

La terapia del diabete mellito di tipo 1. Linea Guida della Associazione dei Medici Diabetologi (AMD), della Società Italiana di Diabetologia (SID) e della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP)

Type 1 diabetes mellitus therapy. Guideline by Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Diabetologia (SID) and Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP)



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Pintaudi B, Bruttomesso D, Candido R, Girelli A, Indelicato L, Mannucci E, Pizzini A, Schiaffini R, Spandonaro F, Speese K, Stara R, Targher G, Vitale M. La terapia del diabete mellito di tipo 1. Linea Guida della Associazione dei Medici Diabetologi (AMD), della Società Italiana di Diabetologia (SID) e della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP). JAMD 25:45-54, 2022.

DOI 10.36171/jamd22.25.1.9

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received April, 2022

Accepted April, 2022

Published May, 2022

Copyright © 2022 Pintaudi et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

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

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Basilio Pintaudi¹, Daniela Bruttomesso², Riccardo Candido³, Angela Girelli⁴, Liliana Indelicato⁵, Edoardo Mannucci⁶, Andrea Pizzini⁷, Riccardo Schiaffini⁸, Federico Spandonaro⁹, Katja Speese¹⁰, Rita Stara¹¹, Giovanni Targher¹², Marilena Vitale¹³

1SC Diabetologia, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italia. 2Diabetologo, UOC Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera di Padova. 3Diabetologo, Centro diabetologico - Distretto 3, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste, Trieste. 4Diabetologo, UOC Diabetologia - Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia. 5Psicologa, Azienda Spedaliaria Universitaria, Verona. 6Diabetologo, SODc Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze. 7Medico di Medicina Generale, Torino. 8Pediatra, UO Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Bambino Gesù, Roma. 9Farmacoeconomista, Università degli studi di Tor Vergata. 10Infermiera, Azienda Provinciale Servizi Sanitari, Trento. 11Rappresentante dei pazienti. 12Diabetologo, UOC di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, AOU Integrata di Verona. 13Dietista, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Corresponding author: basilio.pintaudi@ospedaleniguarda.it

Contenuti

Elenco delle abbreviazioni ed acronimi • Gruppo di sviluppo della linea guida • Punti chiave per l'interpretazione delle raccomandazioni • Scopo della linea guida • Metodologia di sviluppo della linea guida • Sintesi delle raccomandazioni • Quesiti, sintesi delle evidenze e raccomandazioni: 1.1 Schemi insulinici 1.2 Insulina basale 1.3 Insulina prandiale 1.4 Aghi per insulina 1.5 Modalità di somministrazione insulinica 1.6 Sistemi con automatismo 2.1. Monitoraggio in continuo del glucosio 2.2 Monitoraggio intermittente del glucosio 3.1 Attività fisica 4.1 Conteggio dei carboidrati 4.2 Tipo di dieta 5.1 Obiettivo di emoglobina glicata 5.2 Obiettivo di time in range 6.1 Trapianto di isole pancreatiche 7.1 Educazione terapeutica strutturata 7.2 Transizione pediatria-adulto • Policy per la gestione del conflitto di interesse • Dichiarazione di potenziali conflitti di interesse • Finanziamento della linea guida

Elenco delle abbreviazioni e degli acronimi

LG = Linea Guida
 PICO = P: problema/ paziente/popolazione; I: intervento; C: confronto/controllo; O: outcome
 CDI = Conflitto Di Interesse
 RCT = Randomized Controlled Trial
 OR = Odds Ratio
 IC = Intervallo di Confidenza
 RR = Rischio Relativo
 MD = Mean Difference
 QALY = Quality Adjusted Life Years (anni di vita aggiustati per qualità)
 ICER = Incremental Cost-Effectiveness Ratio
 BMI = Body Mass Index
 RT-CGM = Real-Time Continuous Glucose Monitoring
 FGM = Flash Glucose Monitoring
 MDI = Multiple Daily Injections
 CSII = Continuous Subcutaneous Insulin Infusion
 SAP = Sensor Augmented Pump
 TIR = Time in Range
 MAGE = Mean Amplitude of Glucose Excursion

Gruppo di sviluppo della linea guida

COORDINATORE

Basilio Pintaudi
 SC Diabetologia, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italia.

MEMBRI DEL PANEL

Andrea Pizzini, Medico di Medicina Generale, Torino.
 Angela Girelli, Diabetologo, UOC Diabetologia – Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia.

