira Versus Continued Up-Titration of Insulin Glargine U100 in Patients with Type 2 Diabetes in the USA. *Advances in therapy* 2017;34:954-65.
33. Vega-Hernandez G, Wojcik R, Schlueter M. Cost-Effectiveness of Liraglutide Versus Dapagliflozin for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the UK. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2017;8:513-30.
34. Roussel R, Martinez L, Vandebrouck T, et al. Evaluation of the long-term cost-effectiveness of liraglutide therapy for patients with type 2 diabetes in France. *Journal of medical economics* 2016;19:121-34.
35. Chuang LH, Verheggen BG, Charokopou M, Gibson D, Grandy S, Kartman B. Cost-effectiveness analysis of exenatide once-weekly versus dulaglutide, liraglutide, and lixisenatide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: an analysis from the UK NHS perspective. *Journal of medical economics* 2016;19:1127-34.
36. Gordon J, McEwan P, Sabale U, Kartman B, Wolffenbuttel BH. The cost-effectiveness of exenatide twice daily (BID) vs insulin lispro three times daily (TID) as add-on therapy to titrated insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Journal of medical economics* 2016;19:1167-74.

37. Tzanetakos C, Tentolouris N, Kourlaba G, Maniadakis N. Cost-Effectiveness of Dapagliflozin as Add-On to Metformin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Greece. *Clinical drug investigation* 2016;36:649-59.
38. Sabapathy S, Neslusan C, Yoong K, Teschemaker A, Johansen P, Willis M. Cost-effectiveness of Canagliflozin versus Sitagliptin When Added to Metformin and Sulfonylurea in Type 2 Diabetes in Canada. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la therapeutique des populations et de la pharmacologie clinique* 2016;23:e151-68.
39. Permsuwan U, Dilokthornsakul P, Saokaew S, Thavorn K, Chaiyakunapruk N. Cost-effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor monotherapy in elderly type 2 diabetes patients in Thailand. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR* 2016;8:521-9.
40. Brändle M, Azoulay M, Greiner RA. Cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes mellitus, modeling the interaction between hypoglycemia and glycemic control in Switzerland. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 2011;49:217-30.
41. Chevalier P, Vandebrouck T, De Keyser D, Mertens A, Lamotte M. Cost and co-morbidities associated with hypoglycemic inpatients in Belgium. *Journal of medical economics* 2016;19:44-52.
42. Dalal MR, Kazemi M, Ye F, Xie L. Hypoglycemia After Initiation of Basal Insulin in Patients with Type 2 Diabetes in the United States: Implications for Treatment Discontinuation and Healthcare Costs and Utilization. *Advances in therapy* 2017;34:2083-92.
43. Holmes RS, Crabtree E, McDonagh MS. Comparative effectiveness and harms of long-acting insulins for type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism* 2019;21:984-92.
44. Hong T, Lu J, Zhang P, et al. Efficacy and Safety of Basal Analog Regimens in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2019;10:1051-66.
45. Madenidou AV, Paschos P, Karagiannis T, et al. Comparative Benefits and Harms of Basal Insulin Analogues for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Annals of internal medicine* 2018;169:165-74.
46. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice* 2008;81:184-9.
47. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1205984/rapporto-osmed-2019.pdf/f41e53a4-710a-7f75-4257-404647d0fe1e>. Last accessed on April, 21th 2021.
48. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes care* 2013;36:1384-95.
49. Melo KFS, Bahia LR, Pasinato B, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & metabolic syndrome* 2019;11:2.
50. Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism* 2009;11:53-9.
51. Pala L, Mannucci E, Dicembrini I, Rotella CM. A comparison of mealtime insulin aspart and human insulin in combination with metformin in type 2 diabetes patients. *Diabetes research and clinical practice* 2007;78:132-5.
52. Dicembrini I, Pala L, Caliri M, et al. Combined continuous glucose monitoring and subcutaneous insulin infusion versus self-monitoring of blood glucose with optimized multiple injections in people with type 1 diabetes: A randomized crossover trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2020;22:1286-91.
53. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Acta diabetologica* 2010;47 Suppl 1:77-81.
54. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 2009;117:220-2.

55. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine W, de Portu S, Nørgaard K, Pickup JC. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin in Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2015;32:1415-24.
56. Dicembrini I, Mannucci E, Monami M, Pala L. Impact of technology on glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized trials on continuous glucose monitoring and continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes, obesity & metabolism* 2019;21:2619-25.
57. Permsuwan U, Chaiyakunapruk N, Dilokthornsakul P, Thavorn K, Saokaew S. Long-Term Cost-Effectiveness of Insulin Glargine Versus Neutral Protamine Hagedorn Insulin for Type 2 Diabetes in Thailand. *Applied health economics and health policy* 2016;14:281-92.
58. Permsuwan U, Thavorn K, Dilokthornsakul P, Saokaew S, Chaiyakunapruk N. Cost-effectiveness of insulin detemir versus insulin glargine for Thai type 2 diabetes from a payer's perspective. *Journal of medical economics* 2017;20:991-9.
59. Cheng H, Wan X, Ma J, Wu B. Cost-effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Insulin-naive Chinese Patients With Type 2 Diabetes. *Clinical therapeutics* 2019;41:445-55.e4.
60. Davies MJ, Glah D, Chubb B, Konidaris G, McEwan P. Cost Effectiveness of IDegLira vs. Alternative Basal Insulin Intensification Therapies in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Uncontrolled on Basal Insulin in a UK Setting. *PharmacoEconomics*. 2016;34(9):953-66. Epub 2016/07/21. doi: 10.1007/s40273-016-0433-9. PubMed PMID: 27438706.
61. Drummond R, Malkin S, Du Preez M, Lee XY, Hunt B. The management of type 2 diabetes with fixed-ratio combination insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus basal-bolus therapy (insulin glargine U100 plus insulin aspart): A short-term cost-effectiveness analysis in the UK setting. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2018;20(10):2371-8. Epub 2018/05/26. doi: 10.1111/dom.13375. PubMed PMID: 29797389; PubMed Central PMCID: PMC6175071.
62. Dempsey M, Mocarski M, Langer J, Hunt B. Long-term cost-effectiveness analysis shows that IDegLira is associated with improved outcomes and lower costs compared with insulin glargine U100 plus insulin aspart in the US. *Journal of medical economics*. 2018;21(11):1110-8. Epub 2018/08/18. doi: 10.1080/13696998.2018.1513406. PubMed PMID: 30114954.
63. Torre E, Bruno GM, Di Matteo S, Martinotti C, Oselin M, Valentino MC, et al. Cost-minimization analysis of degludec/liraglutide versus glargine/aspart: economic implications of the DUAL VII study outcomes. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR*. 2018;10:413-21. Epub 2018/08/14. doi: 10.2147/ceor.S169045. PubMed PMID: 30100746; PubMed Central PMCID: PMC6067612.
64. Hunt B, Mocarski M, Valentine WJ, Langer J. Evaluation of the long-term cost-effectiveness of IDegLira versus liraglutide added to basal insulin for patients with type 2 diabetes failing to achieve glycemic control on basal insulin in the USA. *Journal of medical economics*. 2017;20(7):663-70. Epub 2017/03/16. doi: 10.1080/13696998.2017.1301943. PubMed PMID: 28294641.
65. Farshchi A, Aghili R, Oskuee M, et al. Biphasic insulin Aspart 30 vs. NPH plus regular human insulin in type 2 diabetes patients; a cost-effectiveness study. *BMC endocrine disorders* 2016;16:35.

Monitoraggio glicemico

6. MONITORAGGIO GLICEMICO

6.1. MONITORAGGIO GLICEMICO STRUTTURATO

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra monitoraggio glicemico strutturato e non strutturato (senza schemi predefiniti) in pazienti con diabete di tipo 2

Quesito:

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

Critici: HbA1c (7)

Non critici: Ipoglicemia (6)

Preferenze del paziente (4)

Indice di massa corporea (6)

Popolazione Persone con diabete di tipo 2

Intervento Monitoraggio glicemico strutturato

Confronto Monitoraggio glicemico non strutturato

Outcome critici HbA1c

Setting Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	L'utilizzo del monitoraggio glicemico capillare è ormai molto diffuso tra i pazienti con diabete di tipo 2. Tale monitoraggio può essere fatto secondo schemi precostituiti (strutturato) oppure in maniera casuale a momenti imprecisati durante la giornata. Alcuni studi mostrano come la modalità strutturata possa avere migliori effetti sul controllo glicemico ¹ .	
Effetti favorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccoli	HbA1c (-0.3%)	
Effetti sfavorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Questo problema non è stato esplorato.	
Grado di evidenza		
<i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Molto bassa per HbA1c.	
Valore		
<i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA1c, il rischio ipoglicemico e la qualità della vita sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ²⁻⁴ .	
Bilancio degli effetti		
<i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Piccolo, ma significativo, miglioramento di HbA1c. Nessun effetto collaterale riportato.	
Risorse necessarie		
<i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderato risparmio	Non necessarie risorse aggiuntive. In alcuni casi è possibile che l'intervento	

proposto determini un modesto risparmio di risorse.

Grado di evidenza sulle risorse necessarie

Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Ci sono pochi studi di scarsa qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	

Costo-efficacia

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

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

Equità

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

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

Accettabilità

L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Non esistono evidenze disponibili	

Fattibilità

L'intervento è fattibile?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Molti pazienti seguiti dalle diabetologie in Italia riceve già istruzioni strutturate per un adeguato controllo glicemico ²⁻⁴ .	

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 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 <input checked="" type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input 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 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 type="checkbox"/>	Si <input checked="" 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 debole a favore dell'intervento, con qualità delle prove molto bassa.

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

Motivazione della raccomandazione

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

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

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

Considerazioni sull'implementazione

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

Valutazione e monitoraggio

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

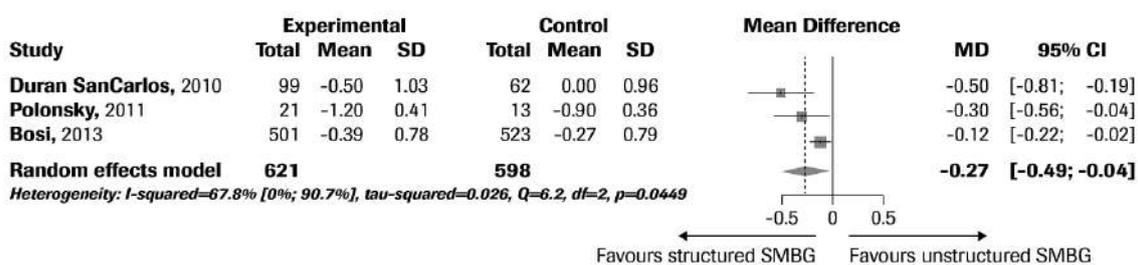
Priorità di ricerca

Per rafforzare il grado delle evidenze sono auspicabili studi sull'impatto economico.

EVIDENZE A SUPPORTO

Le evidenze a supporto della presente raccomandazione derivano da una meta-analisi di trial clinici che è stata aggiornata, senza trovare, utilizzando la stessa stringa di ricerca, nuovi studi che modificassero i risultati⁵. Per i risultati si rimanda alla pubblicazione.

Figura 1 – Effetti del monitoraggio glicemico strutturato rispetto ad uno non strutturato sull'HbA1c a fine studio.



Grado di evidenza (GRADE)

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

HbA1c (%)

1219 (3 RCTs)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^c	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSO	-0.27 [-0.49;-0.04]	-	DM 0.27% meno (da 0.49 a 0.04 meno)
------------------	--------------------	--------------------	-------------------	--------------------	---------	---------------------	------------------------	---	--

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

Evidenze farmacoeconomiche

La ricerca degli studi di farmacoeconomia è stata effettuata in base alla stringa riportata di seguito; la selezione degli studi è stata effettuata considerando l'orizzonte temporale dell'analisi, la popolazione target ed escludendo report di valutazione del profilo (anche economico) di specifiche alternative realizzati dalle aziende produttrici degli stessi.

Stringa di ricerca:

Search: self-monitoring blood glucose and "type 2 diabetes" and (economic or cost or cost-effectiveness) Filters: in the last 10 years

("blood glucose self monitoring"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "glucose"[All Fields] AND "self monitoring"[All Fields]) OR "blood glucose self monitoring"[All Fields] OR ("self"[All Fields] AND "monitoring"[All Fields] AND "blood"[All Fields] AND "glucose"[All Fields]) OR "self monitoring blood glucose"[All Fields]) AND "type 2 diabetes"[All Fields] AND ("economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[MeSH Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields] OR ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR ("cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]))

Translations

self-monitoring blood glucose: "blood glucose self-monitoring"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "glucose"[All Fields] AND "self-monitoring"[All Fields]) OR "blood glucose self-monitoring"[All Fields] OR ("self"[All Fields] AND "monitoring"[All Fields] AND "blood"[All Fields] AND "glucose"[All Fields]) OR "self monitoring blood glucose"[All Fields]

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

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

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

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

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
Aghili 2012 ⁶	Iran, <i>Dollari USA</i> 2010	SMBG strutturato	Costo-conseguenza	Costi diretti (per paziente): USD 451.98 nel pubblico USD 730.74 nel privato	HbA1c a 6 mesi: 10.2 vs 8.5	-	SMBG strutturato è costo- efficace nei pazienti con una assicurazione privata
Fritzen 2019 ⁷	Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito <i>Euro</i> 2018	Misuratore di glucosio con indicatore di gamma di colori (CRI) vs misuratore di glucosio con CRI combinato con una app	Costo-conseguenza (10 anni)	In Francia il risparmio stimato per paziente/anno varia da €0,93 a €1,07 rispettivamente nel gruppo misuratore e misuratore+app; in Germania il risparmio per paziente/anno varia da €3,94 a €4,54; in Italia il risparmio risulta di €7,49 e €8,61 all'anno per paziente; in Spagna il risparmio per paziente/anno è rispettivamente di €0,80 nel gruppo misuratore e €0,91 nel gruppo misuratore+app; infine nel Regno Unito il risparmio per paziente/anno varia da €0,88 a €1,01	I partecipanti con diabete di tipo 2 hanno sperimentato una riduzione dell'HbA1c dello 0,63% nel gruppo con il solo misuratore e dello 0,92% nel gruppo misuratore + app; questo è stato associato a una riduzione di infarto al miocardio fatale nei prossimi 10 anni del 2,0% nel gruppo con il solo misuratore e del 2,3% nel gruppo misuratore + app	-	La combinazione del misuratore di glucosio con CRI con funzioni di telemedicina ha il potenziale di ridurre i costi per i sistemi sanitari europei

QALY: Quality Adjusted Life Years.

6.2. MONITORAGGIO GLICEMICO IN CONTINUO

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra monitoraggio glicemico in continuo (monitoraggio continuo o a scansione) e capillare in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina basal-bolus.

Quesito:

Nei pazienti con diabete di tipo 2 in terapia insulinica basal-bolus, è preferibile il monitoraggio in continuo del glucosio sottocute o il monitoraggio tradizionale della glicemia capillare?

Critici: HbA1c (8)
Ipoglicemia severa (8)
Preferenza dei pazienti (7)

Non critici: -

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 2
<i>Intervento</i>	Monitoraggio glicemico in continuo
<i>Confronto</i>	Glicemie capillari
<i>Outcome critici</i>	HbA1c, Ipoglicemia severa, Preferenza dei pazienti
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema

Il problema è una priorità?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Alcuni studi hanno mostrato effetti favorevoli del monitoraggio continuo della glicemia su alcuni parametri quali la HbA1c e il rischio ipoglicemico in pazienti affetti da diabete di tipo 1 ⁷ . Tali benefici osservati nel diabete di tipo 1, non possono essere automaticamente trasferiti al paziente con diabete di tipo 2 insulino-trattato, che differisce per età, meccanismi fisiopatologici, comorbidità, ecc. e necessitano quindi di essere dimostrati.	

Effetti favorevoli

Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccoli	HbA1c: -0.3% Ipoglicemia severa: nessun evento registrato negli studi disponibili. Aderenza a breve/medio termine: nessun dato disponibile. Qualità della vita: non modificata o ridotta con il monitoraggio in continuo della glicemia.	

Effetti sfavorevoli

Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Possibile peggioramento della qualità della vita con il monitoraggio in continuo della glicemia.	

Grado di evidenza

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Molto bassa per tutti gli <i>outcome</i> critici considerati.	

Valore

Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA1c e l'ipoglicemia severa sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ²⁻⁴ .	

Bilancio degli effetti

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Piccolo miglioramento dei livelli di HbA1c a favore dell'intervento, senza aumentare il rischio ipoglicemico, ma con possibile peggioramento della qualità della vita.	La dimensione campionaria dei pochi studi disponibili non è sufficiente per effettuare delle analisi per sottogruppo. E' possibile che alcune sottopopolazioni di pazienti con diabete di tipo 2 possano beneficiare di maggiori effetti positivi ed sperimentare minori effetti negativi con l'utilizzo del monitoraggio in continuo della glicemia (es. pazienti più giovani, con maggiore grado di istruzione, o maggiori competenze tecniche ecc.)

Risorse necessarie

Quale è l'ammontare dei costi previsti?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	In molti casi l'incremento di costi non è significativo; pochi studi mostrano costi diretti elevati con un'eterogeneità che dipende dal contesto considerato.	

Grado di evidenza sulle risorse necessarie

Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderata	Ci sono studi di buona qualità sull'argomento con metodi utilizzati molto eterogenei che rendono difficile una valutazione complessiva (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	

Costo-efficacia

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Nella maggior parte degli studi non sono state necessarie risorse aggiuntive significative; in qualche caso invece i costi sono stati elevati ed in altri si è osservato un moderato risparmio.	Alcune caratteristiche dei pazienti o il grado di compenso glicemico potrebbero far variare il giudizio sulla costo-efficacia.

Equità

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

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente ridotta	Nessuna evidenza specifica sull'argomento.	I pazienti anziani hanno solitamente più difficoltà nell'acquisire competenze tecniche ⁸ .

Accettabilità

L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Nessuno studio sull'argomento.	E' possibile che alcune sottopopolazioni di pazienti con diabete di tipo 2 possano accettare meglio o peggio l'utilizzo del

monitoraggio in continuo della glicemia (es. pazienti più giovani, con maggiore grado di istruzione, o maggiori competenze tecniche ecc. potrebbero accettare meglio l'intervento proposto)

Fattibilità

L'intervento è fattibile?

Giudizio

Probabilmente sì

Evidenza

Nessuno studio sull'argomento.

Considerazioni aggiuntive

Effettuare l'educazione a un numero elevato di pazienti potrebbe rappresentare un problema di fattibilità per alcune realtà diabetologiche con minori risorse.

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No <input type="checkbox"/>	Probab. No <input type="checkbox"/>	Probab. Si <input checked="" 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 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 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 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 checked="" type="checkbox"/>	Probab. nessun impatto <input 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 debole né a favore del monitoraggio continuo della glicemia, né del monitoraggio con glicemie capillari, con qualità delle prove molto bassa.

Non si suggerisce un monitoraggio glicemico in continuo, al posto del controllo glicemico capillare, per la misurazione della glicemia nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 in trattamento insulinico basal-bolus.

Motivazione della raccomandazione

Ci sono pochi studi e di bassa qualità che suggeriscono un piccolo miglioramento dei valori di HbA1c con il monitoraggio continuo della glicemia, senza aumento del rischio ipoglicemico; tuttavia è possibile che il monitoraggio in continuo della glicemia possa in alcuni pazienti peggiorare la qualità della vita. La costo-efficacia del monitoraggio continuo della glicemia dipende dal sistema utilizzato e dal contesto economico e deve essere ulteriormente verificata.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Sebbene non ci siano studi specifici al riguardo, è possibile che soggetti più giovani, con un controllo glicemico non adeguato possano maggiormente beneficiare del monitoraggio in continuo della glicemia; al contrario, soggetti più anziani o con minori abilità tecniche potrebbero avere un impatto negativo sulla propria qualità della vita.

Considerazioni sull'implementazione

Nessuna.

Valutazione e monitoraggio

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

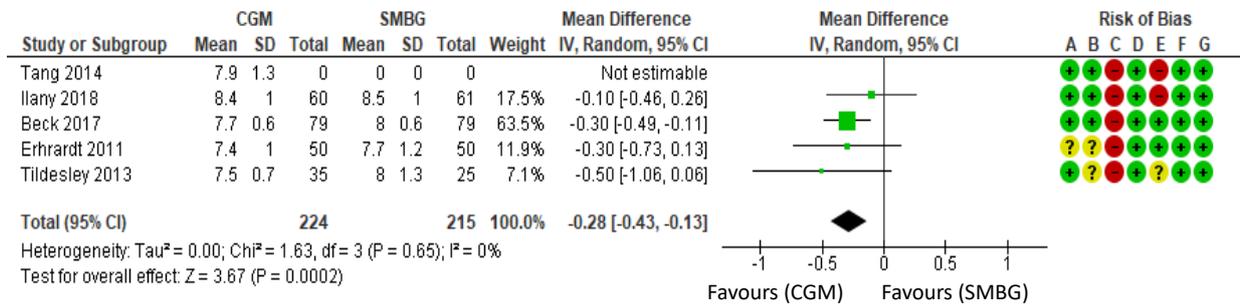
Priorità di ricerca

Sono necessari trial di buona qualità di confronto per incrementare la forza di questa raccomandazione.

