RegioneEmilia-Romagna
SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Agenzia
sanitaria
e sociale
regionale

Dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio e l'infusione continua di insulina nel diabete mellito

Sintesi comparativa delle linee guida internazionali

Osservatorio regionale per l'innovazione

DOSSIER 248-2014
ISSN 1591-223X

RegioneEmilia-Romagna
SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Agenzia
sanitaria
e sociale
regionale

Dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio e l'infusione continua di insulina nel diabete mellito

Sintesi comparativa delle linee guida internazionali

DOSSIER 248-2014
ISSN 1591-223X

Il presente rapporto è stato elaborato da

Luca Vignatelli
Fabio Trimaglio
Maria Camerlingo
Antonella Negro
Susanna Maltoni
Luciana Ballini
Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

Il presente documento deve essere citato come

Vignatelli L, Trimaglio F, Camerlingo M, Negro A, Maltoni S, Ballini L. *Dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio e l'infusione continua di insulina nel diabete mellito. Sintesi comparativa delle linee guida internazionali.* Dossier n. 248 - Osservatorio regionale per l'innovazione, Agenzia sanitaria e sociale regionale, Regione Emilia-Romagna, 2014.

Documento revisionato da Marina Maggini, responsabile Sistema IGEA, CNESPS-ISS, Roma.

In copertina

disegno di un bambino di 4ª elementare,
per gentile concessione della Federazione Diabete Emilia-Romagna (Fe.D.E.R.)

La collana Dossier è curata dall'Area di programma Sviluppo delle professionalità per l'assistenza e la salute dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

responsabile Corrado Ruozi
redazione e impaginazione Federica Sarti

Stampa Regione Emilia-Romagna, Bologna, dicembre 2014

Copia del volume può essere richiesta a

Federica Sarti - Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
viale Aldo Moro 21 - 40127 Bologna
e-mail fsarti@regione.emilia-romagna.it

oppure può essere scaricata dal sito Internet

http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss248

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

Indice

Presentazione **5**

Sommario **7**

Abstract 11

Introduzione **17**

Contesto del documento 17

Obiettivo 17

Metodo **19**

Risultato della ricerca sistematica **21**

Sintesi comparativa delle raccomandazioni delle linee guida **27**

Definizioni 27

Bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1 29

Adulti con diabete mellito tipo 1 36

Donne con diabete gestazionale e donne diabetiche in gravidanza 41

Adulti con diabete mellito tipo 2 44

Discussione **45**

Conflitto di interessi **53**

Bibliografia **55**

Appendici **57**

Appendice 1. Ricerca sistematica delle linee guida sull'uso dei dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio (CGM), l'infusione continua della terapia insulinica (CSII), e sistemi semi-integrati (SAP) nel diabete mellito tipo 1 e tipo 2 59

Appendice 2. Strategie di ricerca 68

Appendice 3. Linee guida escluse 71

Appendice 4. Caratteristiche metodologiche delle linee guida incluse 79

Appendice 5. Raccomandazioni originali delle linee guida incluse 99

Presentazione

Le linee guida sono documenti prodotti da gruppi di lavoro multidisciplinari che

> *includono raccomandazioni volte ad ottimizzare la cura dei pazienti, sviluppate attraverso una revisione sistematica delle evidenze e con valutazione dei benefici e danni delle alternative opzioni di cura.*[1]

Le caratteristiche che ne contraddistinguono la qualità e affidabilità sono: la multidisciplinarietà del panel di autori, la sistematicità della ricerca delle evidenze, il *grading* esplicito delle evidenze (Grilli *et al*., 2000).

Negli ultimi decenni si è avuta una notevole produzione di linee guida da parte di agenzie sanitarie, enti governativi, società scientifiche o gruppi di esperti, e spesso accade che per uno stesso argomento siano presenti numerose linee guida, di qualità differente, contenenti raccomandazioni contraddittorie. La disponibilità di un numero elevato di linee guida pubblicate può rappresentare un valido motivo per non intraprendere un percorso di produzione proprio, che richiede notevoli risorse e tempo, ma è necessario affidarsi a un processo strutturato di adattamento locale delle linee guida esistenti,[2] avvalendosi di un'analisi critica e comparata delle raccomandazioni contenute in tali documenti.

Con lo scopo di supportare le figure professionali sanitarie a individuare e valutare criticamente linee guida di buona qualità utili alla pratica clinica e alla programmazione sanitaria, recentemente sono state sviluppate tipologie di documenti che riportano una sintesi comparata delle raccomandazioni tratte da linee guida selezionate in base a criteri espliciti di qualità metodologica.[3,4]

Nell'ambito della cura del diabete mellito le linee guida - sia nazionali che internazionali - sono numerose e riflettono la grande mole di studi condotti su questa patologia. Anche in questo caso non è infrequente riscontrare raccomandazioni tra loro contraddittorie,[5] potenzialmente causa di comportamenti eterogenei nell'esecuzione delle procedure clinico-assistenziali e nell'utilizzo dei dispositivi medici.

---

1 Traduzione dell'originale, tratto da IOM, 2011.

2 G-I-N Adaptation Working Group.
Disponibile su http://www.g-i-n.net/working-groups/adaptation
(ultimo accesso novembre 2014)

3 US Department of Health & Human Services. *Guideline Syntheses*. Disponibile su http://www.guideline.gov/syntheses/index.aspx (ultimo accesso novembre 2014)

4 SNLG-ISS. Documenti di confronto analitico. Disponibile su http://www.snlg-iss.it/banca_dati_comparativa (ultimo accesso novembre 2014)

5 SNLG-ISS. Banca dati comparativa. Diabete mellito tipo 2. 2008.
Disponibile su http://www.snlg-iss.it/bdc_diabete (ultimo accesso novembre 2014)

L'Agenzia sanitaria e sociale regionale ha ricevuto dalla Direzione generale Sanità e politiche sociali della Regione Emilia-Romagna il mandato di sintetizzare le raccomandazioni di linee guida di buona qualità metodologica riguardanti le modalità di impiego dei dispositivi medici per l'automonitoraggio della glicemia, per la terapia insulinica iniettiva, per il monitoraggio continuo del glucosio, per l'infusione continua di insulina. A tale scopo - ispirati alla metodologia della National Guideline Clearinghouse (vedi *nota 3*) e della Banca dati comparativa del Sistema nazionale linee guida (vedi *nota 4*) - sono stati prodotti due documenti[6] che confrontano analiticamente le raccomandazioni di interesse e forniscono gli strumenti per una scelta ponderata degli interventi da implementare in ambito clinico e organizzativo.

La robustezza metodologica di tali documenti si fonda sulla ricerca sistematica delle linee guida e sulla loro valutazione qualitativa con lo strumento AGREE II (AGREE Next Step Consortium, 2011). Non rientra negli obiettivi quello di fornire indicazione sull'opportunità di applicare una raccomandazione rispetto ad altre, scelta che spetta a un gruppo di lavoro multidisciplinare.

6 Il presente volume e il Dossier n. 247/2014. *Automonitoraggio della glicemia e terapia insulinica iniettiva nel diabete mellito. Sintesi comparativa delle linee guida internazionali.* Osservatorio regionale per l'innovazione, Agenzia sanitaria e sociale regionale, Regione Emilia-Romagna, 2014.

Sommario

Questo documento confronta le raccomandazioni di linee guida internazionali di buona qualità metodologica relative alle modalità di impiego dei dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio (*continuous glucose monitoring*, CGM), dei dispositivi per l'infusione continua di insulina (*continuous subcutaneous insulin infusion*, CSII), dei sistemi semi-integrati per la gestione del diabete (*sensor-augmented insulin pump*, SAP) nelle seguenti tipologie di pazienti:

- bambini e adolescenti con diabete tipo 1;
- adulti con diabete tipo 1;
- donne con diabete gestazionale o donne diabetiche (tipo 1 o tipo 2) in gravidanza;
- adulti con diabete tipo 2.

Bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1

Sono state incluse otto linee guida: ADA, 2014; AMD-SID, 2014; AAP, 2013; APEG-ADS, 2011; CDA, 2013; NICE, 2010; OSTEBA, 2012; SIGN, 2010.

Monitoraggio continuo del glucosio

Tre linee guida (ADA, 2014; APEG-ADS, 2011; NICE, 2010) raccomandano l'uso del monitoraggio continuo del glucosio in bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1 solo in alcune condizioni: ADA 2014 in soggetti con alta aderenza d'uso e rischio ricorrente di ipoglicemie (sindrome da ipoglicemia inavvertita, frequenti ipoglicemie); APEG-ADS 2010 solo da parte di centri specialistici in soggetti con alta aderenza d'uso e rischio ricorrente di ipoglicemie (ipoglicemia inavvertita, frequenti ipoglicemie, sospetto di ipoglicemie notturne); NICE 2010 in soggetti con rischio ricorrente di ipoglicemie (sindrome da ipoglicemia inavvertita, frequenti ipoglicemie) o iperglicemie. Il documento NICE 2010 raccomanda inoltre la fornitura di sistemi CGM con monitor con memoria perché migliorano la soddisfazione del paziente. Un quarto documento (AMD-SID, 2014) esprime la raccomandazione in forma di "utilità" del dispositivo - correlata al tempo di utilizzo - per raggiungere i livelli desiderati di HbA1c e ridurre le ipoglicemie gravi. Un altro documento (OSTEBA, 2012), pur riconoscendo l'utilità del monitoraggio continuo del glucosio per migliorare o mantenere il controllo glicemico in pazienti motivati e addestrati, formula una raccomandazione negativa a un suo uso "universale".

Infusione continua di insulina

Cinque linee guida (APEG-ADS, 2011; AMD-SID, 2014; NICE, 2010; OSTEBA, 2012; SIGN, 2010) raccomandano l'uso di dispositivi di infusione continua di insulina in bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1 in caso di assenza di mantenimento dei *target*

glicemici e/o in presenza di ipoglicemia severa e garanzia di contesto in grado di gestire il dispositivo. Due di questi documenti (APEG-ADS, 2011; SIGN, 2012) specificano che bambini fino ai 6 anni circa (*infants and young children*) potrebbero beneficiarne particolarmente data la necessità di dosare quantità minime di insulina. NICE 2010 e SIGN 2010 riportano anche i dettagli sulle modalità di gestione dei dispositivi da parte dei centri specializzati incaricati della distribuzione. Un altro documento (CDA, 2013) considera questi dispositivi degli strumenti per affrontare il mancato raggiungimento dei *target* glicemici in assenza di indicazioni sulla capacità d'uso, alternativi ad altre procedure (aumento della frequenza delle iniezioni, cambiamento del tipo di insuline). Infine, ADA 2014 li considera un'alternativa al pari della terapia multi-iniettiva.

Sistemi semi-integrati

Solo due documenti su otto (ADA, 2014; AMD-SID, 2014) considerano l'uso dei sistemi semi-integrati. Entrambi ne consigliano l'uso in caso di frequenti ipoglicemie notturne o ipoglicemie inavvertite. ADA 2014 si riferisce genericamente a tutti i pazienti con diabete mellito tipo 1 senza fare esplicita menzione dell'età (infantile o adulta) dei pazienti candidati.

Adulti con diabete mellito tipo 1

Sono state incluse otto linee guida: ADA, 2014; AMD-SID, 2014; APEG-ADS, 2011; CDA, 2013; NICE, 2010; OSTEBA, 2012; SIGN, 2010; VA/DoD, 2010.

Monitoraggio continuo del glucosio

Due linee guida (ADA, 2014; APEG-ADS, 2011) raccomandano l'uso del monitoraggio continuo del glucosio negli adulti con diabete mellito tipo 1 solo in alcune condizioni, ovvero in soggetti a rischio ricorrente di ipoglicemie e capaci di farne un uso appropriato (alta aderenza d'uso), o in soggetti di età maggiore di 25 anni per ridurre l'HbA1c (ADA, 2014); AMD-SID 2014 ne riconosce l'utilità in soggetti di età maggiore di 25 anni per ridurre l'HbA1c. Un altro documento (OSTEBA, 2012), pur riconoscendone l'utilità per migliorare o mantenere il controllo glicemico in pazienti motivati e addestrati, formula una raccomandazione negativa a un suo uso "universale".

Infusione continua di insulina

Sei linee guida (AMD-SID, 2014; APEG-ADS, 2011; NICE, 2010; OSTEBA, 2012; SIGN, 2010; VA/DoD, 2010) raccomandano l'uso di dispositivi di infusione continua di insulina negli adulti con diabete mellito tipo 1 solo in alcune condizioni. Tutti concordano (a parte qualche lieve differenza) nel consigliarne l'uso in assenza di mantenimento dei *target* glicemici e/o presenza di ipoglicemia severa e garanzia di contesto in grado di gestire il dispositivo. In particolare le linee guida APEG-ADS 2011, NICE 2010, OSTEBA 2012 e VA/DoD 2010 pongono molta enfasi riguardo alla selezione di pazienti con capacità adeguate alla gestione dei dispositivi. Un altro documento (CDA, 2013) considera questi

dispositivi strumenti per affrontare il mancato raggiungimento dei *target* glicemici in assenza di indicazioni di capacità d'uso, alternativi ad altre procedure (aumento della frequenza delle iniezioni, cambiamento del tipo di insuline). ADA 2014 infine li considera un'alternativa al pari della terapia multi-iniettiva.

Sistemi semi-integrati

Solo un documento su otto (ADA, 2014) considera l'uso dei sistemi semi-integrati. È consigliato in caso di frequenti ipoglicemie notturne o ipoglicemie inavvertite senza altri dettagli.

Donne con diabete gestazionale e donne diabetiche in gravidanza

Sono state incluse sette linee guida: ADA, 2014; AMD-SID, 2014; APEG-ADS, 2011; CDA, 2013; OSTEBA, 2012; SIGN, 2010; VA/DoD, 2010.

Monitoraggio continuo del glucosio

AMD-SID 2014 definisce come utile il monitoraggio continuo del glucosio - in associazione all'autocontrollo su sangue capillare - in donne con diabete mellito tipo 1 e con episodi di ipoglicemia non avvertita. SIGN 2010 riporta una generica raccomandazione sull'uso del monitoraggio continuo del glucosio in donne diabetiche (tipo 1 o tipo 2) in gravidanza, senza specificarne i criteri per l'indicazione.

Nessuna linea guida riporta indicazioni riguardanti donne con diabete gestazionale.

Infusione continua di insulina

APEG-ADS 2011 raccomanda l'infusione continua di insulina in donne diabetiche in gravidanza ai fini di un migliore controllo glicemico (in termini di HbA1c), di una riduzione delle ipoglicemie, e di un miglioramento della qualità di vita. OSTEBA 2012 ne raccomanda l'uso quando non siano raggiunti i *target* glicemici dopo terapia ottimale standard in pazienti che presentino difficoltà nella gestione del diabete sul posto di lavoro o che desiderino migliorare la qualità di vita. AMD-SID 2014 raccomanda genericamente l'infusione continua di insulina in donne diabetiche in gravidanza al pari degli schemi classici (*basal-bolus*, multi-iniettiva), in assenza di chiari requisiti per la scelta.

Nessuna linea guida considera le donne con diabete gestazionale.

Sistemi semi-integrati

Nessuna linea guida considera l'uso di sistemi semi-integrati in donne con diabete gestazionale o donne diabetiche in gravidanza.

Adulti con diabete mellito tipo 2

Sono state incluse nove linee guida: ADA, 2014; AMD-SID, 2014; CDA, 2013; HAS, 2013; ICSI, 2012; NHMRC, 2009; NICE, 2009; SIGN, 2010; VA/DoD, 2010.

Monitoraggio continuo del glucosio

Nessuna linea guida considera l'uso del monitoraggio continuo del glucosio negli adulti con diabete mellito tipo 2.