Daniela Bruttomesso, Diabetologo, UOC Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera di Padova.

Edoardo Mannucci, Diabetologo, SODc Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze.

Federico Spandonaro, Farmacoekonomista, Università degli studi di Tor Vergata.

Giovanni Targher, Diabetologo, UOC di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, AOU Integrata di Verona.

Katja Speese, Infermiera, Azienda Provinciale Servizi Sanitari, Trento.

Liliana Indelicato, Psicologa, Azienda Spedaliera Universitaria, Verona.

Marilena Vitale, Dietista, Università degli Studi di Napoli Federico II.

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

Riccardo Schiaffini, Pediatra, UO Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Bambino Gesù, Roma.

Rita Stara, Rappresentante dei pazienti.

EVIDENCE REVIEW TEAM

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

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

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

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

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

REVISORI ESTERNI

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

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

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

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.

Scopo della linea guida

Contesto

Il diabete di tipo 1 è una forma autoimmune di diabete la cui prevalenza sta rapidamente aumentando sia in ambito pediatrico che dell'adulto (Atlas IDF, 2017). In Italia le persone con diabete di tipo 1 sono circa 300.000 (Ministero della Salute). Si tratta di una patologia di grande influenza sulla salute pubblica, con un impatto notevole sulla disabilità ed il tasso di ospedalizzazione e, conseguentemente, con rilevanti costi per i sistemi sanitari.

In Italia, la cura del diabete di tipo 1 è affidata ad un sistema integrato che comprende in misura prevalente una diffusa rete di servizi specialistici (sia pediatrici che dell'adulto), supportati dai Medici di Medicina Generale, Pediatri di libera scelta e da strutture sanitarie territoriali. Questo sistema produce un'assistenza di buona qualità, se confrontata con altri paesi europei. Peraltro, restano delle importanti aree di miglioramento: esiste ancora una frazione di persone con diabete che non raggiunge

gli obiettivi terapeutici e la gestione della terapia, in particolare di quella farmacologica, appare ancora ampiamente eterogenea (AMD, Annali 2018; CINECA, Osservatorio ARNO Diabete 2017). Una significativa variabilità negli esiti di cura e nei costi legati al trattamento risiede nell'utilizzo di strumenti tecnologici (microinfusori di insulina, sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio, strumenti per l'automonitoraggio glicemico) oggi divenuti indispensabili per la cura dei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1. Uno dei motivi dell'eterogeneità è il rapidissimo progresso delle conoscenze, che si fatica a sintetizzare in maniera tempestiva in raccomandazioni cliniche e a diffondere tra i Professionisti.

Le due principali Società diabetologiche italiane hanno formulato recentemente (2018) linee guida congiunte sul diabete (SID-AMD, Standard di Cura Italiani per il Diabete Mellito, 2018), che non sono state però preventivamente condivise con le altre professionalità coinvolte nella cura del diabete. Inoltre, circolano ampiamente nella comunità scientifica altre linee guida (ACE/AACE, ADA, NICE) formulate in contesti assistenziali profondamente diversi da quello italiano.

Scopo

Lo scopo della Linea Guida è quello di fornire un riferimento per il trattamento, farmacologico e non farmacologico, del diabete di tipo 1.

Prospettiva

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

Popolazione bersaglio

La popolazione di riferimento è quella delle persone con diabete di tipo 1 in età superiore ai 16 anni. Non verranno considerati in questa Linea Guida, perché trattati in Linee Guida differenti, i casi di diabete in gravidanza, diabete monogenico MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), diabete sindromico, diabete secondario, diabete mitocondriale e diabete complicato.

Setting

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

Tipi di intervento

Si esploreranno i seguenti temi: obiettivi terapeutici, terapia nutrizionale, esercizio fisico, interventi educativi, supporto psicologico, terapia farmacologica, monitoraggio del glucosio, uso della tecnologia, trapianto di isole pancreatiche.

Questi interventi sono in linea di massima rimborsati, con alcune differenze su base regionale relativamente ai dispositivi di infusione continua dell'insulina, ai sistemi per il monitoraggio del glucosio e per la terapia nutrizionale. Comunque, si formuleranno raccomandazioni sulla base delle evidenze disponibili, indipendentemente dal regime di rimborso.