EVIDENZE A SUPPORTO

Le evidenze a supporto della presente raccomandazione derivano da una meta-analisi di trial clinici che è stata aggiornata, senza trovare, utilizzando la stessa stringa di ricerca, nuovi studi che modificassero i risultati¹⁰. Per i risultati si rimanda alla pubblicazione⁹.

Figure 1 – Effetti del monitoraggio glicemico in continuo (CGM) rispetto al monitoraggio glicemico (SMBG) capillare sull'HbA1c a fine studio.



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

Tabella 1 – Effetti del monitoraggio continuo (CGM) rispetto al monitoraggio glicemico capillare (SMBG) della glicemia sulla qualità della vita.

Primo autore	CGM (pazienti)	SMBG (pazienti)	Età (anni)	Uomini (%)	IMC (Kg/m ²)	Trattati con insulina (%)	HbA1c (%)	Durata studio (settimane)	Qualità della vita
Ehrhardt 2011 ¹¹	50	50	58	55	32.3	33	8.3	12	Nessuna differenza
Ilany 2018 ¹²	60	61	63	56	30.0	100	8.4	24	Non riportata
Tildesley 2013 ¹³	25	25	59	64	35.0	100	8.8	24	Migliore con SMBG
Tang 2014 ¹⁴	32	25	59	59	35.0	100	8.6	24	Nessuna differenza
Beck 2017 ¹⁵	79	79	60	55	36.0	100	8.5	24	Nessuna differenza

Grado di evidenza (GRADE)

Valutazione delle evidenze							Sintesi dei risultati		
Partecipanti (studi)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato	
								Controllo	Trattamento
HbA1c (%)									
436 (5 RCTs)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^c	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSO	-0.28 [-0.43;-0.13]	-	DM 0.28% meno (da 0.43 a 0.13 meno)
Qualità della vita									
436 (5 RCTs)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^c	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSO	-	-	-
Ipoglicemia severa (RR)									
250 (3 RCTs)	grave ^a	grave ^d	non importante	grave ^c	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSO	Nessun evento	-	-

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

Evidenze farmacoeconomiche

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

Stringa di ricerca:

Search: self-monitoring blood glucose and "type 2 diabetes" and (economic or cost or cost-effectiveness) Filters: in the last 10 years

("blood glucose self monitoring"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "glucose"[All Fields] AND "self monitoring"[All Fields]) OR "blood glucose self monitoring"[All Fields] OR ("self"[All Fields] AND "monitoring"[All Fields] AND "blood"[All Fields] AND "glucose"[All Fields]) OR "self monitoring blood glucose"[All Fields]) AND "type 2 diabetes"[All Fields] AND ("economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[MeSH Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields] OR ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR ("cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]))

Translations

self-monitoring blood glucose: "blood glucose self-monitoring"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "glucose"[All Fields] AND "self-monitoring"[All Fields]) OR "blood glucose self-monitoring"[All Fields] OR ("self"[All Fields] AND "monitoring"[All Fields] AND "blood"[All Fields] AND "glucose"[All Fields]) OR "self monitoring blood glucose"[All Fields]

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

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

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

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

Autore	Paese/ Valuta	Interventi	Tipo di analisi	Costo incrementale	Beneficio (QALY)	Costo per QALY guadagnato	Conclusioni degli autori
Healthcare Improvement Scotland, 2018 ¹⁶	Scozia, <i>Sterline 2007</i>	FGM vs SMBG	Costo-utilità (lifetime)	Costi diretti: FGM £10,450 SMBG £5,535 (+£4,916 con FGM)	QALY aumentati con FGM	ICUR FGM: £4,498/QALY	FGM è costo-efficace per i pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina
Bilir 2018 ¹⁷	Svezia, <i>Corone 2016</i>	FGM vs SMBG	Costo-efficacia e costo-utilità (lifetime)	Costi diretti: FGM SEK1,630,586 SMBG SEK 1,459,394 (+SEK 171,192 con FGM)	<i>Aspettativa di vita (anni):</i> FGM 14.33, SMBG 14.34 (con FGM: -0.01) <i>QALYs:</i> FGM 6.21, SMBG 5.65 (con FGM: +0.56)	ICUR per FGM: SEK 306,082/QALY	FGM genera un modesto incremento di costi rispetto a SMBG e risulta costo-efficace nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina
Fonda 2016 ¹⁸	Stati Uniti, <i>Dollari USA 2011</i>	RT-CGM vs SMBG	Costo-efficacia e costo-utilità (lifetime)	Costi diretti: RT-CGM \$66 094 SMBG \$65 441 (+\$653 con RT-CGM)	<i>Aspettativa di vita (anni):</i> CGM 10.62, SMBG 10.52 (con CGM: +0.10) <i>QALYs:</i> CGM 6.03, SMBG 5.96 (con CGM: +0.07)	ICER per RT-CGM: \$6293/anno \$8898/QALY	RT-CGM è un'opzione costo-efficace per le persone con diabete di tipo 2 con sola insulina basale negli Stati Uniti
García-Lorenzo 2018 ¹⁹	Spagna, <i>Euro 2017</i>	RT-CGM vs SMBG	costo-utilità (lifetime)	Costi diretti con RT-CGM +€49,172	QALY con RT-CGM +0.27	ICER €180,533/QALY	RT-CGM non risulta costo-efficace nel diabete di tipo 2 in Spagna
Hellmund 2018 ²⁰	Regno Unito, <i>Sterline 2016-2017</i>	FGM vs SMBG	Costo-conseguenza	Costo annuale FGM £1,235, SMBG £1,426 (-£191 con FGM)	-	-	Nel Regno Unito, FGM comporta un risparmio rispetto a SMBG nel diabete di tipo 2
Sierra 2018 ²¹	Stati Uniti, <i>Dollari 2015</i>	Professional CGM vs altri device	Analisi dei costi	Primo anno: Pro CGM \$23,021 Controlli \$21,502 Anno successivo: Pro CGM \$26,525 Controlli \$23,736	-	-	Benefici economici sono stati osservati solo per i pazienti che usano il Pro-CGM più di una volta all'anno o al cambio di una terapia

QALY: Quality Adjusted Life Years.

Bibliografia essenziale

1. Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2010;14:1-140.
2. NICE. Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. 2015 [cited 2018 Apr 4]. p. 1–57. . 2018. at Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-1837338615493>.)
3. https://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018_protetto2.pdf. Last accessed on April, 11st 2021.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care* 2009;32:193-203.
5. Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, Scavini M. Effects of Structured Versus Unstructured Self-Monitoring of Blood Glucose on Glucose Control in Patients With Non-insulin-treated Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of diabetes science and technology* 2018;12:183-9.
6. Aghili R, Khamseh ME, Malek M, Yarahmadi S, Farshchi A. Structured self monitoring of blood glucose in Iranian people with type 2 diabetes; A cost consequence analysis. *Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences* 2012;20:32.
7. Fritzen K, Basinska K, Rubio-Almanza M, et al. Pan-European Economic Analysis to Identify Cost Savings for the Health Care Systems as a Result of Integrating Glucose Monitoring Based Telemedical Approaches Into Diabetes Management. *Journal of diabetes science and technology* 2019;13:1112-22.
8. Dicembrini I, Pala L, Caliri M, et al. Combined continuous glucose monitoring and subcutaneous insulin infusion versus self-monitoring of blood glucose with optimized multiple injections in people with type 1 diabetes: A randomized crossover trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2020;22:1286-91.
9. Martínez-Pérez B, de la Torre-Díez I, López-Coronado M. Mobile health applications for the most prevalent conditions by the World Health Organization: review and analysis. *Journal of medical Internet research* 2013;15:e120.
10. Dicembrini I, Mannucci E, Monami M, Pala L. Impact of technology on glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized trials on continuous glucose monitoring and continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes, obesity & metabolism* 2019;21:2619-25.
11. Ehrhardt NM, Chellappa M, Walker MS, Fonda SJ, Vigersky RA. The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes science and technology* 2011;5:668-75.
12. Ilany J, Bhandari H, Nabriski D, Toledano Y, Konvalina N, Cohen O. Effect of prandial treatment timing adjustment, based on continuous glucose monitoring, in patients with type 2 diabetes uncontrolled with once-daily basal insulin: A randomized, phase IV study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018;20:1186-92.
13. Tildesley HD, Wright AM, Chan JH, et al. A comparison of internet monitoring with continuous glucose monitoring in insulin-requiring type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes* 2013;37:305-8.
14. Tang TS, Digby EM, Wright AM, et al. Real-time continuous glucose monitoring versus internet-based blood glucose monitoring in adults with type 2 diabetes: a study of treatment satisfaction. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;106:481-6.
15. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. *Annals of internal medicine* 2017;167:365-74.

16. Healthcare Improvement Scotland. What is the clinical and cost effectiveness of Freestyle Libre flash glucose monitoring for patients with diabetes mellitus treated with intensive insulin therapy? [Internet]. Edinburgh (Scotland): Healthcare Improvement Scotland; 2018.
17. Bilir SP, Hellmund R, Wehler E, Li H, Munakata J, Lamotte M. The Cost-effectiveness of a Flash Glucose Monitoring System for Management of Patients with Type 2 Diabetes Receiving Intensive Insulin Treatment in Sweden. *European endocrinology* 2018;14:80-5.
18. Fonda SJ, Graham C, Munakata J, Powers JM, Price D, Vigersky RA. The Cost-Effectiveness of Real-Time Continuous Glucose Monitoring (RT-CGM) in Type 2 Diabetes. *Journal of diabetes science and technology* 2016;10:898-904.
19. García-Lorenzo B, Rivero-Santana A, Vallejo-Torres L, et al. Cost-effectiveness analysis of real-time continuous monitoring glucose compared to self-monitoring of blood glucose for diabetes mellitus in Spain. *Journal of evaluation in clinical practice* 2018;24:772-81.
20. Hellmund R, Weitgasser R, Blissett D. Cost Calculation for a Flash Glucose Monitoring System for Adults with Type 2 Diabetes Mellitus Using Intensive Insulin - a UK Perspective. *European endocrinology* 2018;14:86-92.
21. Sierra JA, Shah M, Gill MS, et al. Clinical and economic benefits of professional CGM among people with type 2 diabetes in the United States: analysis of claims and lab data. *Journal of medical economics* 2018;21:225-30.

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.

3.1. ESERCIZIO FISICO E DIABETE DI TIPO 2

Metodi

Criteria inclusione/esclusione

Sono stati inclusi trial clinici randomizzati in pazienti affetti da diabete di tipo 2, nei quali fosse stato confrontato un programma di attività fisica (aerobio, di resistenza o combinato) verso nessuna attività fisica strutturata, rispettando i seguenti criteri:

- 1) *Durata del trattamento ≥ 3 mesi*
- 2) *Differenze minime tra i programmi educazionali teorici qualora presenti (sia per tempo dedicato al paziente, che per contenuti)*

Data ricerca

Fino al 1 Settembre 2020.

Endpoint primari

HbA1c, glicemia a digiuno plasmatica.

Endpoint secondari

IMC, circonferenza della vita, percentuale di massa grassa, pressione arteriosa.

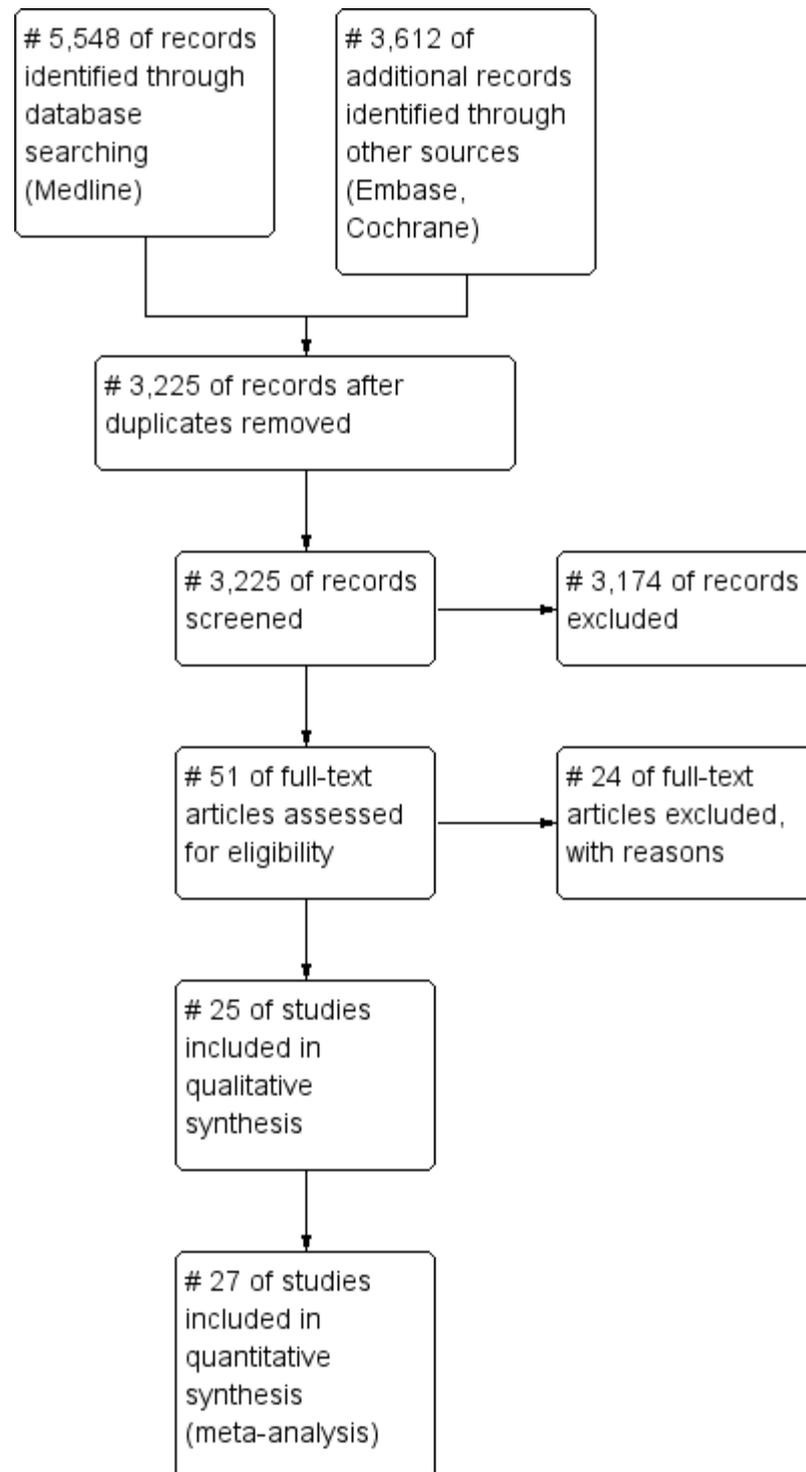
Analisi statistiche

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 .

Valutazione della qualità degli studi

Effettuato mediante Cochrane risk of bias tool.

Descrizione del processo di selezione degli studi



Descrizione degli studi inclusi

Primo autore	Anno	Tipo di esercizio	# paz.	Confronto	# paz.	Dur. trial (mesi)	Dur. Attiv. (min/sett.)	Età (yrs)	HbA1 _c (%)	Glic. (mg/dl)	BMI (Kg/m ²)
Chen ¹	2019	Non sup. Resistenza	36	No exercise	34	3	NR	65	7.3	NR	27.4
Byrkyeland ²	2015	Combinata	52	No exercise	62	12	150	64	7.4	147.3	28.7
Cheung ³	2009	Sup. Resistenza	20	No exercise	17	4	150	61	7.3	NR	38.7
Choi ⁴	2012	Sup. aerobica	38	No exercise	37	3	300	54	7.1	139.0	NR
Church ⁵	2010	Sup. aerobica	69	No exercise	37	9	150	56	7.7	151.0	34.9
		Sup. Resistenza	68	No exercise	37						
		Combinata	71	No exercise	37						
de Oliveira ⁶	2012	Sup. aerobica	11	No exercise	12	3	60	53	7.8	NR	30.0
		Sup. Resistenza	10	No exercise	12						
		Combinata	10	No exercise	12						
Dede ⁷	2015	Sup. aerobica	30	No exercise	30	3	135	54	6.9	NR	33.0
Gulsin ⁸	2020	Sup. aerobica	22	No exercise	30	3	150	50	7.3	138.2	36.6
Hangping ⁹	2019	Sup. aerobica	165	No exercise	100	6	60	66	6.9	140.0	25.2
Jennings ¹⁰	2009	Sup. aerobica	13	No exercise	22	6	135	55	NR	NR	NR
		Sup. Resistenza	18	No exercise	22						
		Combinata	19	No exercise	22						
Kadoglou ¹¹	2007	Sup. aerobica	30	No exercise	30	6	240	61	7.9	172.0	32.0
Kadoglou ¹²	2012	Sup. aerobica	27	No exercise	27	3	240	61	7.7	190.0	31.0
Kadoglou ¹³	2013	Sup. aerobica	21	No exercise	24	6	240	58	8.1	196.4	32.0
		Sup. Resistenza	23	No exercise	24						
		Combinata	22	No exercise	24						
Kwon ¹⁴	2010	Unsup. Resistenza	13	No exercise	15	3	180	57	7.3	NR	27.3
Kwon ¹⁵	2010	Unsup. Aerobica	13	No exercise	14	3	300	56	7.5	NR	27.2
Magalhaes ¹⁶	2018	Sup. aerobica	28	No exercise	27	12	135	58	7.2	160.2	30.6
		Sup. Resistenza	25	No exercise	27		90				
Otten ¹⁷	2017	Sup. aerobica	14	No exercise	15	3	210	60	7.2	151.2	31.5

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

Monitoraggio glicemico

Rech ¹⁸	2019	Unsup. Resistenza	17	No exercise	21	3	NR	69	7.0	134,0	28.4
Rehman	2017	Sup. aerobica	51	No exercise	51	6	30	55	8,2	272.0	NR
Sigal ¹⁹	2007	Sup. aerobica	60	No exercise	63	6	135	54	7.7	NR	35.0
		Sup. Resistenza	64	No exercise	64						
		Combinata	60	No exercise	64						
Stubbs ²⁰	2019	Sup. aerobica	11	No exercise	12	3	NR	63	7.9	NR	32.0
		Sup. Resistenza	11	No exercise	12						
		Combinata	11	No exercise	12						
Tessier ²¹	2000	Sup. aerobica	19	No exercise	20	4	180	69	7.4	165.2	30.1
Anderews ²²	2011	Sup. aerobica	248	No exercise	345	12	>150	60	6.7	-	31.7
Balducci ²³	2010	Combinata	303	No exercise	303	12	150	59	7.1	147.0	31.5
Balducci ²⁴	2019	Combinata	150	No exercise	150	36	150	61	7.3	136.2	30.0

Sup.: Supervisionata; pat.: patients; Glic.: Glicemia plasmatica a digiuno; Dur.: Durata; Attiv. Attività fisica;

4.2. TERAPIA EDUCAZIONALE DI GRUPPO E INDIVIDUALE

Metodi

Criteria inclusione/esclusione

Sono stati inclusi trial clinici randomizzati in pazienti affetti da diabete di tipo 2, nei quali fosse stato confrontato un trattamento educativo individuale con uno di gruppo, rispettando i seguenti criteri:

- 3) *Durata del trattamento ≥ 6 mesi*
- 4) *Differenze minime tra i programmi educazionali (sia per tempo dedicato al paziente, che per contenuti)*

Data ricerca

Fino al 1 Gennaio 2021.

Endpoint primari

HbA1c, glicemia a digiuno plasmatica.

Endpoint secondari

IMC, circonferenza della vita, percentuale di massa grassa, colesterolo LDL, pressione arteriosa.