Infusione continua di insulina

ICSI 2012 consiglia l'uso dell'infusione continua di insulina in pazienti con necessità di controllo intensificato della glicemia e desiderio di flessibilità terapeutica o in caso di programmazione di gravidanza. VA/DoD 2010 raccomanda di non considerare l'uso dell'infusione continua di insulina per la maggioranza dei pazienti con diabete mellito tipo 2 in terapia multi-iniettiva.

Sistemi semi-integrati

Nessuna linea guida considera l'uso di sistemi semi-integrati negli adulti con diabete mellito tipo 2.

Devices for continuous glucose monitoring and continuous subcutaneous insulin infusion in patients with diabetes mellitus

Comparative summary of recommendations from clinical practice guidelines

Background

Good quality clinical practice guidelines provide recommendations based on a systematic review of the evidence, an assessment of balance of benefits and harms, and a transparent process for translating evidence into recommendations. In last decades clinical practice guidelines production has spread among health agencies, governmental bodies, scientific societies, clinical experts. The availability of a high number of existing guidelines justifies their adaptation to the needs of local users as an alternative to de novo guideline development. Recommendations often differ among guidelines on the same topic so tools to compare and synthesize guidelines that address similar topic areas have been recently developed.

Aim

The Regional Agency for Health and Social Care received the mandate from the General Directorate for Health and Social Policies of Emilia-Romagna Region to compare recommendations of international clinical practice guidelines - judged to be of good quality - addressing management of continuous glucose monitoring, continuous subcutaneous insulin infusion, and sensor-augmented pump in the following group of outpatients:

- *children and adolescents with type 1 diabetes mellitus;*
- *adults with type 1 diabetes mellitus;*
- *women with gestational diabetes or pregnant women with type 1 or type 2 diabetes mellitus;*
- *adults with type 2 diabetes mellitus*

Methods

The methodology applied to select and compare clinical practice guidelines is taken from the Banca Dati Comparativa del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG-ISS). A systematic search of clinical practice guidelines published from 2009 to 2014 was performed. Clinical practice guidelines were included on the basis of methodological quality, assessed through the AGREE II instrument. Each synthesis includes relevant recommendations

extracted from the included guidelines, the corresponding grading of evidence and a brief discussion on areas of agreement or discrepancy.

Results

Children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

Eight guidelines were included: ADA, 2014; AMD-SID, 2014; AAP, 2013; APEG-ADS, 2011; CDA, 2013; NICE, 2010; OSTEBA, 2012; SIGN, 2010.

Continuous glucose monitoring

Three guidelines (ADA, 2014; APEG-ADS, 2011; NICE, 2010) recommend continuous glucose monitoring for children and adolescents with type 1 diabetes mellitus only under specific conditions: ADA 2014 for subjects with hypoglycemia unawareness and/or frequent hypoglycemic episodes and with adherence to ongoing use of the device; APEG-ADS 2011 for those - supervised by specialist units - with hypoglycemia unawareness, recurrent severe hypoglycemia or suspected nocturnal hypoglycemia; NICE 2010 for subjects with persistent problems with hypoglycemia unawareness or repeated hypoglycemia or hyperglycemia; in this case patients should be offered blood glucose monitors with memories because these are associated with improved patient satisfaction. Another document (AMD-SID 2014) considers continuous glucose monitoring as useful for subjects with good compliance in use in order to achieve desired HbA1c levels and lower serious hypoglycemic events. One guideline (OSTEBA, 2012), while considering continuous glucose monitoring useful to improve or maintain metabolic control in patients motivated and trained in intensive care, does not recommend its "universal use".

Continuous subcutaneous insulin infusion

Five guidelines (APEG-ADS, 2011; AMD-SID, 2014; NICE, 2010; OSTEBA, 2012; SIGN, 2010) recommend continuous subcutaneous insulin infusion for children and adolescents with type 1 diabetes mellitus with poor glycaemic control or disabling hypoglycemias, provided the support of a health team expert in this type of therapy is available. According to two of these guidelines (APEG-ADS, 2011; SIGN, 2010) this device is specially recommended for those with very low basal insulin requirements (i.e. infants and very young children). NICE 2010 and SIGN 2010 specify also minimal requirements for diabetic care team providing pumps. A sixth document (CDA, 2013) considers continuous subcutaneous insulin infusion therapy as an alternative to the increased frequency of injections or change in the type of basal and/or bolus insulin, when diabetic goals are not met. For ADA 2014 continuous subcutaneous insulin infusion therapy is an equal alternative to multi-daily insulin injections.

Sensor-augmented pump

Only two out of eight guidelines (ADA, 2014; AMD-SID, 2014) consider sensor-augmented pump therapy. Both suggest the use for patients with frequent nocturnal hypoglycemia and/or hypoglycemia unawareness. In particular ADA 2014 refers to patients with type 1 diabetes mellitus of any age.

Adults with type 1 diabetes mellitus

Eight guidelines were included: ADA, 2014; AMD-SID, 2014; APEG-ADS, 2011; CDA, 2013; NICE, 2010; OSTEBA, 2012; SIGN, 2010; VA/DoD, 2010.

Continuous glucose monitoring

Two guidelines (ADA, 2014; APEG-ADS, 2011) recommend continuous glucose monitoring for adults with type 1 diabetes mellitus only under specific conditions: for subjects with frequent hypoglycemic episodes and with good adherence to ongoing use of the device, or in subjects aged more than 25 years to lower HbA1c (ADA, 2014). A third document (AMD-SID, 2014) recognizes usefulness for subjects aged more than 25 years to lower HbA1c. A last guideline (OSTEBA, 2012) acknowledges usefulness of continuous glucose monitoring to improve or maintain metabolic control in patients motivated and trained in intensive care, but does not recommend its "universal use".

Continuous subcutaneous insulin infusion

Six guidelines (AMD-SID, 2014; APEG-ADS, 2011; NICE, 2010; OSTEBA, 2012; SIGN, 2010; VA/DoD, 2010) recommend continuous subcutaneous insulin infusion for adults with type 1 diabetes mellitus only under specific conditions. All guidelines agree - with slight differences - in recommending the use in case of poor glycemic control or of disabling hypoglycemias and provided the support of a health team expert in this type of therapy is available. In particular APEG-ADS 2011, NICE 2010, OSTEBA 2012 and VA/DoD 2010 underline the need to select patients with proved skills in mastering the device. A seventh document (CDA, 2013) considers continuous subcutaneous insulin infusion therapy as an alternative to the increased frequency of injections or change in the type of basal and/or bolus insulin, when diabetic goals are not met. For ADA 2014 continuous subcutaneous insulin infusion therapy is an equal alternative to multi-daily insulin injections.

Sensor-augmented pump

Only one out of eight guidelines (ADA, 2014) considers sensor-augmented pump therapy. The use is recommended for patients with frequent nocturnal hypoglycemia and/or hypoglycemia unawareness.

Women with gestational diabetes or pregnant women with type 1 or type 2 diabetes mellitus

Seven guidelines were included: ADA, 2014; AMD-SID, 2014; APEG-ADS, 2011; CDA, 2013; HAS, 2013; OSTEBA, 2012; SIGN, 2010.

Continuous glucose monitoring

AMD-SID 2014 considers continuous glucose monitoring - together with self-monitoring blood glucose - useful for pregnant women with type 1 diabetes and hypoglycemia unawareness. SIGN 2010 generically recommends continuous glucose monitoring for pregnant women with diabetes mellitus, without reporting any specific requirement.

No guideline considers continuous glucose monitoring for women with gestational diabetes.

Continuous subcutaneous insulin infusion

APEG-ADS 2011 recommends continuous subcutaneous insulin infusion for pregnant women with diabetes for whom the expected magnitude of benefit is clinically significant in terms of reducing HbA1c, reducing hypoglycemia or improving quality of life. OSTEBA 2012 recommends continuous subcutaneous insulin infusion when the desired HbA1c level has not been achieved, despite optimized treatment, for subjects with difficulties in managing hypoglycemia at the workplace, in order to improve the quality of life of patients. AMD-SID 2014 generically recommends continuous subcutaneous insulin infusion therapy as an alternative to standard therapy with insulin (basal-bolus, multi-daily insulin injections), without reporting any specific requirement.