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; pediatri di libera scelta; 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, dei dati di costo/efficacia.

Punti chiave per l'implementazione

L'implementazione della Linea Guida dovrà essere perseguita attraverso:

- 1) Una 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.

Metodologia di sviluppo della linea guida

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

Sviluppo dei quesiti clinici

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

1. Terapia farmacologica

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

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

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

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

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

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

2. Monitoraggio del glucosio

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

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

3. Attività fisica

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

4. Terapia nutrizionale

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

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

5. Obiettivi del trattamento

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

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

6. Trapianto di isole pancreatiche

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

7. Terapia educativa

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

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

Selezione degli esiti

Il panel ha identificato e successivamente classificato in termini di importanza gli esiti mediante una votazione individuale effettuata utilizzando una scala a 9 punti:

- 0-3 punti: esiti poco rilevanti
- 4-6 punti: esiti importanti, ma non critici
- 7-9 punti: esiti critici.

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

Ricerca della letteratura e valutazione della qualità delle prove

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

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

Per ciascuna banca dati sono state adottate specifiche strategie di ricerca (si veda gli specifici capitoli), a partire dai termini di ricerca utilizzati, ai limiti temporali. Non sono stati applicati limiti di lingua. Sono state inoltre valutate le referenze bibliografiche degli studi acquisiti in full text per l'identificazione di ulteriori studi.

Sono state quindi condotte le seguenti attività.

- Selezione, a partire dal titolo e abstract, dei record ottenuti dalla ricerca bibliografica. Gli studi

considerati potenzialmente eleggibili sono stati reperiti come full text.

- Identificazione di studi rilevanti sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione identificati a priori.
- Valutazione critica del rischio di bias degli studi usando strumenti e checklist validati, come AMSTAR 2 per le revisioni sistematiche ed i criteri elaborati dalla Cochrane Collaboration per gli RCT.
- Estrazione delle caratteristiche degli studi in termini di popolazione in esame, esiti considerati e risultati. Elaborazione di tabelle di sintesi (disponibili per ogni capitolo).
- Sintesi quantitativa dei risultati per ogni esito. Come misura di effetto è stato utilizzato il Mantel-Haenzel Odd Ratio relativo per esiti dicotomici (MH-OR) e il weighted mean difference per quelli continui (WMD) con limiti di confidenza al 95%. Sono sempre stati utilizzati modelli "random-effect"; i modelli "fixed-effect", quando impiegati, sono stati utilizzati per effettuare analisi di sensibilità.
- Valutazione della eterogeneità (Test I²) 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 GRADE⁴ ed elaborazione delle tabelle di evidenza GRADE.
- Sintesi dei risultati nel framework Evidence to Decision (EtD) utilizzando lo strumento GRADE-Pro Guideline Development tool (<https://grade-pro.org>). Il framework EtD⁵ sintetizzano i risultati di revisioni sistematiche della letteratura relativamente a otto dimensioni: priorità del problema, effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza delle prove, valori e preferenze che i differenti soggetti interessati attribuiscono agli esiti considerati, risorse economiche necessarie, equità, accettabilità e fattibilità.

Per le analisi statistiche sono stati usati i seguenti software:

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

Sviluppo delle raccomandazioni

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

- Tabelle di evidenza per ogni capitolo
- Risultati (forest plot)
- EtD framework per ogni quesito clinico.

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

Revisione esterna della Linea Guida

Il panel ha identificato tre revisori esterni, scelti tra professionisti con esperienza di ricerca clinica in Diabetologia, con comprovate competenze metodologiche, con almeno 150 pubblicazioni internazionali e h-index superiore a 30, escludendo coloro che avevano in qualsiasi modo partecipato all'elaborazione o alla stesura delle Linee Guida o che avessero incarichi nei consigli direttivi della Società Italiana di Diabetologia o dell'Associazione Medici Diabetologi o della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica. I revisori esterni hanno fatto pervenire al panel le loro osservazioni sulle Linee Guida. Le osservazioni sono state collegialmente discusse dal Panel, decidendo le conseguenti modifiche al testo e le risposte da fornire ai revisori.

Aggiornamento della linea guida

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

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

Sintesi delle raccomandazioni

1. Terapia farmacologica

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

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

Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento. Qualità delle prove: bassa.

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

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

Raccomandazione forte a favore dell'intervento. Qualità delle prove: moderata.