Analisi statistiche

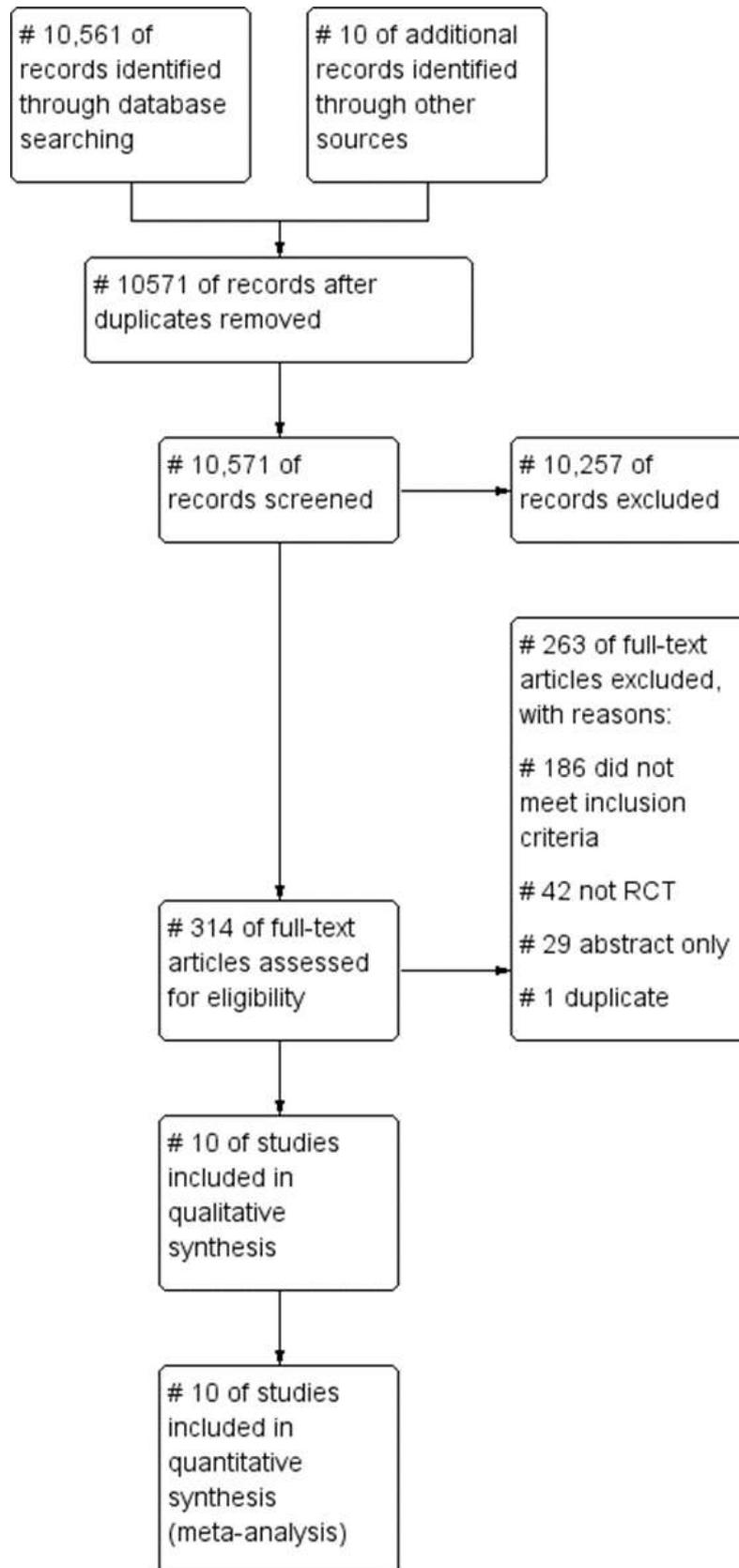
Sono state calcolate le differenze medie pesate (weighed difference in means, WMD) per le variabili continue ed i Mantel-Haenzel Odds Ratio (MH-OR) per le variabili dicotomiche, con intervalli di confidenza al 95% utilizzando modelli a effetti casuali. L'eterogeneità è stata valutata mediante test dell' I^2 .

Valutazione della qualità degli studi

Effettuato mediante Cochrane risk of bias tool.

.

Descrizione del processo di selezione degli studi

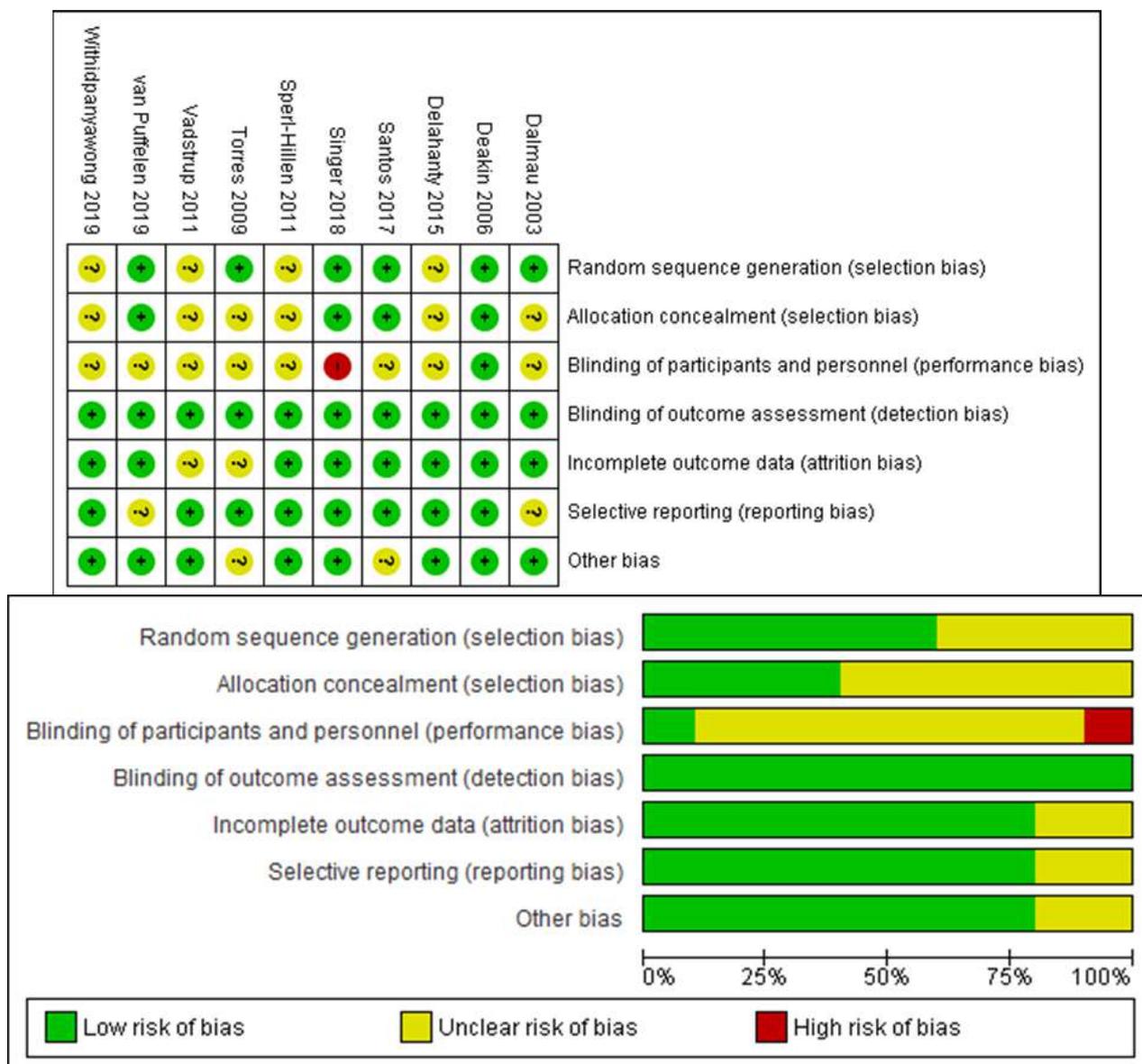


Descrizione degli studi inclusi

Primo autore (voce bibliografica)	Educazion e di gruppo (soggetti)	Educazion e individuale (soggetti)	Durata studio (mesi)	Numero di sessioni	Durata sessioni (minuti)	HbA1 _c (%)	IMC (Kg/m ²)	Durata diabete (anni)	Pazienti insulino trattati (%)	Persi al follow-up (G/I)
Dalmau Llorca ¹¹	38	41	12	3	40	6,9	29.6	8,5	8	0/2
Deakin ⁵	157	157	14	6	120	7,7	30.7	6,7	17	11/21
Delahanty ¹⁰	28	29	12	19	90	8,2	35.5	11	61	2/1
Santos ¹²	93	34	12	10	120	7,6	NR	NR	0	0/0
Singer ⁶	16	13	12	4	120	8,2	29.3	22,5	66	0/0
Sperl-Hillen ⁷	243	246	6.8	4	120	NR	34.5	8,2	NR	0/0
Torres Hde ¹³	54	50	6	NR	NR	9,3	NR	NR	NR	31/26
Trento ²⁵	56	56	24	4	NR	7,4	29.5	9,6	0	13/9
Trento ²⁶	25	24	24	8	NR	8,0	27.0	12,5	0	4/3
Trento ²⁷	421	394	48	16	NR	7,8	29.6	16,2	0	82/110
Rickheim ²⁸	87	83	6	4	360	8,5	34.4	1,0	0	44/34
Vadstrup ⁴	70	73	6	6	90	7,8	NR	6,5	17	9/13
Van Puffelen ⁸	107	102	6	4	120	NR	NR	2	2.5	10/6
Withdpanywong ⁹	98	98	9	4	45	9,1	27.6	6	0	10/6

G: Gruppo; I: Individuale

Valutazione della qualità degli studi inclusi



5.3.2.2. PIOGLITAZIONE

Metodi

Criteri inclusione/esclusione

Sono stati inclusi trial clinici randomizzati in pazienti affetti da diabete di tipo 2, nei quali fosse stato confrontato pioglitazone con placebo/nessun trattamento o con un qualsiasi altro trattamento farmacologico antidiabetico, rispettando i seguenti criteri:

- 1) *Durata del trattamento ≥ 52 settimane*
- 2) *Endpoint primario o secondario che includesse almeno uno dei seguenti eventi (se non aggiudicati, riportati come evento avverso grave):*
 - a. *MACE (eventi cardiovascolari maggiori): infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e morte cardiovascolare*
 - b. *Infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e morte cardiovascolare*
- 3) *Studi che riportino la mortalità da tutte le cause (anche se non hanno i MACE tra gli endpoint prespecificati)*

Data ricerca

Fino al 1 Settembre 2020.

Endpoint primari

MACE

Endpoint secondari

Singole componenti MACE, mortalità da tutte le cause, ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

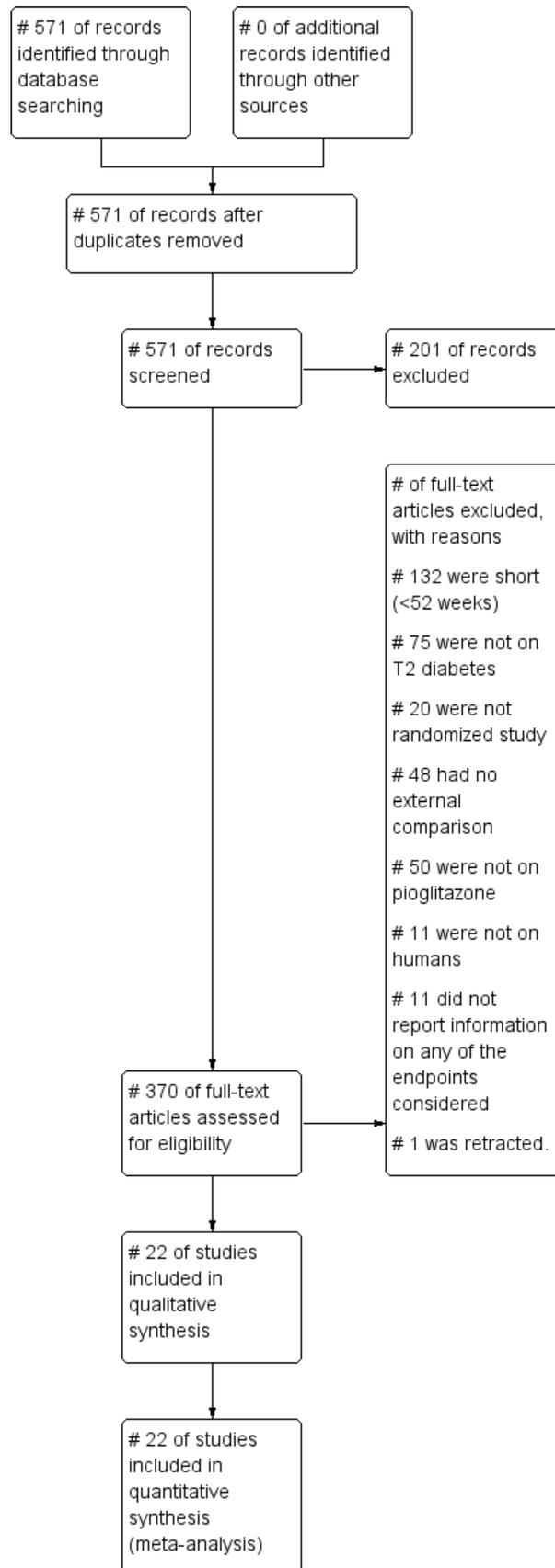
Analisi statistiche

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 .

Valutazione della qualità degli studi

Effettuato mediante Cochrane risk of bias tool.

Descrizione del processo di selezione degli studi



Descrizione degli studi inclusi

Primo autore (voce bibliografica)	Pioglitazon e (soggetti)	Confronto	Confronto (soggetti)	Durata studio (mesi)	MACE		Morte da tutte le cause		Ospedalizzazione per scompenso cardiaco	
					Pioglitazon e	Confronto	Pioglitazon e	Confronto	Pioglitazon e	Confronto
Abe 2010 ²⁹	21	Molteplici	22	96	NR	NR	0	0	NR	NR
Bolli 2009 ³⁰	281	Vildagliptin	295	52	2	0	1	1	0	0
Bosi 2011 ³¹	399	Alogliptin	404	52	3	2	1	1	0	0
Charbonnel 2004 ³²	626	Gliclazide	624	52	NR	NR	4	4	NR	NR
Charbonnel 2005 ³³	313	Gliclazide	317	104	NR	NR	2	2	NR	NR
Derosa 2009 ³⁴	66	Glimepiride	69	65	NR	NR	0	0	NR	NR
Dormandy 2005 ³⁵	2605	Placebo	2633	150	301	358	186	186	209	153
Giles 2010 ³⁶	149	Glibenclamide	151	52	13	13	2	2	NR	NR
Henry 2014 ³⁷	515	Sitagliptin	712	54	172	10	0	0	2	2
Jain 2006 ³⁸	251	Glibenclamide	251	56	NR	NR	0	0	NR	NR
Lee 2013 ³⁹	60	Placebo	61	52	7	8	1	1	NR	NR
Matthews 2005 ⁴⁰	313	Gliclazide	317	52	NR	NR	0	0	NR	NR
Mazzone 2006 ⁴¹	228	Glimepiride	230	72	2	2	1	1	1	0
Nissen 2008 ⁴²	273	Glimepiride	270	78	13	11	3	3	5	4
Shernthaner 2004 ⁴³	597	Metformina	597	52	NR	NR	2	2	NR	NR

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

Takagi 2009 ⁴⁴	48	Molteplici	49	52	6	15	0	0	1	2
Tan 2004 ⁴⁵	109	Glibenclamide	91	52	NR	NR	0	0	NR	NR
Tan 2004 ⁴⁶	123	Glimepiride	121	52	NR	NR	0	0	NR	NR
Tolman 2009 ⁴⁷	1046	Glibenclamide	1051	144	NR	NR	1	1	NR	NR
Vaccaro 2017 ⁴⁸	1493	Sulfaniluree	1535	248	83	74	55	55	12	19
Yamanouchi 2005 ⁴⁹	38	Glimepiride	37	52	NR	NR	0	0	NR	NR
Yoshii 2014 ⁵⁰	234	Molteplici	237	96	9	10	2	2	NR	NR

5.3.2.4. INIBITORI DELLA DIPEPTIDIL DIPEPTIDASI-4

Metodi

Criteria inclusione/esclusione

Sono stati inclusi trial clinici randomizzati in pazienti affetti da diabete di tipo 2, nei quali fosse stato confrontato un inibitore della DPP-4 con placebo/nessuna terapia o qualsiasi trattamento antidiabetico, rispettando i seguenti criteri:

- 1) *Durata del trattamento \geq 52 settimane*
- 2) *Studi con almeno 100 pazienti*
- 3) *Endpoint primario o secondario che includesse almeno uno dei seguenti eventi (se non aggiudicati, riportati come evento avverso grave):*
 - a. *MACE (eventi cardiovascolari maggiori): infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e morte cardiovascolare*
 - b. *Infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e morte cardiovascolare*
- 4) *Studi che riportino la mortalità da tutte le cause (anche se non hanno i MACE tra gli endpoint prespecificati)*

Data ricerca

Fino al 1 Dicembre 2020.

Endpoint primari

MACE.

Endpoint secondari

Singole componenti MACE, mortalità da tutte le cause.

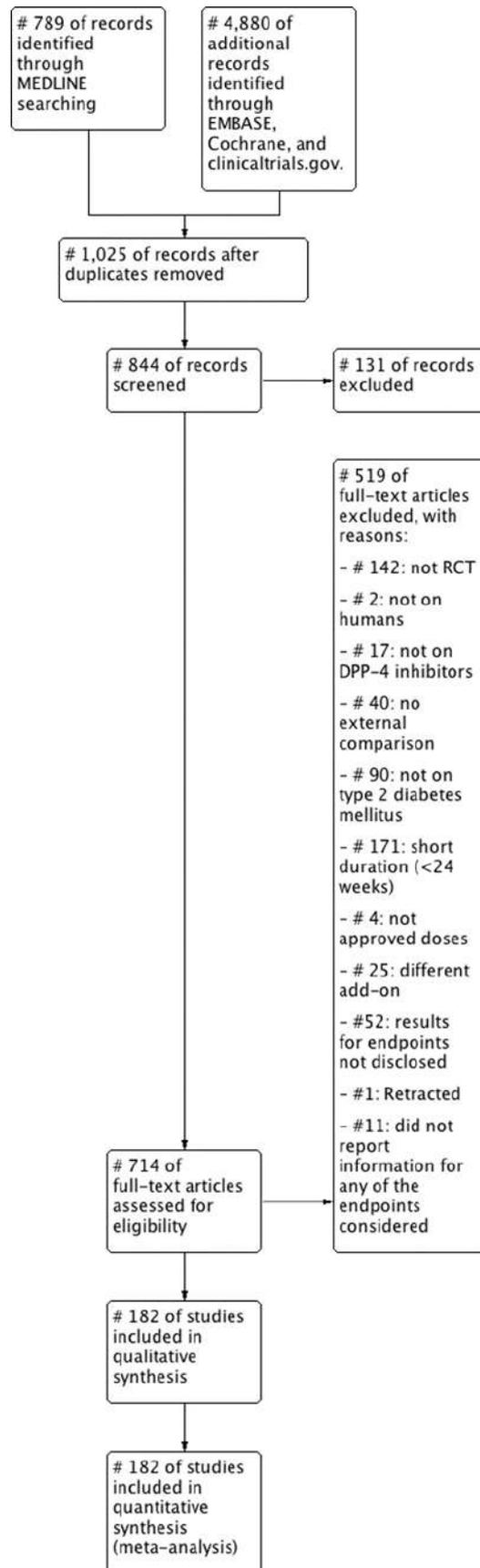
Analisi statistiche

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 .

Valutazione della qualità degli studi

Effettuato mediante Cochrane risk of bias tool.

Descrizione del processo di selezione degli studi



Descrizione degli studi inclusi

Caratteristiche principale di base

Primo autore (voce bibliografica)	Confronto	Durata studio (mesi)	Soggetti (numero)	Età (anni)	Donne (%)	IMC (Kg/m ²)	HbA1c (%)	Durata del diabete (anni)
Studi con outcome cardiovascolare								
Alogliptin								
Mita 2016 ⁵¹	None	104	341	64.6	38.0	24.8	7.3	8.6
White 2013 ⁵²	Placebo	94	5,380	61.0	32.0	28.7	8.0	7.0
Linagliptin								
de Boer 2017 ⁵³	Placebo	26	44	63.0	39.0	30.4	6.3	1.0
Rosenstock 2019 ⁵⁴	Placebo	114	6,979	66.0	37.0	31.3	7.9	14.7
Rosenstock 2019 ⁵⁵	Glimepiride	307	6,033	64.0	40.0	30.1	7.2	6.2
Omarigliptin								
Gantz 2017 ⁵⁶	Placebo	142	4,202	63.6	30.0	31.3	8.0	12.0
Saxagliptin								
Scirica 2013 ⁵⁷	Placebo	109	16,492	65.0	33.0	31.1	8.0	12.0
Sitagliptin								
Green 2015 ⁵⁸	Placebo	156	14,671	65.5	29.3	30.2	7.2	11.6
Mita 2016 ⁵⁹	None	104	165	63.7	39.5	25.0	8.1	17.3
Oyama 2016 ⁶⁰	None	96	442	69.4	32.8	25.1	7.0	NR
Oe 2015 ⁶¹	Voglibose	24	100	67.3	42.5	26.7	NR	3.6
Arturi 2017 ⁶²	Liraglutide	52	20	60.0	33.0	32.5	8.1	NR
Rosenstock 2019 ⁶³	Semaglutide	78	1,398	58.0	47.0	32.4	8.3	8.5
Vildagliptin								
McMurray 2018 ⁶⁴	Placebo	52	254	63.0	23.0	29.4	7.8	9.3
Studi con outcome noncardiovascolare								
Alogliptin								
Del Prato 2014 ⁶⁵	Glipizide	104	2,539	55.4	51.0	31.3	7.6	5.5
Rosenstock 2013 ⁶⁶	Glipizide	52	441	70.0	55.2	29.8	7.5	6.0