No guideline considers continuous subcutaneous insulin infusion for women with gestational diabetes.

Sensor-augmented pump

No guideline considers sensor-augmented pump therapy for women with gestational diabetes or pregnant women with diabetes mellitus.

Adults with type 2 diabetes mellitus

Nine guidelines were included: ADA, 2014; AMD-SID, 2014; CDA, 2013; HAS, 2013; ICSI, 2012; NHMRC, 2009; NICE, 2009; SIGN, 2010; VA/DoD, 2010.

Continuous glucose monitoring

No guideline considers continuous glucose monitoring for adults with type 2 diabetes mellitus.

Continuous subcutaneous insulin infusion

ICSI 2012 suggests continuous subcutaneous insulin infusion for patients who require more intensified management of blood glucose and want more flexibility, or if pregnancy is planned. VA/DoD 2010 recommends not to consider continuous subcutaneous insulin infusion in most patients with type 2 diabetes mellitus.

Sensor-augmented pump

No guideline considers sensor-augmented pump therapy for adults with type 2 diabetes mellitus.

Introduzione

Contesto del documento

I dispositivi innovativi per la somministrazione di insulina (*continuous subcutaneous insulin infusion*, CSII), per il monitoraggio del glucosio (*real time continuous glucose monitoring*, rt-CGM) e i sistemi semi-integrati sono proposti come strumenti per migliorare il controllo delle variazioni glicemiche e la qualità di vita dei pazienti con diabete mellito, e - allo stesso tempo - ridurre gli eventi avversi (ipoglicemie, aumento del peso). Nonostante la loro diffusione, l'efficacia di tali dispositivi non è ben stabilita ed è ancora oggetto di studio (per una rassegna delle evidenze vedi Maltoni *et al.*, 2014). In particolare non sono tuttora condivisi i criteri - in termini di specifiche caratteristiche cliniche - per l'individuazione dei pazienti diabetici che potrebbero maggiormente beneficiare dell'utilizzo di questi dispositivi.

Il presente documento ha quindi lo scopo di presentare il panorama delle raccomandazioni delle linee guida internazionali di buona qualità riguardo a tale argomento.

Il presente documento è stato redatto dall'Agenzia sanitaria e sociale regionale su mandato del Servizio Assistenza distrettuale, medicina generale, pianificazione e sviluppo dei Servizi sanitari, Direzione generale Sanità e politiche sociali della Regione Emilia-Romagna nell'ambito dei lavori per la stesura di un documento di indirizzo sull'organizzazione dell'assistenza integrata delle persone con diabete mellito.

Obiettivo

Obiettivo di questo documento di sintesi è confrontare le raccomandazioni delle linee guida internazionali di buona qualità metodologica relativamente all'impiego dei dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio (*continuous glucose monitoring*, CGM), dei dispositivi per l'infusione continua di insulina (*continuous subcutaneous insulin infusion*, CSII), dei sistemi semi-integrati per la gestione del diabete (*sensor-augmented insulin pump*, SAP) nelle seguenti tipologie di pazienti:

- bambini e adolescenti con diabete tipo 1;
- adulti con diabete tipo 1;
- donne con diabete gestazionale e donne diabetiche (tipo 1 o tipo 2) in gravidanza;
- adulti con diabete tipo 2.

Metodo

La metodologia adottata per la selezione e la sintesi comparativa delle linee guida è quella proposta dalla Banca dati comparativa del Sistema nazionale linee guida (SNLG-ISS), riportata in dettaglio in Appendice 1.

In breve, è stata condotta una ricerca bibliografica nel gennaio 2014 con limiti temporali 2009-2014, attraverso strategie specifiche per le principali banche dati biomediche e di linee guida; sono stati inoltre esaminati siti di agenzie sanitarie nazionali e governative e siti di Società scientifiche coinvolte nella gestione delle persone con diabete mellito. Il dettaglio della metodologia e della strategia di ricerca è riportato in Appendice 1 e Appendice 2.

Le procedure di inclusione sono state condotte indipendentemente da due revisori sulla base della valutazione dei titoli e abstract e sul testo completo dei documenti ritenuti elegibili dopo la prima fase di valutazione. Le linee guida selezionate sono state valutate dal punto di vista della qualità metodologica attraverso l'utilizzo di criteri minimi (Grilli *et al.*, 2000) e dello strumento AGREE II (AGREE Next Step Consortium, 2011).

In particolare, per garantire una buona qualità dei documenti sono state escluse, in primo luogo, le linee guida che non presentavano almeno due tra i criteri "multidisciplinarietà del panel",[7] "ricerca sistematica delle prove"[8] e "*grading*"[9] (Grilli *et al.*, 2000). Quindi, sulla base dello strumento AGREE II (AGREE Next Step Consortium, 2011), dalle linee guida rimanenti sono state escluse quelle con punteggio inferiore al 50% in una delle due aree di qualità metodologica ("Coinvolgimento dei soggetti portatori di interesse"[10] e "Rigore metodologico",[11] vedi *Appendice 1*).

---

7 Multidisciplinarietà del panel responsabile della stesura della linea guida: quando il panel risulta composto da diverse figure coinvolte nella gestione del diabete (medici specialisti, medici di medicina generale, infermieri, tecnici, amministratori, rappresentanti dei cittadini, ecc.). Qualora non fosse chiara la multidisciplinarietà, il criterio non è stato considerato come soddisfatto.

8 Ricerca sistematica delle prove da cui sono ricavate le raccomandazioni: quando sono specificate le fonti bibliografiche consultate (almeno due) e la data di aggiornamento della ricerca.

9 *Grading*: quando è presente un sistema formale (lettere, numeri, ecc.) di espressione della qualità delle prove e/o della forza della raccomandazione.

10 Coinvolgimento dei soggetti portatori di interesse: verifica l'entità del coinvolgimento di tutti gli *stakeholder*, oltre che il punto di vista dei potenziali utenti della linea guida.

11 Rigore metodologico: analizza metodi e strumenti utilizzanti per la ricerca bibliografica, la valutazione critica e la selezione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni cliniche, l'aggiornamento delle linee guida.

Per ogni linea guida inclusa sono state ricercate le raccomandazioni per la gestione dei dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio, dei dispositivi per l'infusione continua di insulina, dei sistemi semi-integrati per la gestione del diabete, al di fuori dell'ambito di ricovero ospedaliero per le seguenti tipologie di pazienti:

- bambini e adolescenti con diabete tipo 1;
- adulti con diabete tipo 1;
- donne con diabete gestazionale e donne diabetiche (tipo 1 o tipo 2) in gravidanza;
- adulti con diabete tipo 2.

Per ognuna delle popolazioni *target* è stato riportato il numero di linee guida contenenti raccomandazioni utili sul totale delle linee guida incluse, ed è stato redatto un Capitolo con la sintesi comparativa delle raccomandazioni pertinenti e relativo commento. Il *grading* di ogni singola raccomandazione (forza delle raccomandazioni e qualità delle evidenze) è stato estratto e comparato attraverso una scala comune di traslazione dei punteggi (vedi *Capitolo Risultato della ricerca sistematica*).

Risultato della ricerca sistematica

La ricerca bibliografica (riportata in dettaglio in *Appendice 1*) ha prodotto un corpo di 443 voci bibliografiche da cui, dopo applicazione dei criteri di inclusione, sono state selezionate 13 linee guida pertinenti e di buona qualità metodologica, elencate in Tabella 1. Le caratteristiche metodologiche di ogni linea guida sono riportate in dettaglio in Appendice 4.