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

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

Raccomandazione forte a favore dell'intervento. Qualità delle prove: moderata.

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

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

Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento. Qualità delle prove: moderata.

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

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

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

Raccomandazione forte a favore dell'intervento. Qualità delle prove: moderata.

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

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

Raccomandazione forte a favore dell'intervento. Qualità delle prove: alta.

2. Monitoraggio del glucosio

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

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

Raccomandazione forte a favore dell'intervento. Qualità delle prove: moderata.

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

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

Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento. Qualità delle prove: moderata.

3. Attività fisica

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

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

Raccomandazione condizionata di non differenza tra intervento e controllo. Qualità delle prove: bassa.

4. Terapia nutrizionale

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

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

Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento. Qualità delle prove: bassa.

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

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

Raccomandazione condizionata di non differenza tra intervento e controllo. Qualità delle prove: molto bassa.

5. Obiettivi del trattamento

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

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

Raccomandazione forte a favore dell'intervento. Qualità delle prove: alta.

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

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

Raccomandazione forte a favore dell'intervento. Qualità delle prove: moderata.

6. Trapianto di isole pancreatiche

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

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

Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento. Qualità delle prove: moderata.

7. Terapia educativa

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

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

Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento. Qualità delle prove: moderata.

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

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

Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento. Qualità delle prove: moderata.

Policy per la gestione del conflitto di interesse

La valutazione degli interessi dei membri del gruppo di lavoro della LG "La terapia del diabete mellito di tipo 1" è finalizzata alla determinazione dei casi di conflitto di interesse per ciascun PICO e delle misure da intraprendere per la loro gestione nel corso dello sviluppo della LG. Questa valutazione si basa sulla policy per la gestione del conflitto di interessi nello sviluppo delle Linee Guida dell'ISS descritta nel Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica.

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

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

Riguardo la tipologia di interesse, si distingue fra:

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

All'interno di questa tipologia, si distingue fra:

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

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

Sia gli interessi economici sia gli interessi intellettuali possono essere:

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

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

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

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

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

Per il livello 2 le possibilità sono: b) piena partecipazione ai lavori con disclosure pubblica dell'interesse nel documento finale della LG o sul sito in seguito alla pubblicazione della raccomandazione cui l'interesse si riferisce; c) esclusione parziale dai lavori (dalla parte di 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 atti-

nente l'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale.

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

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

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

Dichiarazione potenziali conflitti di interesse

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

Di seguito la sintesi delle dichiarazioni dei singoli membri.

MEMBRI DEL PANEL

Basilio Pintaudi ha ricevuto compensi per consulenze, attività formative o congressuali da Eli Lilly e Novo Nordisk.

Riccardo Candido, ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board da Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, Menarini e Roche; per attività formative o congressuali da Abbott, Eli Lilly, Mundipharma, Novo Nordisk, Sanofi.

Giovanni Targher, ha ricevuto compensi per partecipazione ad advisory board da Novartis.

Edoardo Mannucci, ha ricevuto compensi per formazione interna da Mundipharma; per attività formative o congressuali da Abbott, Eli Lilly e Novo Nordisk.

Daniela Bruttomesso, ha ricevuto compensi per attività formative o congressuali da Abbott, Eli Lilly, Sanofi.

Angela Girelli, ha ricevuto compensi per attività formative o congressuali da Eli Lilly.

Rita Stara, non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

Katja Speese, non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

Liliana Indelicato, non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

Marilena Vitale, non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

Riccardo Schiaffini, ha ricevuto compensi per attività formative o congressuali da Abbott.

Andrea Pizzini, non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

Federico Spandonaro, ha ricevuto compensi per attività formative o congressuali da Eli Lilly, Janssen, Sanofi, Servier, Takeda, Allergan, Amgen, Astellas, Boehringer Ingelheim, Gilead, Gore, Janssen, Lundbeck, Nestlé, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi.

EVIDENCE REVIEW TEAM

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

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

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

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

REVISORI ESTERNI

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

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

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

Finanziamento della linea guida

Non è stato erogato alcun finanziamento per lo sviluppo di questa linea guida. Le spese di viaggio per gli incontri in presenza del Panel sono state sostenute dalla Associazione Medici Diabetologi. I membri del Panel non hanno ricevuto alcun compenso per il lavoro svolto nell'elaborazione della Linea Guida.