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

Monitoraggio glicemico

Pratley 2014 ⁶⁷	Metformin	26	559	53.0	52.3	30.7	8.5	4.0
Bosi 2011 ³¹	Pioglitazone	52	803	55.0	48.5	31.5	8.2	7.0
DeFronzo 2012 Study 2 ⁶⁸	Pioglitazone	26	644	54.1	69.2	31.1	8.5	6.1
Pratley 2009 ⁶⁹	Pioglitazone	26	493	55.4	41.8	32.8	8.0	7.6
Rosenstock 2010 ⁷⁰	Pioglitazone	26	654	53.0	51.0	31.0	8.8	3.0
DeFronzo 2008 ⁷¹	Placebo	26	328	53.0	46.8	NR	7.9	NR
DeFronzo 2012 Study 1 ⁶⁸	Placebo	26	1,550	54.1	69.2	31.1	8.5	6.1
Nauck 2009 ⁷²	Placebo	26	527	55.0	50.0	32.0	7.9	6.0
Pratley 2009 ⁷³	Placebo	26	500	57.0	48.0	30.0	8.1	8.0
Gemigliptin								
Lim 2017 ⁷⁴	Metformin	24	433	53.9	41.8	26.0	8.7	3.9
Ahn 2017 ⁷⁵	Placebo	24	219	61.0	60.2	24.9	8.2	12.9
Linagliptin								
Lewin 2015 ⁷⁶	Empagliflozin	52	667	54.6	46.2	31.6	8.0	NR
Gallwitz 2012 ⁷⁷	Glimepiride	104	1,551	60.0	40.0	30.3	7.7	NR
Laakso 2015 ⁷⁸	Glimepiride	40	235	66.6	36.6	32.1	8.1	NR
Barnett 2012 ⁷⁹	Glimepiride	34	201	56.0	60.0	29.5	8.1	NR
Kawamori 2012 ⁸⁰	Voglibose	26	321	60.0	29.5	24.9	8.0	NR
Mu 2017 ⁸¹	Metformin	24	730	51.3	40.1	NR	8.7	1.0
Barnett 2013 ⁸²	Placebo	24	234	74.9	33.2	29.7	7.8	NR
Del Prato 2011 ⁸³	Placebo	24	503	56.0	51.7	29.0	8.0	NR
Gomis 2011 ⁸⁴	Placebo	24	389	57.0	39.1	29.0	8.6	NR
Groop 2017 ⁸⁵	Placebo	24	360	60.6	36.2	28.4	7.8	NR
Haak 2012 Study 1 ⁸⁶	Placebo	24	214	55.0	53.0	29.0	8.7	NR
Haak 2012 Study 2 ⁸⁶	Placebo	24	719	55.0	53.0	29.0	8.7	NR
Kaku 2019 ⁸⁷	Placebo	52	427	57.0	26.0	25.0	8.3	8.0
Owens 2011 ⁸⁸	Placebo	24	1,055	58.0	52.8	28.3	8.1	NR
Taskinen 2011 ⁸⁹	Placebo	24	379	56.0	46.0	29.9	8.1	NR
Tinahones 2017 ⁹⁰	Placebo	24	467	56.5	48.0	31.5	7.9	NR
Wang 2016 ⁹¹	Placebo	24	306	56.0	50.0	25.6	8.0	NR
Wu 2015 ⁹²	Placebo	24	57	51.4	42.2	24.2	8.0	NR

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

Zeng 2013 ⁹³	Placebo	24	192	55.8	47.9	25.7	8.1	NR
Bajaj 2014 ⁹⁴	Placebo	24	278	54.0	49.8	28.2	8.4	NR
Thrasher 2014 ⁹⁵	Placebo	24	226	54.0	47.0	32.7	8.6	NR
Yki-Järvinen 2013 ⁹⁶	Placebo	52	1,261	60.0	48.0	31.0	8.3	NR
Omarigliptin								
Handelsman 2017 ⁹⁷	Glimepiride	54	751	58.0	44.9	31.5	7.5	7.6
Lee 2017 ⁹⁸	Glimepiride	24	307	57.8	52.1	31.2	8.6	10.0
Chacra 2017 ⁹⁹	Placebo	54	213	65.2	38.0	30.1	8.3	15.0
Gantz 2017 ¹⁰⁰	Placebo	24	414	60.5	35.0	24.9	8.0	8.0
Gantz 2017 ¹⁰¹	Placebo	24	203	31.5	37.4	32.5	8.0	3.0
Gantz 2017 ¹⁰²	Placebo	24	585	61.0	28.0	25.0	8.0	9.0
Home 2017 ¹⁰³	Placebo	24	329	57.0	41.6	31.0	8.1	5.5
Shankar 2017 ¹⁰⁴	Placebo	24	402	57.2	49.0	32.5	8.0	7.7
Saxagliptin								
Du 2017 ¹⁰⁵	Acarbose	24	481	55.6	40.7	26.3	8.2	5.2
Rosenstock 2015 ¹⁰⁶	Dapaglifozin	24	534	54.0	50.0	31.7	8.9	7.6
Goke 2013 ¹⁰⁷	Glipizide	104	858	57.6	48.3	31.4	7.7	5.0
Schernthaner 2015 ¹⁰⁸	Glimepiride	52	720	72.6	38.2	29.6	7.6	7.6
Hermans 2012 ¹⁰⁹	Metformin	24	286	59.0	43.0	31.7	7.8	6.5
Chacra 2011 ¹¹⁰	Placebo	76	768	55.0	54.9	29.0	8.4	7.0
Chen 2018 ¹¹¹	Placebo	24	462	59.1	54.8	26.2	8.5	13.4
DeFronzo 2009 ¹¹²	Placebo	24	562	54.0	49.0	31.5	8.1	6.0
Dou 2018 ¹¹³	Placebo	24	630	50.1	33.5	26.6	9.4	1.9
Frederich 2012 ¹¹⁴	Placebo	24	220	55.0	50.0	NR	7.9	1.0
Hollander 2011 ¹¹⁵	Placebo	76	565	54.0	50.5	30.0	8.3	5.0
Matthaei 2015 ¹¹⁶	Placebo	52	315	54.6	52.7	31.4	7.9	7.7
Moses 2014 ¹¹⁷	Placebo	24	257	57.0	23.0	29.3	8.3	NR
Pan 2012 ¹¹⁸	Placebo	24	568	51.0	44.6	25.9	8.1	1.0
Pfutzner 2011 ¹¹⁹	Placebo	76	648	52.0	49.0	30.0	9.4	2.0
Rosenstock 2009 ¹²⁰	Placebo	24	303	53.0	46.0	32.0	7.9	3.0
Barnett 2012 ¹²¹	Placebo	24	455	57.3	57.8	32.2	8.7	12.0

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

Monitoraggio glicemico

Nowicki M 2011 ¹²²	Placebo	52	170	66.0	57.0	30.7	8.3	16.0
Yang 2011 ¹²³	Placebo	24	570	54.0	51.8	26.2	7.9	5.0
Abe 2016 ¹²⁴	None	24	84	66.5	33.0	22.8	6.5	NR
Sitagliptin								
Ahrèn 2014 ¹²⁵	Albiglutide	104	1,012	55.0	52.0	32.7	8.1	6.0
Leiter 2014 ¹²⁶	Albiglutide	52	507	63.3	46.3	30.4	8.2	11.2
Nauck 2014 Study 2 ¹²⁷	Dulaglutide	104	1,098	54.0	54.0	31.0	8.1	7.0
Lavalle-Gonzalez 2013 ¹²⁸	Canagliflozin	52	1,284	55.4	52.9	31.8	7.9	6.9
Scherthaner 2013 ¹²⁹	Canagliflozin	52	755	56.0	44.1	31.6	8.1	9.6
Stenlof 2014 ¹³⁰	Canagliflozin	26	584	55.0	55.8	31.6	8.0	4.3
Scott 2018 ¹³¹	Dapagliflozin	24	614	67.1	42.1	31.6	7.7	10.6
Ferrannini 2013 ¹³²	Empagliflozin	78	388	60.0	48.2	27.0	7.9	NR
Roden 2013 ¹³³	Empagliflozin	24	899	55.0	39.0	28.4	7.9	NR
Aschner 2012 ¹³⁴	Glargine	24	515	53.0	49.0	31.1	8.5	4.5
Philis-Tsimikas 2013 ¹³⁵	Insulin degludec	26	447	55.0	41.0	30.4	8.9	7.7
Derosa 2013 ¹³⁶	Glibencamide	52	453	NR	50.0	27.4	7.2	NR
Arechavaleta 2011 ¹³⁷	Glimepiride	30	1,035	56.0	45.6	30.0	7.5	7.0
Gudipaty 2014 ¹³⁸	Glimepiride	26	40	55.3	37.3	32.3	6.5	6.0
Hartley 2015 ¹³⁹	Glimepiride	32	388	70.7	56.3	29.7	7.8	8.7
Terauchi 2017 ¹⁴⁰	Glimepiride	52	270	70.5	43.8	24.2	7.5	4.0
Arjona Ferreira 2013 ¹⁴¹	Glipizide	54	423	64.0	43.0	26.5	7.8	10.0
Chan 2008 ¹⁴²	Glipizide	42	91	67.0	45.0	26.6	7.7	13.0
Seck 2011 ¹⁴³	Glipizide	104	1,172	57.0	39.8	31.2	7.6	6.0
Arjona Ferreira 2013 ¹⁴⁴	Glipizide	54	129	59.0	43.0	26.8	7.8	17.0
Bailey 2016 ¹⁴⁵	Liraglutide	26	407	56.0	41.0	31.9	8.2	NR
Pratley 2010 ¹⁴⁶	Liraglutide	52	665	55.0	47.5	32.8	8.4	6.0
Zang 2016 ¹⁴⁷	Liraglutide	26	368	51.5	40.4	27.3	8.1	5.3
Aschner 2010 ¹⁴⁸	Metformin	24	1,050	56.0	54.0	30.8	7.2	2.4
Derosa 2010 ¹⁴⁹	Metformin	52	151	57.0	49.7	27.8	8.4	5.0
Derosa 2013 ¹⁵⁰	Placebo	52	178	56.0	52.0	28.7	8.7	5.7
Ji 2016 ¹⁵¹	Metformin	24	497	53.0	42.0	25.9	7.3	1.0

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

Williams-H. 2010 Study 1 ¹⁵²	Metformin	104	543	53.0	50.0	32.2	8.7	4.0
Mikada 2014 ¹⁵³	Migliitol	24	41	59.0	30.0	29.0	6.7	8.0
Sato 2015 ¹⁵⁴	None	24	50	66.0	45.0	25.2	7.9	19.5
Deng 2017 ¹⁵⁵	None	52	72	63,9	25.0	22.5	7.4	2.0
Bergental 2010 ¹⁵⁶	Pioglitazone	26	491	52.0	50.0	32.0	8.5	6.0
Liu 2013 ¹⁵⁷	Pioglitazone	24	120	59.1	62.5	26.2	8.4	7.8
Henry 2014 ³⁷	Pioglitazone	54	1,767	57.0	43.5	NR	NR	NR
Aschner 2006 ¹⁵⁸	Placebo	24	491	54.0	46.0	30.5	8.0	4.0
Ba 2017 ¹⁵⁹	Placebo	24	498	57.0	50.0	25.3	8.5	7.0
Barzilai 2011 ¹⁶⁰	Placebo	24	206	72.0	53.0	31.0	7.8	7.0
Charbonnel 2006 ¹⁶¹	Placebo	24	701	55.0	42.0	31.2	8.0	6.0
Dobs 2013 ¹⁶²	Placebo	54	278	54.0	42.0	30.4	8.8	9.4
Fonseca 2013 ¹⁶³	Placebo	26	313	56.0	37.7	29.9	8.7	10.0
Gadde 2017 ¹⁶⁴	Placebo	28	364	53.7	45.4	31.7	8.4	8.3
Hermansen 2007 ¹⁶⁵	Placebo	24	441	56.0	47.0	31.0	8.3	9.0
Mathieu 2015 ¹⁶⁶	Placebo	24	658	58.8	52.1	32.1	8.8	13.5
Moses 2016 ¹⁶⁷	Placebo	54	427	54.9	54.3	29.2	8.4	7.8
Nauck 2014 Study 1 ¹²⁷	Placebo	26	492	54.0	50.0	31.0	8.1	7.0
Rosenstock 2006 ¹⁶⁸	Placebo	24	353	56.0	44.0	31.5	8.0	6.1
Shankar 2017 ¹⁶⁹	Placebo	24	467	57.7	47.3	26.0	8.8	11.2
Vilsboll 2010 ¹⁷⁰	Placebo	24	641	57.0	48.0	31.0	8.6	12.0
Wang 2017 ¹⁷¹	Placebo	24	381	57.0	49.0	26.0	8.1	8.0
Williams-H. 2010 Study 2 ¹⁵²	Placebo	104	548	53.0	50.0	32.2	8.7	4.0
Yang 2012 ¹⁷²	Placebo	24	395	55.0	49.0	25.3	8.5	6.9
Yoon 2012 ¹⁷³	Placebo	54	520	51.0	45.5	29.6	9.5	2.0
Raz 2008 ¹⁷⁴	Placebo	30	190	55.0	54.0	30.4	9.2	8.0
Ahren 2017 ¹⁷⁵	Semaglutide	56	1,225	55.4	49.5	32.5	8.0	6.5
Seino 2018 ¹⁷⁶	Semaglutide	30	308	58.3	23.7	NR	8.1	8.0
Teneligliptin								
Bryson 2016 ¹⁷⁷	Placebo	24	267	58.5	43.7	NR	7.9	NR
Hong 2016 ¹⁷⁸	Placebo	24	142	57.0	43.6	25.0	7.7	5.0

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

Vildagliptin								
Pan 2008 ¹⁷⁹	Acarbose	24	660	52.0	38.0	26.1	8.6	1.0
Dei Cas 2017 ¹⁸⁰	Glibencamide	52	64	62.0	32.4	29.0	7.7	6.1
Vianna 2018 ¹⁸¹	Glicazide	24	42	62.0	100.0	32.8	7.3	NR
Filozof 2010 ¹⁸²	Gliclazide	52	1,007	59.0	48.0	31.0	8.5	7.0
Foley 2009 ¹⁸³	Glicazide	104	1092	54.0	44.1	30.7	8.6	2.0
Ferrannini 2009 ¹⁸⁴	Glimepiride	52	2,789	57.0	46.6	31.7	7.3	6.0
Derosa 2014 ¹⁸⁵	Glimepiride	26	167	58.1	50.5	27.8	7.8	0.5
Zografou 2015 ¹⁸⁶	Metformin	24	64	54.4	40.6	31.9	8.0	NR
NCT00396357	Metformin	24	798	57.0	52.3	31.1	7.3	5.0
Schweizer 2007 ¹⁸⁷	Metformin	52	780	53.0	44.0	32.4	8.6	1.0
Schweizer 2009 ¹⁸⁸	Metformin	24	335	71.0	51.0	29.6	7.7	3.0
Forst 2015 ¹⁸⁹	NPH Insulin	24	162	66.0	42.0	30.6	7.6	8.0
Bolli 2009 ³⁰	Pioglitazone	52	576	57.0	37.1	32.1	8.4	6.0
Rosenstock 2007 ¹⁹⁰	Pioglitazone	24	607	51.0	64.0	29.4	8.7	2.0
Bosi 2009 ¹⁹¹	Placebo	24	1179	53.0	42.0	NR	NR	NR
Goodman 2009 ¹⁹²	Placebo	24	370	55.0	40.0	31.5	8.6	NR
Lukashevich 2011 ¹⁹³	Placebo	24	515	66.5	43.2	30.0	7.7	16.6
Lukashevich 2014 ¹⁹⁴	Placebo	24	318	55.1	52.2	28.0	8.8	7.3
NCT00860288	Placebo	24	2443	57.0	48.5	31.2	7.8	6.0
Ning 2016 ¹⁹⁵	Placebo	24	293	58.1	56.7	26.1	8.7	11.3
Dejager 2007 ¹⁹⁶	Placebo	24	475	53.0	52.7	32.8	8.4	0.5
Foley 2011 ¹⁹⁷	Placebo	52	59	57.2	40.7	29.6	6.0	1.0
Fonseca 2007 ¹⁹⁸	Placebo	24	296	59.0	48.5	33.1	8.4	15.0
Garber 2008 ¹⁹⁹	Placebo	24	515	58.2	40.8	31.5	8.5	7.2
Macauley 2015 ²⁰⁰	Placebo	24	44	61.4	36.0	30.3	6.5	5.7
Pan 2012 ²⁰¹	Placebo	24	438	54.0	77.6	25.5	8.8	5.0
Pi-Sunyer 2007 ²⁰²	Placebo	24	354	51.0	39.0	32.2	8.4	2.0
Scherbaum 2008 ²⁰³	Placebo	52	306	63.0	41.0	30.2	6.7	3.0
Yang 2015 ²⁰⁴	Placebo	24	279	58.5	43.4	24.9	8.7	6.9
Bosi 2007 ²⁰⁵	Placebo	24	544	54.0	42.7	32.7	8.4	6.0

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

Kothny 2013 ²⁰⁶	Placebo	24	449	59.0	50.0	28.9	8.8	13.0
Strain 2013 ²⁰⁷	Placebo	24	276	75.0	55.0	29.7	7.9	11.0

Descrizione degli endpoint critici dei singoli studi

Primo autore (voce bibliografica)	MACE		Mortalità da tutte le cause		Ospedalizzazione per scompenso cardiaco	
	Inibitori DPP-4	Confronto	Inibitori DPP-4	Confronto	Inibitori DPP-4	Confronto
Studi con outcome cardiovascolare						
Alogliptin						
Mita 2016 ⁵¹	0	2	0	0	0	0
White 2013 ⁵²	315	316	153	173	106	89
Linagliptin						
de Boer 2017 ⁵³	0	0	0	0	0	0
Rosenstock 2019 ⁵⁴	434	420	367	373	209	226
Rosenstock 2019 ⁵⁵	356	362	308	336	112	92
Omarigliptin						
Gantz 2017 ⁵⁶	114	114	64	50	20	33
Saxagliptin						
Scirica 2013 ⁵⁷	613	609	420	378	289	228
Sitagliptin						
Green 2015 ⁵⁸	745	746	547	537	228	229
Mita 2016 ⁵⁹	NR	NR	0	1	0	0
Oyama 2016 ⁶⁰	4	4	3	2	2	4
Oe 2015 ⁶¹	0	0	0	0	0	0
Arturi 2017 ⁶²	0	0	0	0	0	0
Rosenstock 2019 ⁶³	4	7	3	4	3	1
Vildagliptin						
McMurray 2018 ⁶⁴	NR	NR	11	4	23	22
Studi con outcome non cardiovascolare						
Alogliptin						
Del Prato 2014 ⁶⁵	14	11	6	5	0	0
Rosenstock 2013 ⁶⁶	0	2	0	0	3	1

Monitoraggio glicemico

Pratley 2014 ⁶⁷	3	0	0	0	0	0
Bosi 2011 ³¹	2	3	1	0	0	0
DeFronzo 2012 Study 2 ⁶⁸	0	0	0	0	0	2
Pratley 2009 ⁶⁹	2	0	0	0	0	1
Rosenstock 2010 ⁷⁰	1	0	0	0	0	0
DeFronzo 2008 ⁷¹	0	0	0	0	0	0
DeFronzo 2012 Study 1 ⁶⁸	0	1	0	0	0	0
Nauck 2009 ⁷²	0	1	1	0	1	0
Pratley 2009 ⁷³	7	0	1	0	3	0
Gemigliptin						
Lim 2017 ⁷⁴	NR	NR	0	0	NR	NR
Ahn 2017 ⁷⁵	NR	NR	0	0	NR	NR
Linagliptin						
Bajaj 2014 (70)	1	0	0	1	0	0
Barnett 2012 (55)	1	2	1	0	0	0
Barnett 2013 (58)	1	0	0	0	0	0
Del Prato 2011 (59)	NR	NR	NR	NR	0	0
Gallwitz 2012 (53)	11	23	4	4	3	3
Gomis 2011 (60)	0	0	0	0	0	0
Groop 2017 (61)	NR	NR	2	1	1	2
Haak 2012 Study 1 (62)	NR	NR	0	0	1	0
Haak 2012 Study 2 (62)	NR	NR	3	1	0	0
Kaku 2019 (63)	0	1	0	0	0	0
Kawamori 2012 (56)	3	0	0	0	1	0
Laakso 2015 (54)	2	4	1	1	7	6
Lewin 2015 (52)	2	3	1	3	0	0
Mu 2017 (57)	0	0	0	0	0	0
Owens 2011 (64)	1	1	0	0	0	0
Taskinen 2011 (65)	2	1	0	0	0	0
Thrasher 2014 (71)	0	2	0	0	0	0
Tinahones 2017 (66)	1	0	0	0	0	0

Monitoraggio glicemico

Wang 2016 (67)	0	1	0	0	0	0
Wu 2015 (68)	0	0	0	0	0	0
Yki-Järvinen 2013 (72)	18	11	5	5	4	4
Zeng 2013 (69)	1	0	0	0	0	0
Omarigliptin						
Chacra 2017 (75)	3	3	3	4	2	1
Gantz 2017 (76)	0	0	0	0	0	0
Gantz 2017 (77)	0	0	0	0	0	0
Gantz 2017 (78)	0	1	0	0	0	0
Handelsman 2017 (73)	0	1	2	0	0	0
Home 2017 (79)	0	1	0	0	0	0
Lee 2017 (74)	0	1	0	0	0	0
Shankar 2017 (80)	0	0	0	0	0	0
Saxagliptin						
Abe 2016 (100)	0	0	0	0	0	0
Barnett 2012 (97)	6	1	1	0	2	0
Chacra 2011 (86)	4	8	1	4	1	0
Chen 2018 (87)	1	0	1	1	1	0
DeFronzo 2009 (88)	5	3	0	1	0	2
Dou 2018 (89)	1	3	1	0	0	0
Du 2017 (81)	0	0	0	0	0	0
Frederich 2012 (90)	0	0	0	0	0	0
Goke 2013 (83)	4	5	4	2	1	1
Hermans 2012 (85)	1	0	1	1	0	0
Hollander 2011 (91)	4	2	2	0	0	1
Matthaei 2015 (92)	1	0	0	1	1	4
Moses 2014 (93)	0	0	0	0	0	0
Nowicki M 2011 (98)	3	1	3	4	1	2
Pan 2012 (94)	4	1	1	0	0	0
Pfutzner 2011 (95)	4	3	1	5	0	2
Rosenstock 2009 (96)	5	2	0	0	1	0