A seguito della segnalazione di professionisti del settore si è venuti a conoscenza di una ulteriore linea guida (ISPAD, 2014) pubblicata successivamente (settembre 2014) alla data di ricerca della letteratura di questo documento (gennaio 2014). La linea guida ISPAD 2014 è stata anch'essa valutata per l'inclusione secondo i criteri essenziali di validità interna (Grilli *et al.*, 2000), ma non ha superato la valutazione in quanto non soddisfa due dei tre criteri richiesti (multidisciplinarietà del panel e revisione sistematica delle prove), e pertanto non è stata inclusa nella sintesi comparativa (*Appendice 1* e *Appendice 3*).

La qualità metodologica delle linee guida incluse, valutata secondo lo strumento AGREE II, è nel complesso alta ed è riportata per singola linea guida in Figura 1 e per dominio metodologico in Figura 2.

Il dominio dell'applicabilità è quello che mostra il maggiore grado di variabilità tra le linee guida, con la metà di esse al di sotto del livello di eccellenza. In tutti gli altri domini, almeno i due terzi delle linee guida dimostrano una qualità eccellente (*Figura 2*).

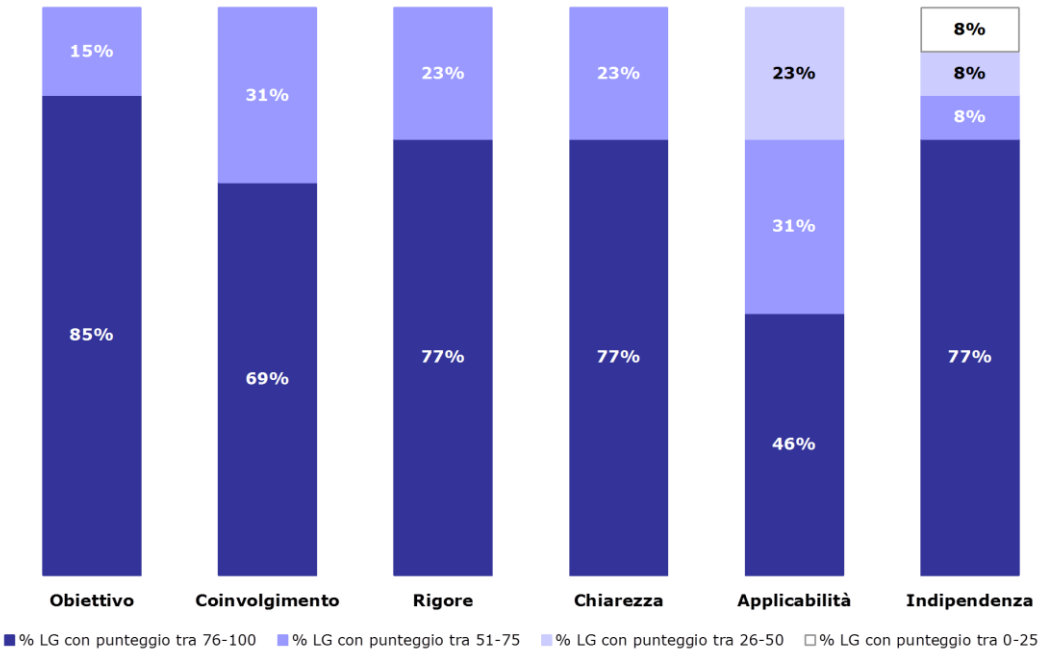
Tabella 1. Elenco e caratteristiche principali delle linee guida incluse

Sigla e anno	Organismo produttore	Nazionalità	Argomento
AAP 2013	American Academy of Pediatrics	USA	Diabete tipo 2 in bambini e adolescenti
ADA 2014	American Diabetes Association	USA	Tutti i tipi di diabete mellito
AMD-SID 2014	Associazione Medici Diabetologi - Società Italiana di Diabetologia	Italia	Tutti i tipi di diabete mellito
APEG-ADS 2011	Australasian Pediatric Endocrine Group - Australian Diabetes Society	Australia	Diabete mellito tipo 1
CDA 2013	Canadian Diabetes Association	Canada	Tutti i tipi di diabete mellito
HAS 2013	Haute Autorité de Santé	Francia	Diabete mellito tipo 2
ICSI 2012	Institute for Clinical Systems Improvement	USA	Diabete mellito tipo 2
NHMRC 2009	The National Health and Medical Research Council	Australia	Diabete mellito tipo 2
NICE 2009	The National Institute for Health and Care Excellence	Regno Unito	Diabete mellito tipo 2
NICE 2010	The National Institute for Health and Care Excellence	Regno Unito	Diabete mellito tipo 1
OSTEBA 2012	Agency for Health Technology Assessment from the Basque Country	Spagna	Diabete mellito tipo 1
SIGN 2010	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	Scozia	Tutti i tipi di diabete mellito
VA/DoD 2010	The Department of Veterans Affairs (VA) - The Department of Defense (DoD)	USA	Tutti i tipi di diabete mellito nell'adulto

Figura 1. Qualità metodologica delle singole linee guida incluse, secondo lo strumento AGREE II

		Area 1 Obiettivo e ambiti di applicazione	**Area 2** Coinvolgimento dei soggetti portatori di interesse	**Area 3** Rigore metodologico	**Area 4** Chiarezza espositiva	**Area 5** Applicabilità	**Area 6** Indipendenza editoriale
1	**AAP 2013**	89%	64%	78%	86%	71%	96%
2	**ADA 2014**	67%	61%	52%	86%	46%	96%
3	**AMD-SID 2014**	78%	56%	52%	75%	54%	79%
4	**APEG-ADS 2011**	94%	97%	88%	92%	81%	83%
5	**CDA 2013**	94%	94%	93%	94%	65%	100%
6	**HAS 2013**	89%	97%	75%	86%	60%	100%
7	**ICSI 2012**	81%	97%	86%	64%	94%	100%
8	**NHMRC 2009**	86%	86%	92%	81%	50%	71%
9	**NICE 2010**	97%	100%	97%	97%	90%	100%
10	**NICE 2009**	94%	100%	92%	97%	90%	83%
11	**OSTEBA 2012**	100%	94%	80%	97%	92%	100%
12	**SIGN 2010**	100%	100%	86%	94%	90%	46%
13	**Va\DoD 2010**	69%	69%	81%	75%	35%	0%

Figura 2. Qualità metodologica delle linee guida incluse presentata per dominio, secondo lo strumento AGREE II



Tutte le linee guida incluse usano metodi di *grading* per quantificare la qualità delle evidenze e/o la forza delle raccomandazioni; tuttavia i vari sistemi risultano scarsamente confrontabili tra loro (*Appendice 4*). Un documento solo (ICSI, 2012) fa riferimento al metodo GRADE.

Per facilitare la lettura dei livelli di *grading* delle raccomandazioni delle diverse linee guida è stato costruito un sistema comparativo di traslazione di tali livelli (*Tabella 2*), attraverso il quale le differenti scale sono state riportate - se possibile - a 4 livelli standard di Qualità delle evidenze (Alta, Media, Bassa, Molto bassa/consenso) e a 2 livelli di Forza delle raccomandazioni (Forte, Debole).

Tabella 2. Sistema comparativo di traslazione dei differenti livelli di *grading* delle varie linee guida

Linee guida	**Qualità delle evidenze**				**Forza delle raccomandazioni**	
	Alta	**Media**	**Bassa**	**Molto bassa/ consenso**	**Forte**	**Debole**
AAP 2013	1	2	3, 4	5	A	B, C, D
ADA 2014	A	B	C	E	-	-
AMD-SID 2014	I	II, III	IV, V	VI	A (a favore) E (a sfavore)	B (a favore) C (incerta) D (a sfavore)
APEG-ADS 2011	I	II	III	IV	A	B, C, D
CDA 2013	1	2	3	4	A	B, C, D
HAS 2013	1	2	3	4	A	B, C, AE
ICSI 2012	high	-	low	-	-	-
NHMRC 2009	I	II	III	IV	A	B, C, D
NICE 2009	1++, 1+	1-, 2++, 2+	2-, 3	4	-	-
NICE 2010	I	II	III	IV	A	B, C, D, GPP
OSTEBA 2012	1++, 1+	1-, 2++, 2+	2-, 3	4	A	B, C, D, GPP
SIGN 2010	1++, 1+	1-, 2++, 2+	2-, 3	4	A	B, C, D, GPP
VA/DoD 2010	good	fair	poor	-	A	B, C, D, I

Il prospetto delle popolazioni *target* considerate specificamente dalle linee guida incluse è riportato in Tabella 3.