Monitoraggio glicemico

Rosenstock 2015 (82)	1	0	0	0	0	0
Schernthaler 2015 (84)	2	4	1	1	1	3
Yang 2011 (99)	1	1	0	0	0	0
Sitagliptin						
Ahrèn 2014 (101)	NR	NR	1	7	0	1
Ahren 2017 (149)	4	2	3	3	0	3
Arechavaleta 2011 (112)	0	3	0	1	0	0
Arjona Ferreira 2013 (116)	1	5	3	7	3	3
Arjona Ferreira 2013 (119)	7	2	3	6	0	5
Aschner 2006 (132)	0	3	0	0	0	0
Aschner 2010 (123)	0	1	0	0	0	0
Aschner 2012 (110)	1	1	0	0	0	0
Ba 2017 (133)	NR	NR	0	0	0	0
Bailey 2016 (120)	NR	NR	0	1	0	1
Barzilai 2011 (134)	0	0	0	0	0	0
Bergental 2010 (129)	1	3	1	0	0	0
Chan 2008 (117)	5	0	5	1	5	1
Charbonnel 2006 (135)	3	2	2	0	1	0
Deng 2017 (4)	NR	NR	0	0	NR	NR
Derosa 2010 (124)	NR	NR	0	0	NR	NR
Derosa 2013 (12)	NR	NR	0	0	NR	NR
Derosa 2013 (7)	NR	NR	0	0	NR	NR
Dobs 2013 (136)	3	0	0	0	0	0
Ferrannini 2013 (108)	3	1	0	0	0	0
Fonseca 2013 (137)	0	2	0	1	0	0
Gadde 2017 (138)	0	0	0	0	0	0
Gudipaty 2014 (113)	0	0	0	0	0	0
Hartley 2015 (114)	0	0	0	0	0	1
Henry 2014 (131)	10	2	7	1	2	0
Hermansen 2007 (139)	3	3	1	1	0	0
Ji 2016 (125)	1	0	0	0	0	0

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

Monitoraggio glicemico

Lavalle-González 2013 (104)	NR	NR	1	1	0	0
Leiter 2014 (102)	5	4	4	4	0	0
Liu 2013 (130)	0	0	0	0	0	0
Mathieu 2015 (140)	NR	NR	2	1	0	0
Mikada 2014 (127)	0	0	0	0	0	0
Moses 2016 (141)	1	0	0	2	0	0
Nauck 2014 Study 1 (103)	NR	NR	0	0	NR	NR
Nauck 2014 Study 2 (103)	5	1	0	1	0	0
Phillis-Tsimikas 2013 (111)	2	2	0	1	0	1
Pratley 2010 (121)	0	2	2	1	0	0
Raz 2008 (148)	0	1	0	1	0	0
Roden 2013 (109)	0	3	0	0	0	0
Rosenstock 2006 (142)	0	0	0	0	0	0
Sato 2015 (128)	0	0	0	0	0	0
Schernthaner 2013 (105)	4	1	0	2	0	0
Scott 2018 (107)	2	1	0	0	0	0
Seck 2011 (118)	0	4	1	8	2	1
Seino 2018 (150)	0	0	0	0	0	0
Shankar 2017 (143)	2	0	0	0	0	0
Stenlof 2014 (106)	0	1	0	0	0	0
Terauchi 2017 (115)	2	0	0	1	0	0
VilSBoll 2010 (144)	3	5	0	0	0	2
Wang 2017 (145)	1	0	0	0	0	0
Williams-H. 2010 Study 1 (126)	3	1	0	3	0	0
Williams-H. 2010 Study 2 (126)	3	1	2	3	1	0
Yang 2012 (146)	2	0	0	0	0	0
Yoon 2012 (147)	0	2	0	0	0	0
Zang 2016 (122)	1	0	0	0	0	0
Teneligliptin						

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

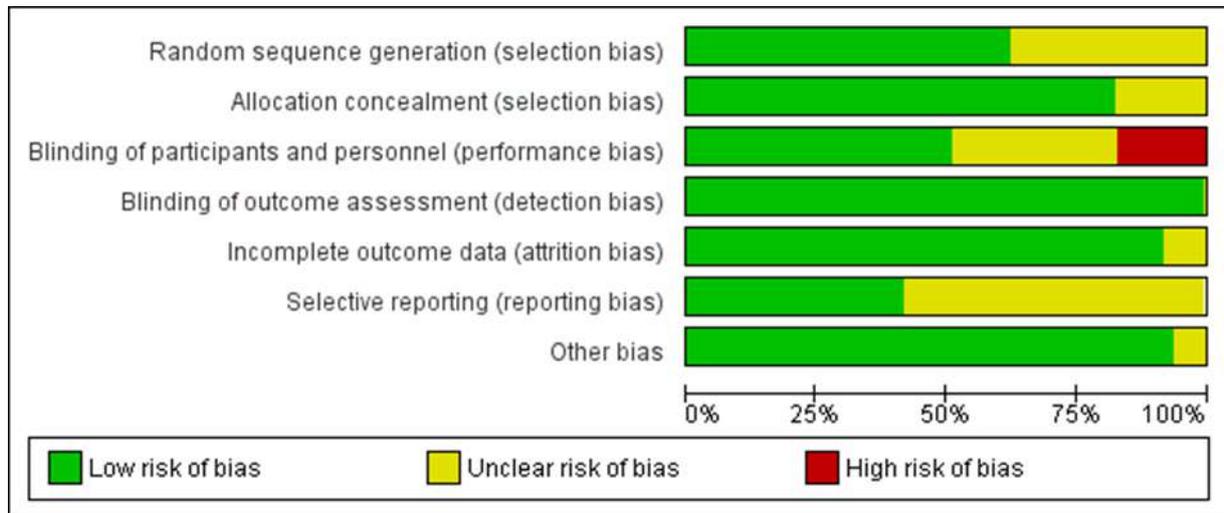
Monitoraggio glicemico

Bryson 2016 ¹⁷⁷	0	1	0	0	0	0
Vildagliptin						
Bolli 2009 (159)	0	2	0	0	0	0
Bosi 2007 (170)	NR	NR	0	0	NR	NR
Bosi 2009 (14)	NR	NR	1	0	NR	NR
Dei Cas 2017 (153)	0	0	0	0	0	0
Dejager 2007 (161)	2	0	0	0	1	0
Derosa 2014 (23)	NR	NR	0	0	NR	NR
Ferrannini 2009 (156)	NR	NR	2	3	2	2
Filozof 2010 (155)	NR	NR	1	1	0	3
Foley 2009 (24)	16	8	6	9	0	4
Foley 2011 (162)	0	0	0	0	0	0
Fonseca 2007 (163)	0	2	1	1	1	1
Forst 2015 (158)	0	1	0	1	0	0
Garber 2008 (164)	1	0	1	0	0	1
Goodman 2009 (15)	NR	NR	0	0	NR	NR
Kothny 2013(171)	NR	NR	0	1	NR	NR
Lukashevich 2011 (16)	NR	NR	4	5	NR	NR
Lukashevich 2014 (17)	NR	NR	0	1	NR	NR
Macauley 2015 (165)	NR	NR	0	0	NR	NR
NCT00396357	NR	NR	0	0	NR	NR
NCT00860288	NR	NR	1	0	NR	NR
Ning 2016 (18)	NR	NR	0	0	NR	NR
Pan 2008 (152)	2	1	0	0	0	0
Pan 2012 (166)	0	1	0	0	0	0
Pi-Sunyer 2007 (167)	0	0	0	0	0	0
Rosenstock 2007 (21)	1	1	0	0	0	0
Scherbaum 2008 (168)	NR	NR	0	1	0	0
Schweizer 2007 (19)	2	2	2	2	NR	NR
Schweizer 2009 (20)	0	0	1	0	1	0
Strain 2013 (172)	2	3	1	1	0	1

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

Vianna 2018 (154)	2	0	0	1	0	0
Yang 2015 (169)	0	0	0	0	0	0
Zografou 2015 (157)	0	0	0	0	0	0

Valutazione della qualità degli studi inclusi



5.3.2.6. INIBITORI DELLE ALFA GLUCOSIDASI

Criteri inclusione/esclusione

Sono stati inclusi trial clinici randomizzati in pazienti affetti da diabete di tipo 2, nei quali fosse stato confrontato acarbosio o miglitolo con placebo/nessuna terapia o qualsiasi trattamento antidiabetico, rispettando i seguenti criteri:

- 1) Durata del trattamento \geq 52 settimane*
- 2) Studi con almeno 100 pazienti*
- 3) Endpoint primario o secondario che includesse almeno uno dei seguenti eventi (se non aggiudicati, riportati come evento avverso grave):*
 - a. MACE (eventi cardiovascolari maggiori): infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e morte cardiovascolare*
 - b. Infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e morte cardiovascolare*
- 4) Studi che riportino la mortalità da tutte le cause (anche se non hanno i MACE tra gli endpoint prespecificati)*

Data ricerca

Fino al 16 Settembre 2020.

Endpoint primari

MACE.

Endpoint secondari

Singole componenti MACE, mortalità da tutte le cause.

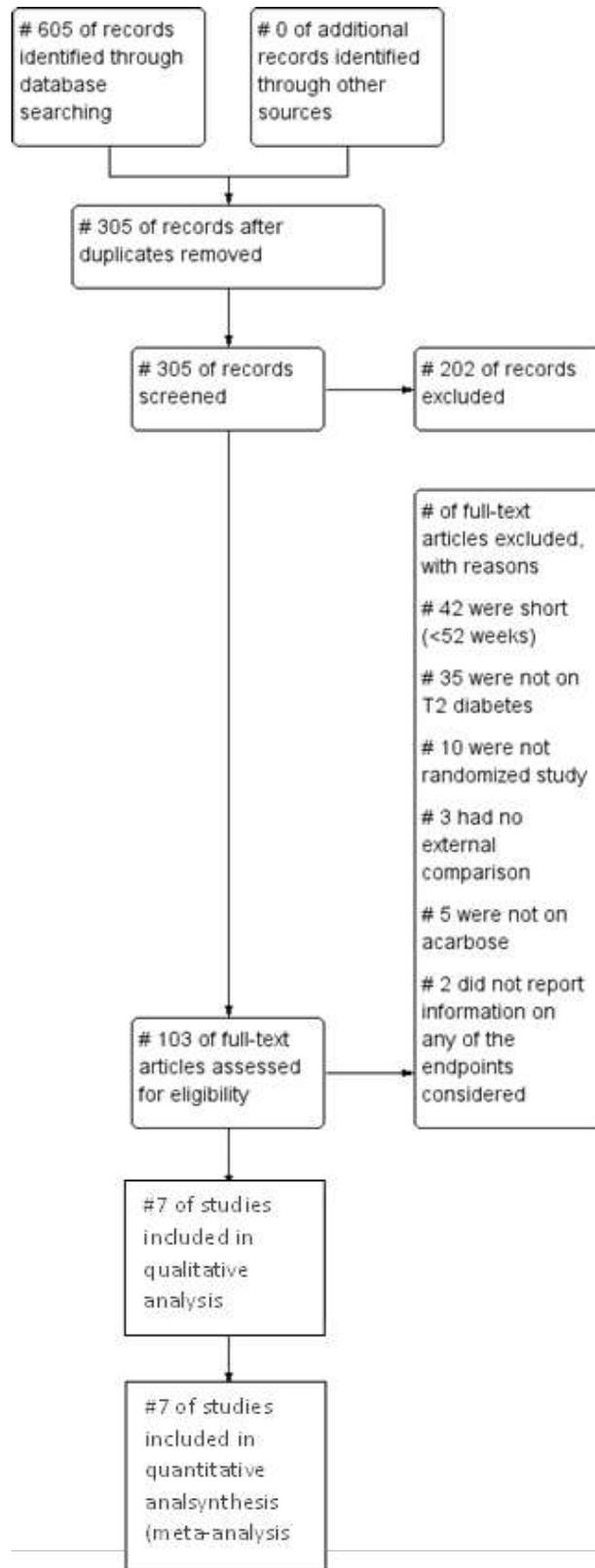
Analisi statistiche

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 .

Valutazione della qualità degli studi

Effettuato mediante Cochrane risk of bias tool.

Descrizione del processo di selezione degli studi

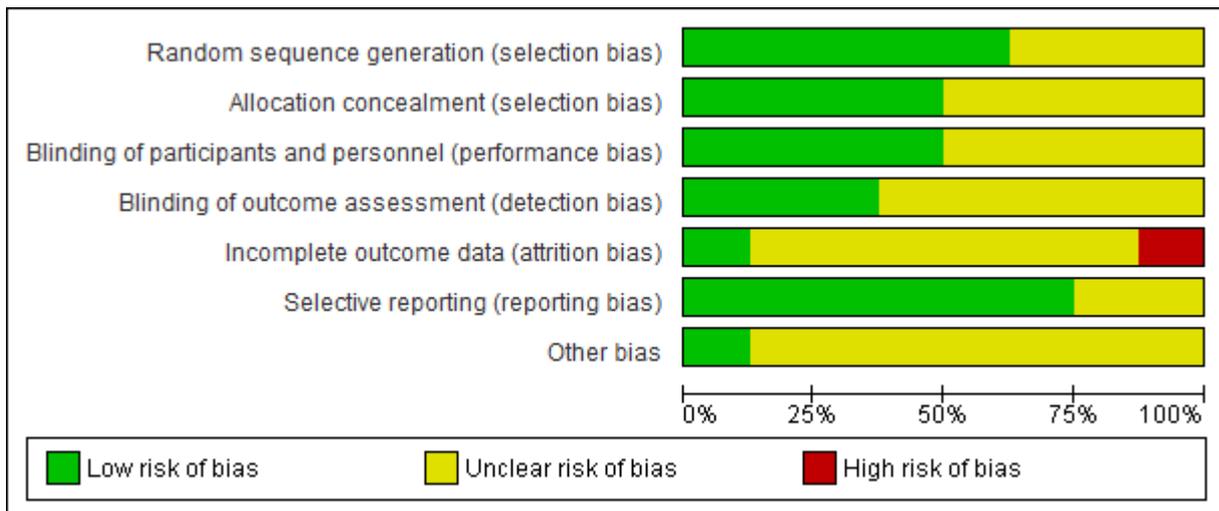


Descrizione degli studi inclusi

Primo autore (voce bibliografica)	Farmaco in studio	Confronto	Durata studio (anni)	Numero pazienti (ID/C)	Età (anni)	MACE		Mortalità da tutte le cause		Ospedalizzazione per scompenso cardiaco	
						ID	C	ID	C	IC	C
<i>Chiasson 1994</i> ²⁰⁸	Acarbose	Placebo	52	172/182	57	NR	NR	0	0	NR	NR
<i>Josse 2003</i>	Acarbose	Placebo	52	93/99	70	NR	NR	0	0	NR	NR
<i>Johnston 1998</i> ²⁰⁹	Miglitol	Placebo	52	180/92	67	NR	NR	2	0	NR	NR
		Glibenclamide	52	180/92	67	NR	NR	2	2	NR	NR
<i>Johnston 1998</i> ²¹⁰	Miglitol	Placebo	52	220/120	53	NR	NR	0	1	NR	NR
<i>Scorpiglione 1999</i> ²¹¹	Acarbose	Placebo	52	124/126	63	NR	NR	0	2	NR	NR
<i>Holman 1999</i> ²¹²	Acarbose	Placebo	156	136/120	60	NR	NR	5	4	NR	NR
<i>Bachmann 2003</i> ²¹³	Acarbose	Placebo	78	164/166	63	NR	NR	1	2	NR	NR

Valutazione della qualità degli studi inclusi

Bachmann 2003	+	?	+	+	+	+	+	+	+
Chiasson 1994	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Holman 1999	+	+	+	+	?	?	?	?	?
Johnston 1998	?	+	?	?	?	?	?	?	?
Johnston 1998a	+	?	?	?	?	?	?	?	?
Johnston 1998b	+	?	?	?	?	?	?	?	?
Josse 2003	?	?	+	?	?	?	?	?	?
Scorpiaglione 1999	+	?	?	?	?	?	?	?	?
	Random sequence generation (selection bias)								
	Allocation concealment (selection bias)								
	Blinding of participants and personnel (performance bias)								
	Blinding of outcome assessment (detection bias)								
	Incomplete outcome data (attrition bias)								
	Selective reporting (reporting bias)								
	Other bias								



5.3.2.7. INSULINA

Metodi

Criteri inclusione/esclusione

Sono stati inclusi trial clinici randomizzati in pazienti affetti da diabete di tipo 2, nei quali fosse stato confrontato una qualsiasi formulazione di insulina 4 con placebo/nessuna terapia o qualsiasi trattamento antidiabetico, rispettando i seguenti criteri:

- 1) *Durata del trattamento \geq 52 settimane*
- 2) *Studi con almeno 100 pazienti*
- 3) *Endpoint primario o secondario che includesse almeno uno dei seguenti eventi (se non aggiudicati, riportati come evento avverso grave):*
 - c. *MACE (eventi cardiovascolari maggiori): infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e morte cardiovascolare*
 - d. *Infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e morte cardiovascolare*
- 4) *Studi che riportino la mortalità da tutte le cause (anche se non hanno i MACE tra gli endpoint prespecificati)*

Data ricerca

Fino al 1 Febbraio 2020.

Endpoint primari

MACE.

Endpoint secondari

Singole componenti MACE, mortalità da tutte le cause.

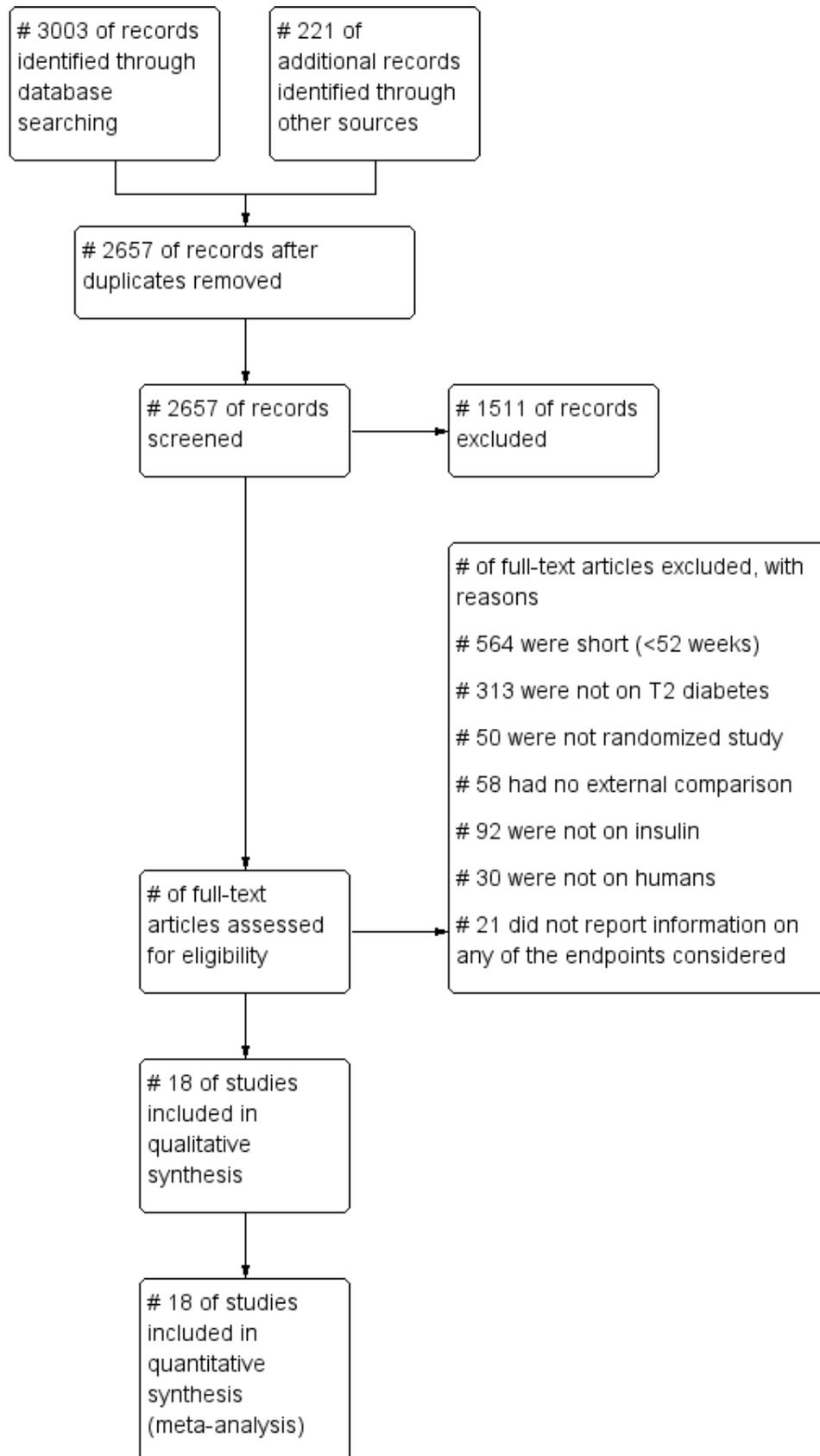
Analisi statistiche

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 .

Valutazione della qualità degli studi

Effettuato mediante Cochrane risk of bias tool.