Tabella 3. Popolazioni *target* affrontate dalle linee guida incluse

Raccomandazioni	Bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1	Adulti con diabete mellito tipo 1	Donne con diabete gestazionale/ donne diabetiche in gravidanza	Adulti con diabete mellito tipo 2
AAP 2013 *	☑			
ADA 2014	☑	☑	☑	☑
AMD-SID 2014	☑	☑	☑	☑
APEG-ADS 2011	☑	☑	☑	
CDA 2013	☑	☑	☑	☑
HAS 2013				☑
ICSI 2012				☑
NHMRC 2009				☑
NICE 2009				☑
NICE 2010	☑	☑		
OSTEBA 2012	☑	☑	☑	
SIGN 2010	☑	☑	☑	☑
VA/DoD 2010		☑	☑	☑

* Linee guida sul diabete tipo 2 in bambini e adolescenti.

Sintesi comparativa delle raccomandazioni delle linee guida

Definizioni[12]

Dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio (continuous glucose monitoring, CGM)

L'uso dei dispositivi di monitoraggio continuo del glucosio interstiziale (CGM) viene proposto in alternativa all'automonitoraggio pluri-quotidiano con glucometri a strisce reattive. In particolare i CGM consentono di ottenere misure frequenti del livello del glucosio e di ricostruire, in tal modo, il profilo della glicemia di un paziente diabetico con una risoluzione temporale di pochi minuti.

I sensori CGM misurano il glucosio nel fluido interstiziale sottocutaneo che circonda le cellule. Particolare attenzione merita l'intervallo di tempo necessario al glucosio per diffondere dal plasma ai tessuti, il quale rappresenta un ritardo temporale nella misurazione delle variazioni del livello di glucosio tra plasma e interstizio. Tale ritardo può determinare errori di stima in caso di rapide variazioni della glicemia plasmatica.

I sistemi per il monitoraggio continuo del glucosio sono costituiti da:

- un piccolo monitor (di solito un dispositivo delle dimensioni di un telefono cellulare), che legge e visualizza i valori di glucosio nel fluido interstiziale in tempo reale o retrospettivamente;
- un sensore per il glucosio, che viene impiantato nel tessuto sottocutaneo dell'addome (o esternamente al polso o all'avambraccio);
- un trasmettitore per inviare le informazioni sulle concentrazioni di glucosio dal sensore al monitor (tramite cavo o in modalità wireless).

Il dispositivo deve essere calibrato utilizzando la misurazione del glucosio nel sangue. Il sensore misura il glucosio ogni 5-10 secondi, fornisce un valore medio ogni 5 minuti e lo memorizza nel monitor. Dopo 3-7 giorni il sensore deve essere sostituito.

Esistono due tipologie di dispositivi CGM:

- CGM *offline* in cui la visualizzazione del livello di glucosio avviene in modo retrospettivo. Il sistema misura le concentrazioni di glucosio durante un determinato periodo di tempo, le informazioni vengono memorizzate in un monitor e possono essere scaricate in seguito;
- *Real time* CGM (rt-CGM) nel quale i valori del segnale CGM sono direttamente visibili e utilizzabili dal paziente.

[12] Tratte da Maltoni *et al.*, 2014.

Il limite principale dei sensori CGM è rappresentato dall'accuratezza, in quanto il deterioramento del sensore genera misure con un errore sistematico. Durante l'impiego di questo dispositivo sono richieste quindi frequenti calibrazioni che vengono eseguite correlando i valori dell'automonitoraggio con i valori forniti dal sensore nei corrispondenti istanti temporali. L'accuratezza dei valori forniti dal sensore è fortemente legata alla fase di calibrazione, che deve avvenire in un momento in cui la glicemia plasmatica non varia eccessivamente.

Le indicazioni all'utilizzo di tale dispositivo sono variabili in funzione del tipo di diabete e del tipo di popolazione *target* e sono oggetto di approfondimento del presente documento.

Dispositivi per l'infusione continua di insulina (continuous subcutaneous insulin infusion, CSII, pompe)

Le pompe per l'insulina sono dispositivi che consentono l'infusione continua di insulina nel tessuto sottocutaneo (*continuous subcutaneous insulin infusion*, CSII). La pompa ha al suo interno una cartuccia/siringa contenente insulina ad azione rapida. La siringa o cartuccia viene collegata al tessuto sottocutaneo attraverso un set di infusione costituito da un catetere e un ago-cannula solitamente applicato nell'addome. La sostituzione dell'ago-cannula viene effettuata ogni 3-7 giorni.

La pompa eroga insulina secondo due modalità: una continua (infusione basale) e una "a richiesta" (boli insulinici). Le indicazioni all'utilizzo di tale dispositivo sono variabili in funzione del tipo di diabete e del tipo di popolazione *target* e sono oggetto di approfondimento del presente documento.

Sistemi semi-integrati per la gestione del diabete (sensor-augmented insulin pump, SAP)

Il sistema semi-integrato (*open loop system*) per la gestione del diabete (SAP) accoppia due tecnologie diverse: il sistema di infusione continua di insulina per via sottocutanea (CSII) e quello per il monitoraggio continuo del glucosio (CGM). L'erogazione dell'insulina attraverso la pompa sottocutanea viene regolata dal paziente sulla base delle misurazioni effettuate dal glucometro. Tale sistema si differenzia da quello totalmente integrato *(fully closed loop/fully-integrated system*) che dovrebbe essere completamente automatico e quindi non richiedere l'intervento del paziente per la regolazione della somministrazione di insulina.

Le indicazioni all'utilizzo di tale dispositivo sono variabili in funzione del tipo di diabete e del tipo di popolazione *target* e sono oggetto di approfondimento del presente documento.

Bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1

Otto delle linee guida incluse trattano il diabete mellito in bambini e adolescenti (diabete mellito tipo 1: ADA, 2014; AMD-SID, 2014; APEG-ADS, 2011; CDA, 2013; NICE, 2010; OSTEBA, 2012; SIGN, 2010; diabete tipo 2: AAP, 2013, quest'ultima, considerando bambini e adolescenti, è stata comunque inclusa pur non trattando il diabete tipo 1).

Monitoraggio continuo del glucosio

Cinque linee guida su otto (ADA, 2014; AMD-SID, 2014; APEG-ADS, 2011; NICE, 2010; OSTEBA, 2012) riportano raccomandazioni che riguardano l'uso dei dispositivi di monitoraggio continuo del glucosio nei bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1 (*Tabella 4*).

Commento

Tre linee guida (ADA, 2014; APEG-ADS, 2011; NICE, 2010) raccomandano l'uso del monitoraggio continuo del glucosio in bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1 solo in alcune condizioni: ADA 2014 in soggetti con alta aderenza d'uso e rischio ricorrente di ipoglicemie (sindrome da ipoglicemia inavvertita, frequenti ipoglicemie); APEG-ADS 2010 solo da parte di centri specialistici in soggetti con alta aderenza d'uso e rischio ricorrente di ipoglicemie (ipoglicemia inavvertita, frequenti ipoglicemie, sospetto di ipoglicemie notturne); NICE 2010 in soggetti con rischio ricorrente di ipoglicemie (sindrome da ipoglicemia inavvertita, frequenti ipoglicemie) o iperglicemie. Il documento NICE 2010 raccomanda inoltre la fornitura di sistemi CGM con monitor con memoria perché migliorano la soddisfazione del paziente. Un altro documento (AMD-SID, 2014) esprime la raccomandazione in forma di "utilità" del dispositivo - correlata al tempo di utilizzo - per raggiungere i livelli desiderati di HbA1c e ridurre le ipoglicemie gravi. OSTEBA 2012, pur riconoscendo l'utilità del monitoraggio continuo del glucosio per migliorare o mantenere il controllo glicemico in pazienti motivati e addestrati, formula una raccomandazione negativa a un suo uso "universale".