Descrizione del processo di selezione degli studi

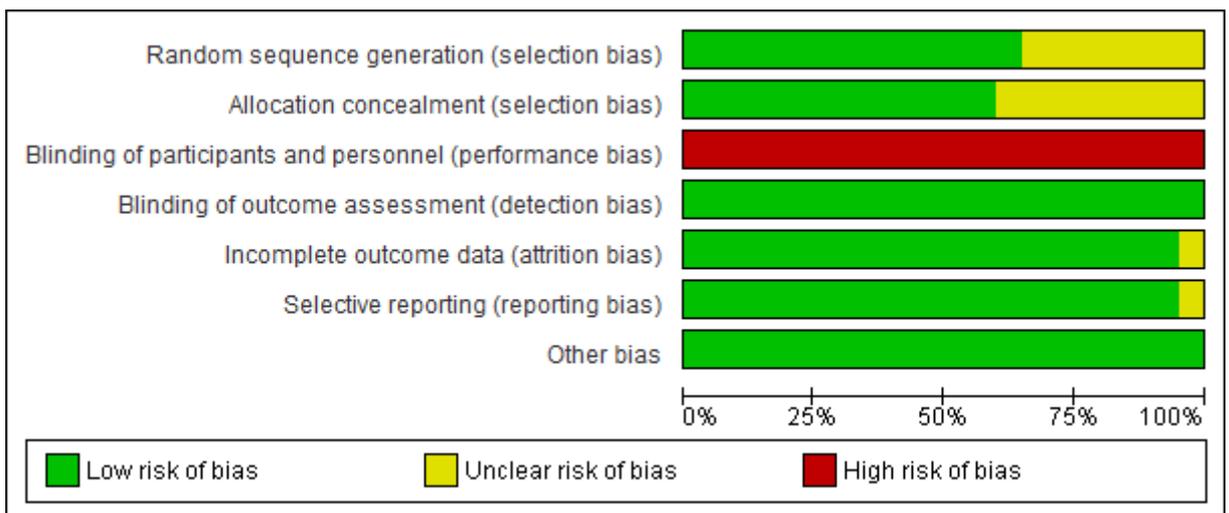


Descrizione degli studi inclusi

Study Name (Reference)	Investigational drug	Comparator	Trial duration (weeks)	Patients (ID/C)		Age (years)	MACE		ALL-CAUSE MORTALITY		HEART FAILURE	
				ID	C		ID	C	ID	C	IC	C
Alvarsson2008 ²¹ 4	Human Insulin	Glibenclamide	330	23	26	53	NR	NR	2	1	NR	NR
Arturi 2017 ⁶²	Glargine	Sitagliptin	52	12	10	60	0	0	0	0	0	0
Blonde 2015 ²¹⁵	Glargine	Dulaglutide	52	296	588	60	12	11	3	2	1	2
Bunck 2009 ²¹⁶	Glargine	Exenatide	52	33	36	58	0	0	0	0	NR	NR
Diamant 2014 ²¹⁷	Glargine	Exenatide LAR	156	233	234	58	NR	NR	1	1	NR	NR
Giorgino 2015 ²¹⁸	Glargine	Dulaglutide	78	262	275	57	NR	NR	2	1	NR	NR
Gough 2015 ²¹⁹	Degludec	Liraglutide	52	414	413	55	1	1	0	0	5	7
Inagaki 2012 ²²⁰	Glargine	Exenatide LAR	52	212	215	57	NR	NR	0	1	NR	NR
jaiswal 2015 ²²¹	Glargine	Exenatide	78	24	22	52	NR	NR	0	0	NR	NR
Klein 1991 ²²²	NPH	Metformin	52	25	25	67	0	2	0	0	NR	NR
Ko 2006 ²²³	NPH	Rosiglitazone	52	56	56	58	0	1	0	0	NR	NR
Lingvay 2009 ²²⁴	BiAsp	Pioglitazone+Glibenclamide	156	29	29	45	NR	NR	1	1	NR	NR
Nauck 2007	BiAsp	Exenatide	52	248	253	58	NR	NR	1	2	NR	NR
NCT01648582	Glargine	Dulaglutide	52	263	263	55	NR	NR	0	1	NR	NR
ORIGIN 2012 ²²⁵	Glargine	OAD	322	6264	6273	63	1041	1013	951	965	310	34 3
Tuttle 2018 ²²⁶	Glargine	Dulaglutide	52	194	383	65	4	8	6	9	1	0
UKPDS 1998 ^{227,228}	Human Insulin	Met+SU	572	911	2472	54	211	502	184	497	25	77
Weng 2008 ²²⁹	Human insulin	Gliclazide e/o Metf	52	261	121	51	0	0	0	0	NR	NR

Valutazione della qualità degli studi inclusi

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Alvarsson 2010	?	?	+	+	+	+	+
Arturi 2017	+	+	+	+	+	+	+
Birkeland 1994	?	?	+	+	+	+	+
Blonde 2015	+	+	+	+	+	+	+
Bunck 2009	+	?	+	+	+	+	+
Diamant 2014	+	+	+	+	+	+	+
Giorgino 2015	+	+	+	+	+	+	+
Gough 2015	+	+	+	+	+	+	+
Inagaki 2012	+	+	+	+	+	+	+
Jaiswal 2015	?	?	+	+	+	+	+
Klein 1991	?	?	+	+	+	+	+
Ko 2006	?	?	+	+	+	+	+
Li 2009	?	?	+	+	?	+	+
Lingway 2009	+	+	+	+	+	+	+
Nauck 2007	+	+	+	+	+	+	+
NCT01648582	?	?	+	+	+	+	+
ORIGIN 2012	+	+	+	+	+	+	+
Tuttle 2018	+	+	+	+	+	+	+
UKPDS 33-34 1998	+	+	+	+	+	+	+
Weng 2008	+	+	+	+	+	+	+



5.3 e 5.4. TERAPIA CON INSULINA BASALE E PRANDIALE

Criteria inclusione/esclusione

Sono stati inclusi trial clinici randomizzati in pazienti affetti da diabete di tipo 2, nei quali fosse stato confrontato un trattamento insulinico con analoghi (lispro, aspart, glulisine, detemir, glargine, e degludec) con analoghi differenti o insulina umana, rispettando i seguenti criteri:

- 1) Durata del trattamento ≥ 6 mesi*
- 2) Formulazioni insuliniche approvate e presenti sul mercato europeo*

Data ricerca

Fino al 1 Gennaio 2020.

Endpoint primari

HbA1c a 24, 52 e 104+ settimane.

Endpoint secondari

Glicemia plasmatica a digiuno, IMC, ipoglicemi severa, totale, notturna e qualità della cvita a fine studio.

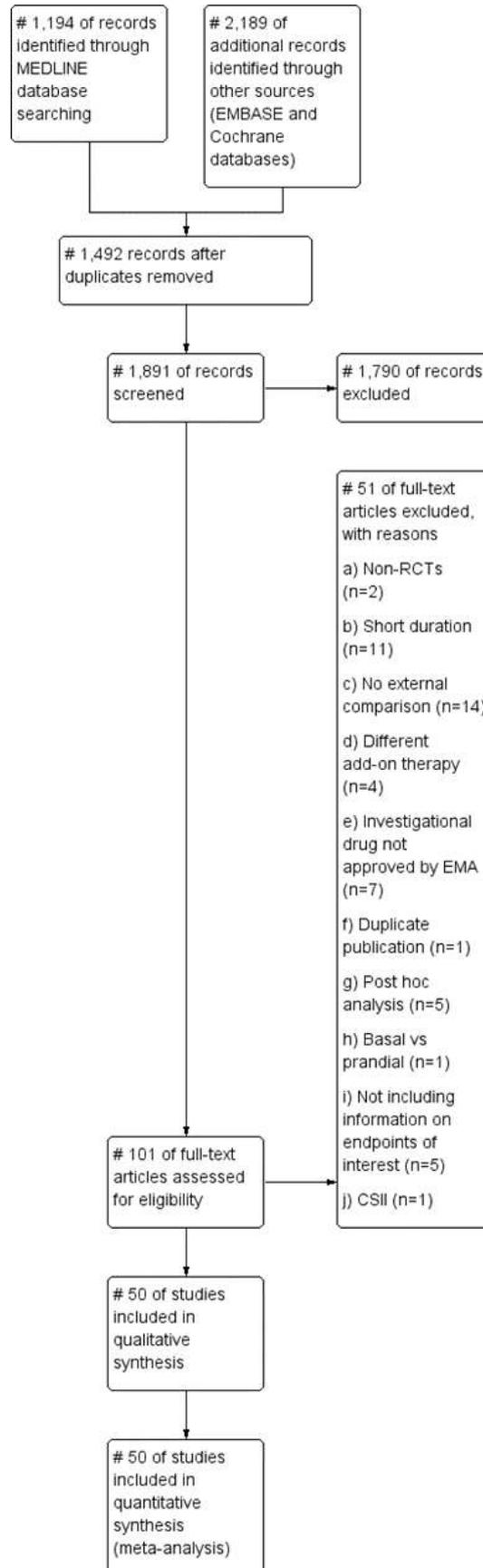
Analisi statistiche

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 .

Valutazione della qualità degli studi

Effettuato mediante Cochrane risk of bias tool.

Descrizione del processo di selezione degli studi



Descrizione degli studi inclusi

Primo autore (voce bibliografica)	Farmaco in studio	Confronto	Durata del diabete (anni)	Soggetti farmaco (numero)	Soggetti confronto (numero)	Età (anni)	HbA1c (%)	IMC (Kg/m ²)	Dur. Diab. (years)	Glicemia a digiuno (mmol/mol)
Basal Insulin										
Aso 2017 ²³⁰	Degludec	GlargineU100	26	32	12	64.4	8.8	24.5	8	8.32
Berard 2015 ²³¹	Glargine U100	NPH	24	32	34	NR	8	NR	11.5	8
Betonico 2019 ²³²	Glargine U100	NPH	52	29	29	61.5	8.75	29.5	7.5	NR
Bolli 2015 ²³³	Glargine U300	Glargine U100	24	439	439	57.7	8.54	33	NR	10.05
Bowering 2012 ²³⁴	Lispro Prot.	Glargine U100	24	211	212	56.3	9	27.7	19	NR
Eliashewitz 2006 ²³⁵	Glargine U100	NPH	26	231	250	56.6	9.15	27.25	12.7	11.05
Elisha 2016 ²³⁶	Detemir	Glargine U100	26	16	20	59.2	8.9	32.15	14.05	11.1
Esposito 2008 ²³⁷	Lispro Prot.	Glargine U100	24	58	58	54.3	8.8	29.5	10.5	10.6
Fajardo 2008 ²³⁸	Detemir	NPH	24	125	146	62	8.85	31.8	10.35	10.45
Fogelfeld 2010 ²³⁹	Lispro Prot.	Detemir	36	219	210	56	8.8	30	8	NR
Fonseca 2004 ²⁴⁰	Glargine U100	NPH	26	52	48	57.9	8.39	29.81	16.3	9.26
Franek 2016 ²⁴¹	Degludec	Aspart Prot.	24	197	197	58.9	8.4	31.2	9.2	10.25
Fritche 2003 ²⁴²	Glargine U100	NPH	28	463	232	61	9.1	28.7	12.6	12.1
Fulcher 2014 ²⁴³	Degludec	Aspart Prot.	26	224	222	58.7	8.35	29.3	9.5	8.75
Garber 2012 ^{244,245}	Degludec	Glargine U100	24	744	248	59	8.35	32.1	9	9.2
Giugliano 2014 ²⁴⁶	Lispro Prot.	Glargine U100	26	171	173	54.3	9.02	29.4	13	9.5

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

Gough 2013 ²⁴⁷	Degludec U200	Glargine U100	78	228	228	57.5	8.25	32.3	13.5	9.6
Haak 2005 ²⁴⁸	Detemir	NPH	48	341	164	60	7.9	30.4	NR	10.2
Hermansen 2006 ²⁴⁹	Detemir	NPH	26	236	237	61	8.55	29	8.2	11
Hollander 2008 ²⁵⁰	Detemir	Glargine U100	26	214	105	58.5	8.7	31.6	9.7	9.6
Home 2015 ²⁵¹	Glargine U100	NPH	102	352	349	57.25	8.2	29.9	NR	9.1
Hsia 2011 ²⁵²	Glargine U100	NPH	52	55	30	52.1	9.3	31.6	13.5	9.94
Kaneko 2015 ²⁵³	Degludec	Aspart Prot.	36	280	142	60	8.4	25.4	9.2	7.9
Liebl 2009 ²⁵⁴	Detemir	Aspart Prot.	26	537	178	61	8.5	31	8.7	11.1
Massi-Benedetti 2003 ²⁵⁵	Glargine U100	NPH	26	289	281	53.7	8.9	29	16.3	9.85
Pan 2007 ²⁵⁶	Glargine U100	NPH	26	220	223	56	9	24.9	9.3	12.44
Pan 2016 ²⁵⁷	Degludec	Glargine U100	52	555	278	56.3	8.3	27.2	10.5	9.4
Philis-Tsimikas2020 ²⁵⁸	Degludec	Glargine U300	24	805	804	59.2	7.6	31.6	10.1	7.95
Raskin 2009 ²⁵⁹	Detemir	Glargine U100	24	254	131	55.8	8.4	32.7	7.8	9.61
Riddle 2003 ²⁶⁰	Glargine	NPH	26	367	389	55	8.6	33.3	12.3	10.9
Riddle 2014-2015 ²⁶¹	Glargine U300	Glargine U100	26	404	403	60	8.16	36.6	13	8.85
Ritzel 2018 ²⁶²	Glargine U300	Glargine U100	24	508	506	70.9	8.21	31.1	8.7	8.6
Rodbard 2013-2014 ^{263,264}	Degludec	Glargine U100	52	773	257	59	8.2	31.3	15.8	9.59
Rosenstock2001 ²⁶⁵	Glargine U100	NPH	26	259	259	59.3	8.6	30.5	15.3	9.15
Rosenstock2008 ²⁶⁶	Detemir	Glargine U100	105	291	291	59	8.63	30.6	9	NR

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

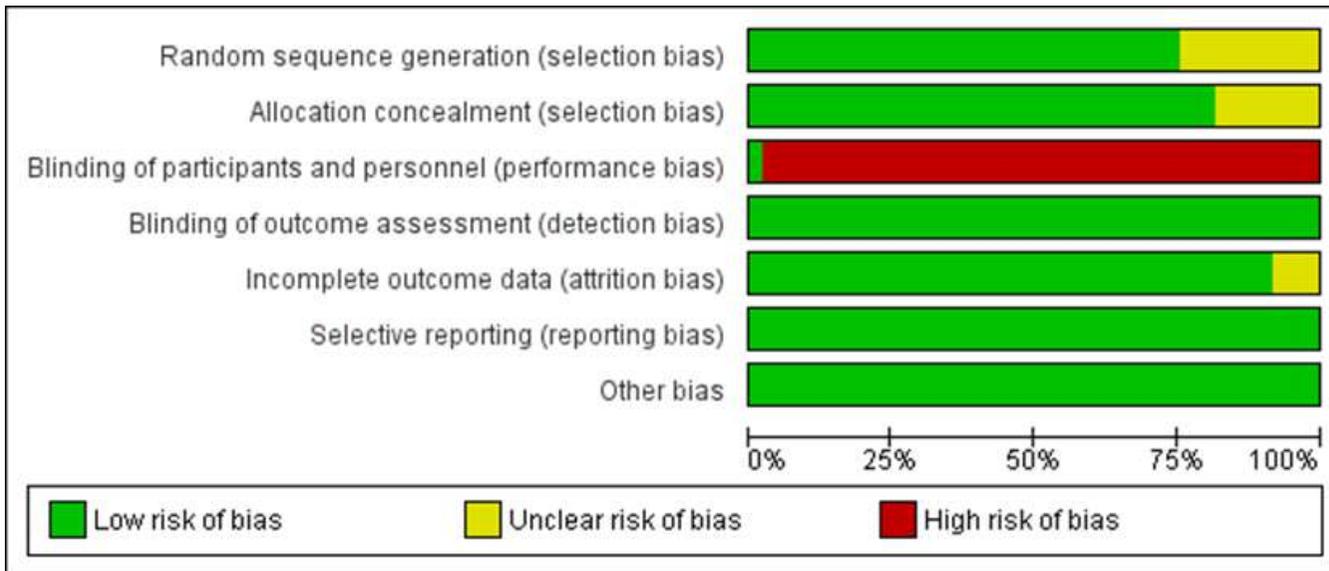
Monitoraggio glicemico

Rosenstock2009 ²⁶⁷	Glargine U100	NPH	28	513	504	55.1	8.36	34.3	13.7	10.25
Rosenstock2018 ²⁶⁸	Glargine U300	Degludec	52	466	463	60.5	8.64	10.6	9.1	10.33
Swinner 2009-2010 ²⁶⁹	Glargine U100	Determir	260	478	486	58.4	8.7	30.1	10.7	10.5
Terauchi 2016 ²⁷⁰	Glargine U300	Glargine U100	24	121	120	61	8	25.3	10.6	7.6
Yki-Jarvinen 2000 ²⁷¹	Glargine U100	NPH	24	214	208	59	9	28.8	10	NR
Yki-Jarvinen 2006 ²⁷²	Glargine U100	NPH	24	61	49	56.5	9.55	31.7	14	13
Yki-Jarvinen 2014 - 2015 ²⁷³	Glargine U300	Glargine U100	52	315	314	58.2	8.24	34.8	10	8
Yokoyama 2006 ²⁷⁴	Glargine U100	NPH	36	31	31	61	7.1	26.2	9	8.5
Prandial Insulin										
Altuntas 2003 ²⁷⁵	Lispro	HRI	26	20	20	55	9.5	31.5	8	NR
Anderson 1997 ²⁷⁶	Lispro	HRI	52	145	150	56	8.8	28.4	12.2	11.6
Bastyr 2000 ²⁷⁷	Lispro	HRI	52	182	183	56	9.5	28	12.2	NR
Dailey 2004 ²⁷⁸	Glulisine	HRI	48	435	441	58.3	7.55	34.55	10	NR
Herrmann 2013 ²⁷⁹	Aspart	HRI	26	18	11	59	8.7	32	13	NR
Bowering 2017 ²⁸⁰	Faster Aspart	Aspart	24	345	344	59.5	7.9	31.2	9.8	6.8
Rayman 2007 ²⁸¹	Glulisine	HRI	94	448	442	58	7.5	31.2	15	NR

Lispro prot.: protaminata; HRI: Insulina regolare umana.

Valutazione della qualità degli studi inclusi

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Altman 2003	?	?	●	●	●	●	●
Anderson 1997	?	?	●	●	●	●	●
Aso 2017	?	?	●	●	●	●	●
Baskin 2000	?	?	●	●	●	●	●
Berard 2015	●	●	●	●	?	●	●
Belonico 2019	●	●	●	●	●	●	●
Boll 2015	●	●	●	●	●	●	●
Bowering 2012	●	●	●	●	●	●	●
Bowering 2017	●	●	●	●	●	●	●
Dayley 2004	●	?	●	●	●	●	●
Eliashewitz 2006	?	?	●	●	●	●	●
Elshira 2016	●	●	●	●	●	●	●
Esposito 2008	●	●	●	●	●	●	●
Fajardo 2008	●	●	●	●	●	●	●
Fogelheid 2010	●	●	●	●	●	●	●
Fonseca 2004	?	●	●	●	●	●	●
Franek 2016	●	●	●	●	●	●	●
Fritsche 2003	●	●	●	●	●	●	●
Fulcher 2014	●	●	●	●	●	●	●
Gaier 2012	●	●	●	●	●	●	●
Giugliano 2014	●	●	●	●	●	●	●
Gough 2013	●	●	●	●	●	●	●
Hakki 2005	?	●	●	●	?	●	●
Hermansen 2006	●	●	●	●	●	●	●
Herrmann 2013	?	?	●	●	?	●	●
Hollender 2008	●	●	●	●	●	●	●
Home 2015	●	●	●	●	●	●	●
Hsia 2011	?	?	●	●	●	●	●
Kaneko 2015	●	●	●	●	●	●	●
Leib 2009	●	●	●	●	●	●	●
Massi-Benedetti 2003	●	●	●	●	●	●	●
Pan 2007	●	●	●	●	●	●	●
Pan 2016	●	●	●	●	●	●	●
Philips-Tsimikas 2020	●	●	●	●	●	●	●
Raskin 2009	●	●	●	●	●	●	●
Rayman 2007	?	●	●	●	●	●	●
Riddle 2003	●	●	●	●	●	●	●
Riddle 2015	●	●	●	●	●	●	●
Rizzei 2018	●	●	●	●	●	●	●
Rodbard 2014	●	●	●	●	●	●	●
Rosenstock 2001	?	●	●	●	●	●	●
Rosenstock 2008	●	●	●	●	●	●	●
Rosenstock 2009	●	●	●	●	●	●	●
Rosenstock 2018	●	●	●	●	●	●	●
Swinnen 2010	●	●	●	●	●	●	●
Terauchi 2016	●	●	●	●	●	●	●
Yki-Jarvinen 2000	●	●	●	●	?	●	●
Yki-Jarvinen 2006	●	●	●	●	●	●	●
Yokoyama 2006	?	?	●	●	●	●	●



Bibliografia essenziale

1. Chen SM, Shen FC, Chen JF, Chang WD, Chang NJ. Effects of Resistance Exercise on Glycated Hemoglobin and Functional Performance in Older Patients with Comorbid Diabetes Mellitus and Knee Osteoarthritis: A Randomized Trial. *International journal of environmental research and public health* 2019;17.
2. Byrkjeland R, Njerve IU, Anderssen S, Arnesen H, Seljeflot I, Solheim S. Effects of exercise training on HbA1c and VO2peak in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: A randomised clinical trial. *Diabetes & vascular disease research* 2015;12:325-33.
3. Cheung NW, Cinnadaio N, Russo M, Marek S. A pilot randomised controlled trial of resistance exercise bands in the management of sedentary subjects with type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice* 2009;83:e68-71.
4. Choi KM, Han KA, Ahn HJ, et al. Effects of exercise on sRAGE levels and cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012;97:3751-8.
5. Church TS, Blair SN, Cocreham S, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Jama* 2010;304:2253-62.
6. de Oliveira VN, Bessa A, Jorge ML, et al. The effect of different training programs on antioxidant status, oxidative stress, and metabolic control in type 2 diabetes. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme* 2012;37:334-44.
7. Dede ND, İpekci SH, Kebapçılar L. Influence of Exercise on Leptin, Adiponectin and Quality of Life in Type 2 Diabetics. *Turk Jem*;19:7-13.
8. Gulsin GS, Swarbrick DJ, Athithan L, et al. Effects of Low-Energy Diet or Exercise on Cardiovascular Function in Working-Age Adults With Type 2 Diabetes: A Prospective, Randomized, Open-Label, Blinded End Point Trial. *Diabetes care* 2020;43:1300-10.
9. Hangping Z, Xiaona Q, Qi Z, et al. The impact on glycemic control through progressive resistance training with bioDensity(TM) in Chinese elderly patients with type 2 diabetes: The PReTTy2 (Progressive Resistance Training in Type 2 Diabetes) Trial. *Diabetes research and clinical practice* 2019;150:64-71.
10. Jennings AE, Alberga A, Sigal RJ, Jay O, Boulé NG, Kenny GP. The effect of exercise training on resting metabolic rate in type 2 diabetes mellitus. *Medicine and science in sports and exercise* 2009;41:1558-65.
11. Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 2007;14:837-43.
12. Kadoglou NP, Vrabas IS, Kapelouzou A, et al. The impact of aerobic exercise training on novel adipokines, apelin and ghrelin, in patients with type 2 diabetes. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 2012;18:Cr290-5.
13. Kadoglou NP, Fotiadis G, Kapelouzou A, Kostakis A, Liapis CD, Vrabas IS. The differential anti-inflammatory effects of exercise modalities and their association with early carotid atherosclerosis progression in patients with type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2013;30:e41-50.
14. Kwon HR, Han KA, Ku YH, et al. The effects of resistance training on muscle and body fat mass and muscle strength in type 2 diabetic women. *Korean diabetes journal* 2010;34:101-10.
15. Kwon HR, Min KW, Ahn HJ, et al. Effects of aerobic exercise on abdominal fat, thigh muscle mass and muscle strength in type 2 diabetic subject. *Korean diabetes journal* 2010;34:23-31.
16. Magalhães JP, Júdice PB, Ribeiro R, et al. Effectiveness of high-intensity interval training combined with resistance training versus continuous moderate-intensity training combined with resistance training in patients with type 2 diabetes: A one-year randomized controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2019;21:550-9.
17. Otten J, Stomby A, Waling M, et al. Benefits of a Paleolithic diet with and without supervised exercise on fat mass, insulin sensitivity, and glycemic control: a randomized controlled trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2017;33.

18. Rech A, Botton CE, Lopez P, Quincozes-Santos A, Umpierre D, Pinto RS. Effects of short-term resistance training on endothelial function and inflammation markers in elderly patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Experimental gerontology* 2019;118:19-25.
19. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2007;147:357-69.
20. Stubbs EB, Jr., Fisher MA, Miller CM, et al. Randomized Controlled Trial of Physical Exercise in Diabetic Veterans With Length-Dependent Distal Symmetric Polyneuropathy. *Frontiers in neuroscience* 2019;13:51.
21. Tessier D, Ménard J, Fülöp T, et al. Effects of aerobic physical exercise in the elderly with type 2 diabetes mellitus. *Archives of gerontology and geriatrics* 2000;31:121-32.
22. Andrews RC, Cooper AR, Montgomery AA, et al. Diet or diet plus physical activity versus usual care in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the Early ACTID randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2011;378:129-39.
23. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, et al. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Archives of internal medicine* 2010;170:1794-803.
24. Balducci S, D'Errico V, Haxhi J, et al. Effect of a Behavioral Intervention Strategy on Sustained Change in Physical Activity and Sedentary Behavior in Patients With Type 2 Diabetes: The IDES_2 Randomized Clinical Trial. *Jama* 2019;321:880-90.
25. Trento M, Passera P, Borgo E, et al. A 5-year randomized controlled study of learning, problem solving ability, and quality of life modifications in people with type 2 diabetes managed by group care. *Diabetes care* 2004;27:670-5.
26. Trento M, Basile M, Borgo E, et al. A randomised controlled clinical trial of nurse-, dietitian- and pedagogist-led Group Care for the management of Type 2 diabetes. *Journal of endocrinological investigation* 2008;31:1038-42.
27. Trento M, Gamba S, Gentile L, et al. Rethink Organization to iMprove Education and Outcomes (ROMEIO): a multicenter randomized trial of lifestyle intervention by group care to manage type 2 diabetes. *Diabetes care* 2010;33:745-7.
28. Rickheim PL, Weaver TW, Flader JL, Kendall DM. Assessment of group versus individual diabetes education: a randomized study. *Diabetes care* 2002;25:269-74.
29. Abe M, Okada K, Maruyama T, Maruyama N, Soma M, Matsumoto K. Clinical effectiveness and safety evaluation of long-term pioglitazone treatment for erythropoietin responsiveness and insulin resistance in type 2 diabetic patients on hemodialysis. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2010;11:1611-20.
30. Bolli G, Dotta F, Colin L, Minic B, Goodman M. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes, obesity & metabolism* 2009;11:589-95.
31. Bosi E, Ellis GC, Wilson CA, Fleck PR. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2011;13:1088-96.
32. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabetes care* 2004;27:1647-53.
33. Charbonnel B, Schernthaner G, Brunetti P, et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1093-104.
34. Derosa G, Mereu R, Salvadeo SA, et al. Pioglitazone metabolic effect in metformin-intolerant obese patients treated with sibutramine. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2009;48:265-71.
35. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2005;366:1279-89.
36. Giles TD, Elkayam U, Bhattacharya M, Perez A, Miller AB. Comparison of pioglitazone vs glyburide in early heart failure: insights from a randomized controlled study of patients with type 2 diabetes and mild cardiac disease. *Congestive heart failure (Greenwich, Conn)* 2010;16:111-7.

37. Henry RR, Staels B, Fonseca VA, et al. Efficacy and safety of initial combination treatment with sitagliptin and pioglitazone--a factorial study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014;16:223-30.
38. Jain R, Osei K, Kupfer S, Perez AT, Zhang J. Long-term safety of pioglitazone versus glyburide in patients with recently diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2006;26:1388-95.
39. Lee HW, Lee HC, Kim BW, et al. Effects of low dose pioglitazone on restenosis and coronary atherosclerosis in diabetic patients undergoing drug eluting stent implantation. *Yonsei medical journal* 2013;54:1313-20.
40. Matthews DR, Charbonnel BH, Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner G. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2005;21:167-74.
41. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *Jama* 2006;296:2572-81.
42. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *Jama* 2008;299:1561-73.
43. Schernthaner G, Matthews DR, Charbonnel B, Hanefeld M, Brunetti P. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004;89:6068-76.
44. Takagi T, Okura H, Kobayashi Y, et al. A prospective, multicenter, randomized trial to assess efficacy of pioglitazone on in-stent neointimal suppression in type 2 diabetes: POPPS (Prevention of In-Stent Neointimal Proliferation by Pioglitazone Study). *JACC Cardiovascular interventions* 2009;2:524-31.
45. Tan MH, Glazer NB, Johns D, Widel M, Gilmore KJ. Pioglitazone as monotherapy or in combination with sulfonylurea or metformin enhances insulin sensitivity (HOMA-S or QUICKI) in patients with type 2 diabetes. *Current medical research and opinion* 2004;20:723-8.
46. Tan M, Johns D, González Gálvez G, et al. Effects of pioglitazone and glimepiride on glycemic control and insulin sensitivity in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus: A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Clinical therapeutics* 2004;26:680-93.
47. Tolman KG, Freston JW, Kupfer S, Perez A. Liver safety in patients with type 2 diabetes treated with pioglitazone: results from a 3-year, randomized, comparator-controlled study in the US. *Drug safety* 2009;32:787-800.
48. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2017;5:887-97.
49. Yamanouchi T, Sakai T, Igarashi K, Ichiyonagi K, Watanabe H, Kawasaki T. Comparison of metabolic effects of pioglitazone, metformin, and glimepiride over 1 year in Japanese patients with newly diagnosed Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2005;22:980-5.
50. Yoshii H, Onuma T, Yamazaki T, et al. Effects of pioglitazone on macrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high risk of stroke: the PROFIT-J study. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2014;21:563-73.
51. Mita T, Katakami N, Yoshii H, et al. Alogliptin, a Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor, Prevents the Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes: The Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A). *Diabetes care* 2016;39:139-48.
52. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2013;369:1327-35.
53. de Boer SA, Heerspink HJL, Juarez Orozco LE, et al. Effect of linagliptin on pulse wave velocity in early type 2 diabetes: A randomized, double-blind, controlled 26-week trial (RELEASE). *Diabetes, obesity & metabolism* 2017;19:1147-54.
54. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *Jama* 2019;321:69-79.

55. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *Jama* 2019.
56. Gantz I, Chen M, Suryawanshi S, et al. A randomized, placebo-controlled study of the cardiovascular safety of the once-weekly DPP-4 inhibitor omarigliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology* 2017;16:112.
57. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine* 2013;369:1317-26.
58. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2015;373:232-42.
59. Mita T, Katakami N, Shiraiwa T, et al. Sitagliptin Attenuates the Progression of Carotid Intima-Media Thickening in Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes: The Sitagliptin Preventive Study of Intima-Media Thickness Evaluation (SPIKE): A Randomized Controlled Trial. *Diabetes care* 2016;39:455-64.
60. Oyama J, Murohara T, Kitakaze M, et al. The Effect of Sitagliptin on Carotid Artery Atherosclerosis in Type 2 Diabetes: The PROLOGUE Randomized Controlled Trial. *PLoS medicine* 2016;13:e1002051.
61. Oe H, Nakamura K, Kihara H, et al. Comparison of effects of sitagliptin and voglibose on left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes: results of the 3D trial. *Cardiovascular diabetology* 2015;14:83.
62. Arturi F, Succurro E, Miceli S, et al. Liraglutide improves cardiac function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure. *Endocrine* 2017;57:464-73.
63. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *Jama* 2019;321:1466-80.
64. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, et al. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JACC Heart failure* 2018;6:8-17.
65. Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014;16:1239-46.
66. Rosenstock J, Wilson C, Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2013;15:906-14.
67. Pratley RE, Fleck P, Wilson C. Efficacy and safety of initial combination therapy with alogliptin plus metformin versus either as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 6-month study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014;16:613-21.
68. DeFronzo RA, Burant CF, Fleck P, Wilson C, Mekki Q, Pratley RE. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012;97:1615-22.
69. Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Current medical research and opinion* 2009;25:2361-71.
70. Rosenstock J, Inzucchi SE, Seufert J, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2010;33:2406-8.
71. DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes care* 2008;31:2315-7.
72. Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *International journal of clinical practice* 2009;63:46-55.
73. Pratley RE, Kipnes MS, Fleck PR, Wilson C, Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes, obesity & metabolism* 2009;11:167-76.

74. Lim S, Han KA, Yu J, et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with gemigliptin and metformin compared with monotherapy with either drug in patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized controlled trial (INICOM study). *Diabetes, obesity & metabolism* 2017;19:87-97.
75. Ahn CH, Han KA, Yu JM, et al. Efficacy and safety of gemigliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with combination treatment of metformin and sulphonylurea: a 24-week, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study (TROICA study). *Diabetes, obesity & metabolism* 2017;19:635-43.
76. Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2015;38:394-402.
77. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* 2012;380:475-83.
78. Laakso M, Rosenstock J, Groop PH, et al. Treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin or placebo followed by glimepiride in patients with type 2 diabetes with moderate to severe renal impairment: a 52-week, randomized, double-blind clinical trial. *Diabetes care* 2015;38:e15-7.
79. Barnett AH, Patel S, Harper R, et al. Linagliptin monotherapy in type 2 diabetes patients for whom metformin is inappropriate: an 18-week randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial with a 34-week active-controlled extension. *Diabetes, obesity & metabolism* 2012;14:1145-54.
80. Kawamori R, Inagaki N, Araki E, et al. Linagliptin monotherapy provides superior glycaemic control versus placebo or voglibose with comparable safety in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo and active comparator-controlled, double-blind study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2012;14:348-57.
81. Mu Y, Pan C, Fan B, et al. Efficacy and safety of linagliptin/metformin single-pill combination as initial therapy in drug-naive Asian patients with type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice* 2017;124:48-56.
82. Barnett AH, Huisman H, Jones R, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2013;382:1413-23.
83. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of beta-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2011;13:258-67.
84. Gomis R, Espadero RM, Jones R, Woerle HJ, Dugi KA. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2011;13:653-61.
85. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, et al. Linagliptin and its effects on hyperglycaemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction: the randomized MARLINA-T2D trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2017;19:1610-9.
86. Haak T, Meinicke T, Jones R, Weber S, von Eynatten M, Woerle HJ. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2012;14:565-74.
87. Kaku K, Haneda M, Tanaka Y, et al. Linagliptin as add-on to empagliflozin in a fixed-dose combination in Japanese patients with type 2 diabetes: Glycaemic efficacy and safety profile in a two-part, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2019;21:136-45.
88. Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2011;28:1352-61.
89. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2011;13:65-74.
90. Tinahones FJ, Gallwitz B, Nordaby M, et al. Linagliptin as add-on to empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes: Two 24-week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 2017;19:266-74.

91. Wang W, Yang J, Yang G, et al. Efficacy and safety of linagliptin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin: A multinational 24-week, randomized clinical trial. *Journal of diabetes* 2016;8:229-37.
92. Wu W, Li Y, Chen X, et al. Effect of Linagliptin on Glycemic Control in Chinese Patients with Newly-Diagnosed, Drug-Naive Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 2015;21:2678-84.
93. Zeng Z, Yang JK, Tong N, et al. Efficacy and safety of linagliptin added to metformin and sulphonylurea in Chinese patients with type 2 diabetes: a sub-analysis of data from a randomised clinical trial. *Current medical research and opinion* 2013;29:921-9.
94. Bajaj M, Gilman R, Patel S, Kempthorne-Rawson J, Lewis-D'Agostino D, Woerle HJ. Linagliptin improved glycaemic control without weight gain or hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and pioglitazone: a 24-week randomized, double-blind study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2014;31:1505-14.
95. Thrasher J, Daniels K, Patel S, Whetteckey J, Woerle HJ. Efficacy and Safety of Linagliptin in Black/African American Patients with Type 2 Diabetes: A 6-month, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Endocr Pract* 2014;20:412-20.
96. Yki-Jarvinen H, Rosenstock J, Duran-Garcia S, et al. Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: a \geq 52-week randomized, double-blind study. *Diabetes care* 2013;36:3875-81.
97. Handelsman Y, Laurant B, Gantz I, et al. A randomized, double-blind, non-inferiority trial evaluating the efficacy and safety of omarigliptin, a once-weekly DPP-4 inhibitor, or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Current medical research and opinion* 2017;33:1861-8.
98. Lee SH, Gantz I, Round E, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating the safety and efficacy of the once-weekly DPP-4 inhibitor omarigliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by glimepiride and metformin. *BMC endocrine disorders* 2017;17:70.
99. Chacra A, Gantz I, Mendizabal G, et al. A randomised, double-blind, trial of the safety and efficacy of omarigliptin (a once-weekly DPP-4 inhibitor) in subjects with type 2 diabetes and renal impairment. *International journal of clinical practice* 2017;71.
100. Gantz I, Okamoto T, Ito Y, et al. A randomized, placebo- and sitagliptin-controlled trial of the safety and efficacy of omarigliptin, a once-weekly dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 2017;19:1602-9.
101. Gantz I, Sokolova L, Jain L, et al. Use of Prohibited Medication, a Potentially Overlooked Confounder in Clinical Trials: Omarigliptin (Once-weekly DPP-4 Inhibitor) Monotherapy Trial in 18- to 45-year-olds. *Clinical therapeutics* 2017;39:2024-37.
102. Gantz I, Okamoto T, Ito Y, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Adding Omarigliptin to Antihyperglycemic Therapies in Japanese Patients with Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2017;8:793-810.
103. Home P, Shankar RR, Gantz I, et al. A randomized, double-blind trial evaluating the efficacy and safety of monotherapy with the once-weekly dipeptidyl peptidase-4 inhibitor omarigliptin in people with type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice* 2018;138:253-61.
104. Shankar RR, Inzucchi SE, Scarabello V, et al. A randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of the once-weekly dipeptidyl peptidase-4 inhibitor omarigliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Current medical research and opinion* 2017;33:1853-60.
105. Du J, Liang L, Fang H, et al. Efficacy and safety of saxagliptin compared with acarbose in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin monotherapy: Results of a Phase IV open-label randomized controlled study (the SMART study). *Diabetes, obesity & metabolism* 2017;19:1513-20.
106. Rosenstock J, Hansen L, Zee P, et al. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. *Diabetes care* 2015;38:376-83.

107. Goke B, Gallwitz B, Eriksson JG, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial. *International journal of clinical practice* 2013;67:307-16.
108. Scherthaner G, Duran-Garcia S, Hanefeld M, et al. Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled study (GENERATION). *Diabetes, obesity & metabolism* 2015;17:630-8.
109. Hermans MP, Delibasi T, Farmer I, et al. Effects of saxagliptin added to sub-maximal doses of metformin compared with uptitration of metformin in type 2 diabetes: the PROMPT study. *Current medical research and opinion* 2012;28:1635-45.
110. Chacra AR, Tan GH, Ravichandran S, List J, Chen R. Safety and efficacy of saxagliptin in combination with submaximal sulphonylurea versus up-titrated sulphonylurea over 76 weeks. *Diabetes & vascular disease research* 2011;8:150-9.
111. Chen Y, Liu X, Li Q, et al. Saxagliptin add-on therapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled by insulin with or without metformin: Results from the SUPER study, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018;20:1044-9.
112. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes care* 2009;32:1649-55.
113. Dou J, Ma J, Liu J, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin as initial therapy in Chinese patients with type 2 diabetes: Results from the START study, a multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018;20:590-8.
114. Frederich R, McNeill R, Berglind N, Fleming D, Chen R. The efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetol Metab Syndr* 2012;4:36.
115. Hollander PL, Li J, Frederich R, Allen E, Chen R. Safety and efficacy of saxagliptin added to thiazolidinedione over 76 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & vascular disease research* 2011;8:125-35.
116. Matthaes S, Catrinou D, Celinski A, et al. Randomized, Double-Blind Trial of Triple Therapy With Saxagliptin Add-on to Dapagliflozin Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes care* 2015;38:2018-24.
117. Moses RG, Kalra S, Brook D, et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of saxagliptin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin plus a sulphonylurea. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014;16:443-50.
118. Pan CY, Yang W, Tou C, Gause-Nilsson I, Zhao J. Efficacy and safety of saxagliptin in drug-naive Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2012;28:268-75.
119. Hanefeld M, Pfützner A, Forst T, Kleine I, Fuchs W. Double-blind, randomized, multicentre, and active comparator controlled investigation of the effect of pioglitazone, metformin, and the combination of both on cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes receiving stable basal insulin therapy: the PIOCMB study. *Cardiovascular diabetology* 2011;10:65.
120. Rosenstock J, Aguilar-Salinas C, Klein E, Nepal S, List J, Chen R. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes. *Current medical research and opinion* 2009;25:2401-11.
121. Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, Fleming D, Chen R. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Current medical research and opinion* 2012;28:513-23.
122. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, et al. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled 52-week efficacy and safety study. *International journal of clinical practice* 2011;65:1230-9.
123. Yang W, Pan CY, Tou C, Zhao J, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetes research and clinical practice* 2011;94:217-24.