Le linee guida con raccomandazioni positive presentano una forza delle raccomandazione di livello debole (con qualità delle evidenze - eterogenea - da molto bassa ad alta); la raccomandazione negativa di OSTEBA 2012 è forte.

Tabella 4. Raccomandazioni delle linee guida sui dispositivi di monitoraggio continuo del glucosio in bambini e adolescenti con diabete tipo 1

	ADA 2014	AMD-SID 2014	APEG-ADS 2010	NICE 2010	OSTEBA 2012
Monitoraggio continuo del glucosio (CGM)	Strumento supplementare all'automonitoraggio glicemico in chi non avverte l'ipoglicemia o chi incorre frequentemente in ipoglicemie. Può essere utile in bambini e adolescenti. Il successo correla con l'aderenza d'uso	L'associazione fra monitoraggio continuo del glucosio *real time* e infusione continua di insulina tramite pompa, con sospensione automatica dell'infusione in caso di ipoglicemia notturna (SAP) riduce l'incidenza combinata di ipoglicemia grave e moderata, ma non modifica i livelli di HbA1c	*Real time* CGM da considerare per i soggetti nei quali si attende aderenza d'uso, tuttavia non è raccomandato l'uso di routine. *Real time* CGM può essere considerato come uso in centri specialistici e in pazienti specifici come quelli con ipoglicemia inavvertita, in chi incorre frequentemente in ipoglicemie o in caso di sospette ipoglicemie notturne. Quando associati ai dispositivi di infusione continua, le evidenze ne supportano l'uso per migliorare l'HbA1c quando sono utilizzati per almeno il 70% del tempo. È essenziale che gli individui che utilizzano *real time* CGM siano addestrati al loro corretto uso e alla corretta interpretazione dei risultati. I sistemi retrospettivi CGM non sono raccomandati di routine per migliorare il controllo glicemico o ridurre le ipoglicemie severe ma possono essere considerati in bambini e adolescenti. I sistemi retrospettivi CGM possono essere considerati come uso in centri specialistici e in pazienti specifici come quelli con sospette ipoglicemie notturne.	I sistemi CGM dovrebbero essere offerti a bambini e giovani con ipoglicemia inavvertita o frequenti ipoglicemie o frequenti iperglicemie. I sistemi CGM offerti devono avere il monitor con memoria - anziché senza memoria - perché migliorano la soddisfazione del paziente	Sebbene possa essere uno strumento per migliorare o mantenere il controllo in pazienti motivati e addestrati, non è raccomandato come uso "universale"
Forza della raccomandazione	-	Debole (*B*)	Debole (*C, Practice Point*)	Debole (*B*)	Forte (*A*)
Qualità delle evidenze	Molto bassa (*E*) Bassa (*C*)	Alta (*I*)	-	-	-

Infusione continua di insulina

Sette linee guida su otto (ADA, 2014; AMD-SID, 2014; APEG-ADS, 2011; CDA, 2013; NICE, 2010; OSTEBA, 2012; SIGN, 2010) riportano raccomandazioni che riguardano l'uso dei dispositivi di infusione continua di insulina in bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1 (*Tabella 5*).

Commento

Cinque linee guida (AMD-SID, 2014; APEG-ADS, 2011; NICE, 2010; OSTEBA, 2012; SIGN, 2010) raccomandano l'uso di dispositivi di infusione continua di insulina in bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1 in caso di assenza di mantenimento dei *target* glicemici e/o in presenza di ipoglicemia severa e garanzia di contesto in grado di gestire il dispositivo. Due di questi documenti (APEG-ADS, 2011; SIGN, 2010) specificano che bambini fino ai 6 anni circa (*infants and young children*) potrebbero beneficiarne particolarmente per la necessità di dosare quantità minime di insulina. NICE 2010 e SIGN 2010 riportano anche i dettagli sulle modalità di gestione dei dispositivi da parte dei centri specializzati incaricati della distribuzione (*Tabella 6*). Un altro documento (CDA, 2013) considera questi dispositivi quali strumenti per affrontare il mancato raggiungimento dei *target* glicemici in assenza di indicazioni sulla capacità d'uso, alternativi ad altre procedure (aumento della frequenza delle iniezioni, cambiamento del tipo di insuline). ADA 2014, infine, li considera un'alternativa al pari della terapia multi-iniettiva.

Il livello di *grading* formulato dalle varie linee guida a sostegno delle raccomandazioni è eterogeneo sia in termini di forza della raccomandazione (da forte a debole) che in termini di qualità delle evidenze (da alta a molto bassa).

Tabella 5. Raccomandazioni delle linee guida sui dispositivi di infusione continua di insulina in bambini e adolescenti con diabete tipo 1

	ADA 2014	AMD-SID 2014	APEG-ADS 2011	CDA 2013	NICE 2010	OSTEBA 2012	SIGN 2010
Infusione continua di insulina (CSII)	La maggioranza delle persone con diabete tipo 1 dovrebbero essere trattate con 3-4 iniezioni al giorno (insulina basale o prima dei pasti) o con infusione continua sottocutanea di insulina (CSII)	Considerare in soggetti selezionati che, malgrado un regime *basal-bolus*, presentino scarso controllo metabolico, marcata instabilità metabolica con ipoglicemie ricorrenti o ridotto fabbisogno insulinico. La CSII può migliorare il controllo metabolico e la qualità di vita in tutte le fasce di età	Il dispositivo *nonsensor-augmented* CSII dovrebbe essere considerato nei soggetti nei quali la grandezza del beneficio atteso è clinicamente significativa in termini di riduzione dell'HbA1c, riduzione delle ipoglicemie o miglioramento della qualità di vita. I soggetti che possono beneficiare dell'uso della CSII sono: - alcuni bambini e adolescenti, inclusi quelli fino a 6 anni di età circa (*infants and young children*) - soggetti con complicanze microvascolari - soggetti con ipoglicemia inavvertita - soggetti (o i loro supervisori adulti) con alta motivazione; ad esempio, coloro che cercano di migliorare il controllo glicemico e con aspettative realistiche	Nel caso gli obiettivi glicemici non siano raggiunti, dovrebbe essere applicato un approccio intensificato (inclusi un aumento di attività educative, monitoraggio e contatti con il *team* del diabete), e le opzioni di trattamento possono includere: - aumento della frequenza delle iniezioni - cambiamento del tipo di insulina basale e/o insulina bolus - passaggio a una infusione sottocutanea continua di insulina	L'infusione sottocutanea continua di insulina (pompa insulinica) è raccomandata come opzione a condizione che: - la terapia multi-iniettiva con insulina abbia fallito* (incluso, quando appropriato, l'uso di glargine) - coloro che ricevono il trattamento siano disponibili e abbiano le competenze per un uso effettivo	Il trattamento con CSII non è una opzione universale per i pazienti con diabete mellito tipo 1, poiché questi devono avere un alto livello di addestramento di gestione del diabete e il supporto di un team di esperti. Quindi per ottenere il massimo beneficio dal trattamento, deve essere condotta una selezione del candidato appropriato, considerando il controllo metabolico, il rischio di complicanze acute e gli alti costi. L'uso delle pompe di insulina è raccomandato nei pazienti con scarso controllo glicemico, ipoglicemie	La terapia con CSII è associata a modesto miglioramento del controllo glicemico e dovrebbe essere considerata per i pazienti che non riescono a raggiungere (altrimenti *ndr*) i *target* glicemici. La terapia con CSII deve essere considerata nei pazienti con ricorrenti episodi di ipoglicemia severa. Una pompa insulinica è raccomandata nei pazienti che necessitano di dosi molto basse di insulina (come quelli fino a 6 anni di età circa - *infants and young children*), per i quali anche piccole dosi di analoghi di insulina basale possono indurre ipoglicemia