124. Abe M, Higuchi T, Moriuchi M, et al. Efficacy and safety of saxagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in hemodialysis patients with diabetic nephropathy: A randomized open-label prospective trial. *Diabetes research and clinical practice* 2016;116:244-52.
125. Ahren B, Johnson SL, Stewart M, et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes care* 2014;37:2141-8.
126. Leiter LA, Carr MC, Stewart M, et al. Efficacy and safety of the once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes and renal impairment: a randomized phase III study. *Diabetes care* 2014;37:2723-30.
127. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivanek Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes care* 2014;37:2149-58.
128. Lavallo-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia* 2013;56:2582-92.
129. Scherthaner G, Gross JL, Rosenstock J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes care* 2013;36:2508-15.
130. Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study. *Current medical research and opinion* 2014;30:163-75.
131. Scott R, Morgan J, Zimmer Z, et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of sitagliptin compared with dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and mild renal insufficiency: The CompoSIT-R study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018;20:2876-84.
132. Ferrannini E, Berk A, Hantel S, et al. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2013;36:4015-21.
133. Roden M, Weng J, Eilbracht J, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2013;1:208-19.
134. Aschner P, Chan J, Owens DR, et al. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial. *Lancet (London, England)* 2012;379:2262-9.
135. Philis-Tsimikas A, Del Prato S, Satman I, et al. Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents. *Diabetes, obesity & metabolism* 2013;15:760-6.
136. Derosa G, Cicero AF, Franzetti IG, et al. A comparison between sitagliptin or glibenclamide in addition to metformin + pioglitazone on glycaemic control and beta-cell function: the triple oral therapy. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2013;30:846-54.
137. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2011;13:160-8.
138. Gudipaty L, Rosenfeld NK, Fuller CS, Gallop R, Schutta MH, Rickels MR. Effect of exenatide, sitagliptin, or glimepiride on beta-cell secretory capacity in early type 2 diabetes. *Diabetes care* 2014;37:2451-8.
139. Hartley P, Shentu Y, Betz-Schiff P, et al. Efficacy and Tolerability of Sitagliptin Compared with Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control: A Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority Trial. *Drugs & aging* 2015;32:469-76.
140. Terauchi Y, Yamada Y, Ishida H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin as compared with glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus aged \geq 60 years (START-J trial). *Diabetes, obesity & metabolism* 2017;19:1188-92.

141. Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes care* 2013;36:1067-73.
142. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes, obesity & metabolism* 2008;10:545-55.
143. Seck TL, Engel SS, Williams-Herman DE, et al. Sitagliptin more effectively achieves a composite endpoint for A1C reduction, lack of hypoglycemia and no body weight gain compared with glipizide. *Diabetes research and clinical practice* 2011;93:e15-7.
144. Arjona Ferreira JC, Corry D, Mogensen CE, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: a 54-week randomized trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2013;61:579-87.
145. Bailey TS, Takacs R, Tinahones FJ, et al. Efficacy and safety of switching from sitagliptin to liraglutide in subjects with type 2 diabetes (LIRA-SWITCH): a randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled 26-week trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2016;18:1191-8.
146. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet (London, England)* 2010;375:1447-56.
147. Zang L, Liu Y, Geng J, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus sitagliptin, both in combination with metformin, in Chinese patients with type 2 diabetes: a 26-week, open-label, randomized, active comparator clinical trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2016;18:803-11.
148. Aschner P, Katzeff HL, Guo H, et al. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 2010;12:252-61.
149. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, et al. Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism: clinical and experimental* 2010;59:887-95.
150. Derosa G, Carbone A, D'Angelo A, et al. Variations in inflammatory biomarkers following the addition of sitagliptin in patients with type 2 diabetes not controlled with metformin. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2013;52:2179-87.
151. Ji LN, Pan CY, Lu JM, et al. Efficacy and safety of combination therapy with vildagliptin and metformin versus metformin uptitration in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a randomized, open-label, prospective study (VISION). *Diabetes, obesity & metabolism* 2016;18:775-82.
152. Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 2010;12:442-51.
153. Mikada A, Narita T, Yokoyama H, et al. Effects of miglitol, sitagliptin, and initial combination therapy with both on plasma incretin responses to a mixed meal and visceral fat in over-weight Japanese patients with type 2 diabetes. "the MASTER randomized, controlled trial". *Diabetes research and clinical practice* 2014;106:538-47.
154. Sato S, Saisho Y, Kou K, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: the EDIT randomized trial. *PloS one* 2015;10:e0121988.
155. Deng XL, Ma R, Zhu HX, Zhu J. Short article: A randomized-controlled study of sitagliptin for treating diabetes mellitus complicated by nonalcoholic fatty liver disease. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2017;29:297-301.
156. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet (London, England)* 2010;376:431-9.
157. Liu SC, Chien KL, Wang CH, Chen WC, Leung CH. Efficacy and safety of adding pioglitazone or sitagliptin to patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with metformin and a sulfonylurea. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2013;19:980-8.

158. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2006;29:2632-7.
159. Ba J, Han P, Yuan G, et al. Randomized trial assessing the safety and efficacy of sitagliptin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on sulfonylurea alone or combined with metformin. *Journal of diabetes* 2017;9:667-76.
160. Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current medical research and opinion* 2011;27:1049-58.
161. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes care* 2006;29:2638-43.
162. Dobs AS, Goldstein BJ, Aschner P, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and rosiglitazone combination therapy in a randomized placebo-controlled 54-week trial in patients with type 2 diabetes. *Journal of diabetes* 2013;5:68-79.
163. Fonseca V, Staels B, Morgan JD, 2nd, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and pioglitazone combination therapy in a randomized, placebo-controlled, 26-week trial in patients with type 2 diabetes. *Journal of diabetes and its complications* 2013;27:177-83.
164. Gadde KM, Vetter ML, Iqbal N, Hardy E, Ohman P. Efficacy and safety of autoinjected exenatide once-weekly suspension versus sitagliptin or placebo with metformin in patients with type 2 diabetes: The DURATION-NEO-2 randomized clinical study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2017;19:979-88.
165. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes, obesity & metabolism* 2007;9:733-45.
166. Mathieu C, Ranetti AE, Li D, et al. Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Triple Therapy With Dapagliflozin Add-on to Saxagliptin Plus Metformin in Type 2 Diabetes. *Diabetes care* 2015;38:2009-17.
167. Moses RG, Round E, Shentu Y, et al. A randomized clinical trial evaluating the safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulfonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. *Journal of diabetes* 2016;8:701-11.
168. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clinical therapeutics* 2006;28:1556-68.
169. Shankar RR, Bao Y, Han P, et al. Sitagliptin added to stable insulin therapy with or without metformin in Chinese patients with type 2 diabetes. *Journal of diabetes investigation* 2017;8:321-9.
170. Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 2010;12:167-77.
171. Wang W, Ning G, Ma J, et al. A randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by acarbose alone. *Current medical research and opinion* 2017;33:693-9.
172. Yang W, Guan Y, Shentu Y, et al. The addition of sitagliptin to ongoing metformin therapy significantly improves glycemic control in Chinese patients with type 2 diabetes. *Journal of diabetes* 2012;4:227-37.
173. Yoon KH, Steinberg H, Teng R, et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a 54-week study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2012;14:745-52.
174. Raz I, Chen Y, Wu M, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Current medical research and opinion* 2008;24:537-50.
175. Ahren B, Masmiquel L, Kumar H, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2017;5:341-54.

176. Seino Y, Terauchi Y, Osonoi T, et al. Safety and efficacy of semaglutide once weekly vs sitagliptin once daily, both as monotherapy in Japanese people with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018;20:378-88.
177. Bryson A, Jennings PE, Deak L, Paveliu FS, Lawson M. The efficacy and safety of teneligliptin added to ongoing metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a randomized study with open label extension. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2016;17:1309-16.
178. Hong S, Park CY, Han KA, et al. Efficacy and safety of teneligliptin, a novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Korean patients with type 2 diabetes mellitus: a 24-week multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2016;18:528-32.
179. Pan C, Yang W, Barona JP, et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2008;25:435-41.
180. Dei Cas A, Spigoni V, Cito M, et al. Vildagliptin, but not glibenclamide, increases circulating endothelial progenitor cell number: a 12-month randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetology* 2017;16:27.
181. Vianna AGD, Lacerda CS, Pechmann LM, Polesel MG, Marino EC, Faria-Neto JR. A randomized controlled trial to compare the effects of sulphonylurea gliclazide MR (modified release) and the DPP-4 inhibitor vildagliptin on glycemic variability and control measured by continuous glucose monitoring (CGM) in Brazilian women with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;139:357-65.
182. Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2010;27:318-26.
183. Foley JE, Sreenan S. Efficacy and safety comparison between the DPP-4 inhibitor vildagliptin and the sulfonylurea gliclazide after two years of monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 2009;41:905-9.
184. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes, obesity & metabolism* 2009;11:157-66.
185. Derosa G, Bonaventura A, Bianchi L, et al. Vildagliptin compared to glimepiride on post-prandial lipemia and on insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Metabolism: clinical and experimental* 2014;63:957-67.
186. Zografou I, Sampanis C, Gkaliagkousi E, et al. Effect of vildagliptin on hsCRP and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hormones (Athens, Greece)* 2015;14:118-25.
187. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naive patients with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2007;24:955-61.
188. Schweizer A, Dejager S, Bosi E. Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2009;11:804-12.
189. Forst T, Koch C, Dworak M. Vildagliptin versus insulin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with sulfonylurea: results from a randomized, 24 week study. *Current medical research and opinion* 2015;31:1079-84.
190. Rosenstock J, Kim SW, Baron MA, et al. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 2007;9:175-85.
191. Bosi E, Dotta F, Jia Y, Goodman M. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity & metabolism* 2009;11:506-15.
192. Goodman M, Thurston H, Penman J. Efficacy and tolerability of vildagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 2009;41:368-73.

193. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2011;13:947-54.
194. Lukashevich V, Del Prato S, Araga M, Kothny W. Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014;16:403-9.
195. Ning G, Wang W, Li L, et al. Vildagliptin as add-on therapy to insulin improves glycemic control without increasing risk of hypoglycemia in Asian, predominantly Chinese, patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes* 2016;8:345-53.
196. Dejager S, Razac S, Foley JE, Schweizer A. Vildagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme* 2007;39:218-23.
197. Foley JE, Bunck MC, Moller-Goede DL, et al. Beta cell function following 1 year vildagliptin or placebo treatment and after 12 week washout in drug-naive patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2011;54:1985-91.
198. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:1148-55.
199. Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes, obesity & metabolism* 2008;10:1047-56.
200. Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2015;100:1578-85.
201. Pan C, Xing X, Han P, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity & metabolism* 2012;14:737-44.
202. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice* 2007;76:132-8.
203. Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia*. *Diabetes, obesity & metabolism* 2008;10:675-82.
204. Yang W, Xing X, Lv X, et al. Vildagliptin added to sulfonylurea improves glycemic control without hypoglycemia and weight gain in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes* 2015;7:174-81.
205. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes care* 2007;30:890-5.
206. Kothny W, Foley J, Kozlovski P, Shao Q, Gallwitz B, Lukashevich V. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity & metabolism* 2013;15:252-7.
207. Strain WD, Lukashevich V, Kothny W, Hoellinger MJ, Paldanius PM. Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet (London, England)* 2013;382:409-16.
208. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Annals of internal medicine* 1994;121:928-35.
209. Johnston PS, Lebovitz HE, Coniff RF, Simonson DC, Raskin P, Munera CL. Advantages of alpha-glucosidase inhibition as monotherapy in elderly type 2 diabetic patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1998;83:1515-22.
210. Johnston PS, Feig PU, Coniff RF, Krol A, Kelley DE, Mooradian AD. Chronic treatment of African-American type 2 diabetic patients with alpha-glucosidase inhibition. *Diabetes care* 1998;21:416-22.
211. Scorpiglione N, Belfiglio M, Carinci F, et al. The effectiveness, safety and epidemiology of the use of acarbose in the treatment of patients with type II diabetes mellitus. A model of medicine-based evidence. *European journal of clinical pharmacology* 1999;55:239-49.
212. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes care* 1999;22:960-4.

213. Bachmann W, Petzinna D, Raptis SA, Wascher T, Westermeier T. Long-term improvement of metabolic control by acarbose in type 2 diabetes patients poorly controlled with maximum sulfonylurea therapy. *Clinical drug investigation* 2003;23:679-86.
214. Alvarsson M, Sundkvist G, Lager I, et al. Effects of insulin vs. glibenclamide in recently diagnosed patients with type 2 diabetes: a 4-year follow-up. *Diabetes, obesity & metabolism* 2008;10:421-9.
215. Blonde L, Jendle J, Gross J, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet (London, England)* 2015;385:2057-66.
216. Bunck MC, Diamant M, Corner A, et al. One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes care* 2009;32:762-8.
217. Diamant M, Van Gaal L, Guerci B, et al. Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2014;2:464-73.
218. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, Zimmermann AG, Pechtner V. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). *Diabetes care* 2015;38:2241-9.
219. Gough SC, Bode BW, Woo VC, et al. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2015;17:965-73.
220. Inagaki N, Atsumi Y, Oura T, Saito H, Imaoka T. Efficacy and safety profile of exenatide once weekly compared with insulin once daily in Japanese patients with type 2 diabetes treated with oral antidiabetes drug(s): results from a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, multicenter, noninferiority study. *Clinical therapeutics* 2012;34:1892-908.e1.
221. Jaiswal M, Martin CL, Brown MB, et al. Effects of exenatide on measures of diabetic neuropathy in subjects with type 2 diabetes: results from an 18-month proof-of-concept open-label randomized study. *Journal of diabetes and its complications* 2015;29:1287-94.
222. Klein W. Sulfonylurea-metformin-combination versus sulfonylurea-insulin-combination in secondary failures of sulfonylurea monotherapy. Results of a prospective randomized study in 50 patients. *Diabetes Metab* 1991;17:235-40.
223. Ko GT, Tsang PC, Wai HP, Kan EC, Chan HC. Rosiglitazone versus bedtime insulin in the treatment of patients with conventional oral antidiabetic drug failure: a 1-year randomized clinical trial. *Advances in therapy* 2006;23:799-808.
224. Lingvay I, Legendre JL, Kaloyanova PF, Zhang S, Adams-Huet B, Raskin P. Insulin-based versus triple oral therapy for newly diagnosed type 2 diabetes: which is better? *Diabetes care* 2009;32:1789-95.
225. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *The New England journal of medicine* 2012;367:319-28.
226. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Gross JL, et al. Comparable glycemic control, greater weight loss, and lower hypoglycemia with once weekly dulaglutide versus insulin glargine, both combined with lispro, in type 2 diabetes and moderate to severe chronic kidney disease (AWARD-7). *Diabetology and Metabolic Syndrome* 2018;10.
227. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet (London, England)* 1998;352:837-53.
228. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet (London, England)* 1998;352:854-65.
229. Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet (London, England)* 2008;371:1753-60.

230. Aso Y, Suzuki K, Chiba Y, et al. Effect of insulin degludec versus insulin glargine on glycemic control and daily fasting blood glucose variability in insulin-naïve Japanese patients with type 2 diabetes: I'D GOT trial. *Diabetes research and clinical practice* 2017;130:237-43.
231. Berard L, Cameron B, Woo V, Stewart J. Replacing Insulin Glargine with Neutral Protamine Hagedorn (NPH) Insulin in a Subpopulation of Study Subjects in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD): Effects on Blood Glucose Levels, Hypoglycemia and Patient Satisfaction. *Canadian journal of diabetes* 2015;39:296-301.
232. Betônico CC, Titan SMO, Lira A, et al. Insulin Glargine U100 Improved Glycemic Control and Reduced Nocturnal Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4. *Clinical therapeutics* 2019;41:2008-20.e3.
233. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes, obesity & metabolism* 2015;17:386-94.
234. Bowering K, Reed VA, Felicio JS, Landry J, Ji L, Oliveira J. A study comparing insulin lispro mix 25 with glargine plus lispro therapy in patients with Type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on oral anti-hyperglycaemic medication: results of the PARADIGM study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2012;29:e263-72.
235. Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Archives of medical research* 2006;37:495-501.
236. Elisha B, Azar M, Taleb N, Bernard S, Iacobellis G, Rabasa-Lhoret R. Body Composition and Epicardial Fat in Type 2 Diabetes Patients Following Insulin Detemir Versus Insulin Glargine Initiation. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme* 2016;48:42-7.
237. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, et al. Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2008;149:531-9.
238. Fajardo Montanana C, Hernandez Herrero C, Rivas Fernandez M. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight Type 2 diabetes patients: the PREDICTIVE BMI clinical trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2008;25:916-23.
239. Fogelfeld L, Dharmalingam M, Robling K, Jones C, Swanson D, Jacober S. A randomized, treat-to-target trial comparing insulin lispro protamine suspension and insulin detemir in insulin-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2010;27:181-8.
240. Fonseca V, Bell DS, Berger S, Thomson S, Mecca TE. A comparison of bedtime insulin glargine with bedtime neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis of patients taking once-daily insulin in a multicenter, randomized, parallel group study. *The American journal of the medical sciences* 2004;328:274-80.
241. Franek E, Haluzík M, Canecki Varžić S, et al. Twice-daily insulin degludec/insulin aspart provides superior fasting plasma glucose control and a reduced rate of hypoglycaemia compared with biphasic insulin aspart 30 in insulin-naïve adults with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2016;33:497-505.
242. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine* 2003;138:952-9.
243. Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G, et al. Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-to-target trial. *Diabetes care* 2014;37:2084-90.
244. Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* 2012;379:1498-507.

245. Hollander P, King AB, Del Prato S, et al. Insulin degludec improves long-term glycaemic control similarly to insulin glargine but with fewer hypoglycaemic episodes in patients with advanced type 2 diabetes on basal-bolus insulin therapy. *Diabetes, obesity & metabolism* 2015;17:202-6.
246. Giugliano D, Tracz M, Shah S, et al. Initiation and gradual intensification of premixed insulin lispro therapy versus Basal {+/-} mealtime insulin in patients with type 2 diabetes eating light breakfasts. *Diabetes care* 2014;37:372-80.
247. Gough SC, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes care* 2013;36:2536-42.
248. Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 2005;7:56-64.
249. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2006;29:1269-74.
250. Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, Pedersen CB. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clinical therapeutics* 2008;30:1976-87.
251. Home PD, Bolli GB, Mathieu C, et al. Modulation of insulin dose titration using a hypoglycaemia-sensitive algorithm: insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 2015;17:15-22.
252. Hsia SH. Insulin glargine compared to NPH among insulin-naive, U.S. inner city, ethnic minority type 2 diabetic patients. *Diabetes research and clinical practice* 2011;91:293-9.
253. Kaneko S, Chow F, Choi DS, et al. Insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal or pre-/self-mixed insulin: a 26-week, randomised, treat-to-target trial. *Diabetes research and clinical practice* 2015;107:139-47.
254. Liebl A, Prager R, Binz K, Kaiser M, Bergenstal R, Gallwitz B. Comparison of insulin analogue regimens in people with type 2 diabetes mellitus in the PREFER Study: a randomized controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2009;11:45-52.
255. Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemer M. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 2003;35:189-96.
256. Pan CY, Sinnassamy P, Chung KD, Kim KW. Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian Type 2 diabetes patients. *Diabetes research and clinical practice* 2007;76:111-8.
257. Pan C, Gross JL, Yang W, et al. A Multinational, Randomized, Open-label, Treat-to-Target Trial Comparing Insulin Degludec and Insulin Glargine in Insulin-Naive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs in R&D* 2016;16:239-49.
258. Philis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K, et al. Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head CONCLUDE trial. *Diabetologia* 2020;63:698-710.
259. Raskin P, Gylvin T, Weng W, Chaykin L. Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2009;25:542-8.
260. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes care* 2003;26:3080-6.
261. Riddle MC, Yki-Jarvinen H, Bolli GB, et al. One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes, obesity & metabolism* 2015;17:835-42.

262. Ritzel R, Harris SB, Baron H, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 Units/mL Versus 100 Units/mL in Older People With Type 2 Diabetes: Results From the SENIOR Study. *Diabetes care* 2018;41:1672-80.
263. Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, et al. Health status and hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine: a 2-year trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014;16:869-72.
264. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes care* 2012;35:2464-71.
265. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Jr., Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes care* 2001;24:631-6.
266. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:408-16.
267. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, et al. Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomised, open-label study. *Diabetologia* 2009;52:1778-88.
268. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes care* 2018;41:2147-54.
269. Swinnen SG, Dain MP, Aronson R, et al. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. *Diabetes care* 2010;33:1176-8.
270. Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, et al. New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 2). *Diabetes, obesity & metabolism* 2016;18:366-74.
271. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes care* 2000;23:1130-6.
272. Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006;49:442-51.
273. Yki-Jarvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diabetes, obesity & metabolism* 2015;17:1142-9.
274. Yokoyama H, Tada J, Kamikawa F, Kanno S, Yokota Y, Kuramitsu M. Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin to morning insulin glargine in type 2 diabetic patients on basal-prandial insulin therapy. *Diabetes research and clinical practice* 2006;73:35-40.
275. Altuntas Y, Ozen B, Ozturk B, et al. Comparison of additional metformin or NPH insulin to mealtime insulin lispro therapy with mealtime human insulin therapy in secondary OAD failure. *Diabetes, obesity & metabolism* 2003;5:371-8.
276. Anderson JH, Jr., Brunelle RL, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Clinical therapeutics* 1997;19:62-72.
277. Bastyr EJ, 3rd, Huang Y, Brunelle RL, Vignati L, Cox DJ, Kotsanos JG. Factors associated with nocturnal hypoglycaemia among patients with type 2 diabetes new to insulin therapy: experience with insulin lispro. *Diabetes, obesity & metabolism* 2000;2:39-46.
278. Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, Ways K. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2004;27:2363-8.

279. Herrmann BL, Kasser C, Keuthage W, Huptas M, Dette H, Klute A. Comparison of insulin aspart vs. regular human insulin with or without insulin detemir concerning adipocytokines and metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 2013;121:210-3.
280. Bowering K, Case C, Harvey J, et al. Faster Aspart Versus Insulin Aspart as Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The onset 2 Trial. *Diabetes care* 2017;40:951-7.
281. Rayman G, Profozic V, Middle M. Insulin glulisine imparts effective glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice* 2007;76:304-12.