			- soggetti che manifestano comportamenti affidabili relativamente alla gestione del CSII, come quelli: con capacità di eseguire un conteggio dei carboidrati che correntemente si sottopongono a 4 o più test glicemici al giorno che hanno una affidabile supervisione adulta (bambini), e una storia di buone capacità di autogestione (adulti) capaci di gestire le procedure tecniche del CSII affidabili nel seguire il *follow up* assistenziale			disabilitanti, che hanno fallito altri trattamenti convenzionali (terapia multi-iniettiva insulinica) e che sono in grado di mantenere una buona aderenza al trattamento	
Forza della raccomandazione	-	Debole (*B*)	Debole (*C, Practice points*)	Debole (B, C, D)	(raccomandazione presa da precedente HTA del NICE)	Debole (*Consensus*) Forte (*A*)	Forte (*A*) Debole (*B*)
Qualità delle evidenze	Alta (*A*)	Alta (*1*)	-	da Media a Molto bassa (*2, 3, Consensus*)	-	-	-

* Persone per le quali la terapia multi-iniettiva non riesce a mantenere un livello di HbA1c <7,5% (o 6,5% con microalbuminuria o aspetti alterati della sindrome metabolica) senza ipoglicemia disabilitante.

Tabella 6. Raccomandazioni delle linee guida sulle modalità e contesto d'uso dei dispositivi di infusione continua di insulina

	NICE 2010	**SIGN 2010**
Modalità e contesto d'uso dei dispositivi di infusione continua di insulina	La terapia con CSII deve essere praticata solo da parte di un *team* specializzato. I soggetti che iniziano un trattamento con CSII devono essere specificamente addestrati. Deve essere presente un supporto continuativo da parte del *team* specializzato, particolarmente nel periodo iniziale. Si raccomanda che il *team* condivida un nucleo comune di suggerimenti appropriati per gli utilizzatori di CSII. Gli utilizzatori del CSII devono essere valutati riguardo alla loro gestione dell'insulina da parte del *team* in modo da considerare la prosecuzione di terapia più appropriata (passaggio alla terapia multi-iniettiva, con glargine)	La terapia con CSII deve essere praticata solo da parte di un *team* multidisciplinare specializzato e i pazienti che iniziano devono essere specificamente addestrati. I *target* di miglioramento dell'HbA1c e/o di riduzione delle ipoglicemie devono essere concordati tra pazienti e *team*. I progressi devono essere monitorati e, se appropriato, offrire strategie alternative

Sistemi semi-integrati

Due documenti (ADA, 2014; AMD-SID, 2014) su otto riportano raccomandazioni sull'uso di sistemi semi-integrati in bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1 (*Tabella 7*).

Commento

Solo due documenti su otto (ADA, 2014; AMD-SID, 2014) considerano l'uso dei sistemi semi-integrati. Entrambi ne consigliano l'uso in caso di frequenti ipoglicemie notturne o ipoglicemie inavvertite. ADA 2014 si riferisce genericamente a tutti i pazienti con diabete mellito tipo 1 senza fare esplicita menzione dell'età (infantile o adulta) dei pazienti candidati. Il *grading* è riportato solo da AMD-SID 2014 (raccomandazione debole e qualità alta delle evidenze).

Tabella 7. Raccomandazioni delle linee guida sui sistemi semi-integrati in bambini e adolescenti con diabete tipo 1

	ADA 2014*	**AMD-SID 2014**
Sistemi semi-integrati	Considerare l'uso del *sensor-augmented low glucose suspend threshold pump* (pompa insulinica accoppiata a *real time* CGM con un dispositivo che sospende l'erogazione di insulina al raggiungimento di un basso livello di glucosio *ndr*) nei pazienti con frequenti ipoglicemie notturne e/o ipoglicemie inavvertite	L'associazione fra monitoraggio continuo del glucosio *real time* e infusione continua di insulina tramite pompa, con sospensione automatica dell'infusione in caso di ipoglicemia notturna (SAP) riduce l'incidenza combinata di ipoglicemia grave e moderata, ma non modifica i livelli di HbA1c
Forza della raccomandazione	-	Debole (*B*)
Qualità delle evidenze	-	Alta (*1*)

* Non si riferisce ad un'età precisa (infantile o adulta) per i pazienti con diabete mellito tipo 1.

Adulti con diabete mellito tipo 1

Otte delle linee guida incluse (ADA, 2014; AMD-SID, 2014; APEG-ADS, 2011; CDA, 2013; NICE, 2010; OSTEBA, 2012; SIGN, 2010; VA/DoD, 2010) trattano il diabete mellito tipo 1 in adulti.

Monitoraggio continuo del glucosio

Quattro linee guida (ADA, 2014; AMD-SID, 2014; APEG-ADS, 2011; OSTEBA, 2012) su otto riportano raccomandazioni sull'uso dei dispositivi di monitoraggio continuo del glucosio negli adulti con diabete mellito tipo 1 (*Tabella 8*).

Tabella 8. Raccomandazioni delle linee guida sui dispositivi di monitoraggio continuo del glucosio in adulti con diabete mellito tipo 1

	ADA 2014	**AMD-SID 2014**	**APEG-ADS 2010**	**OSTEBA 2012**
Monitoraggio continuo del glucosio (CGM)	Strumento supplementare all'automonitoraggio glicemico in chi non avverte l'ipoglicemia o chi incorre frequentemente in ipoglicemie. Quando usato in maniera appropriata, il CGM in associazione a regime intensivo di insulina è uno strumento utile per ridurre HbA1c in adulti (età ≥25 anni) selezionati	Utile in associazione alla terapia insulinica intensiva, in pazienti di età superiore ai 25 anni, per ridurre l'HbA1c	*Real time* CGM da considerare per i soggetti nei quali si attende aderenza d'uso, tuttavia non è raccomandato l'uso di *routine*. *Real time* CGM può essere considerato come uso in centri specialistici e in pazienti specifici come quelli con ipoglicemia inavvertita, in chi incorre frequentemente in ipoglicemie o in caso di sospette ipoglicemie notturne. Quando associati ai dispositivi di infusione continua, le evidenze ne supportano l'uso per migliorare l'HbA1c quando sono utilizzati per almeno il 70% del tempo È essenziale che gli individui che utilizzano *real time* CGM siano addestrati al loro corretto uso ed alla corretta interpretazione dei risultati. I sistemi retrospettivi CGM non sono raccomandati di routine per migliorare il controllo glicemico o ridurre le ipoglicemie severe ma possono essere considerati in bambini e adolescenti. I sistemi retrospettivi CGM possono essere considerati come uso in centri specialistici e in pazienti specifici come quelli con sospette ipoglicemie notturne.	Sebbene possa essere uno strumento per migliorare o mantenere il controllo in pazienti motivati ed addestrati, non è raccomandato come uso "universale"
Forza della raccomandazione	-	Forte (*A*)	Debole (*C, Practice Point*)	Forte (*A*)
Qualità delle evidenze	Molto bassa (*E*) Alta (*A*)	Alta (*I*)	-	-

Commento

Due linee guida (ADA, 2014; APEG-ADS, 2011) raccomandano l'uso del monitoraggio continuo del glucosio negli adulti con diabete mellito tipo 1 solo in alcune condizioni, ovvero in soggetti a rischio ricorrente di ipoglicemie e in grado di farne un uso appropriato (alta aderenza d'uso), o in soggetti di età maggiore di 25 anni per ridurre l'HbA1c (ADA, 2014). AMD-SID 2014 ne riconosce l'utilità in soggetti di età maggiore di 25 anni per ridurre l'HbA1c. Un quarto documento (OSTEBA 2012), pur riconoscendone l'utilità per migliorare o mantenere il controllo glicemico in pazienti motivati e addestrati, formula una raccomandazione negativa a un suo uso "universale".

Le linee guida con raccomandazioni positive presentano una forza delle raccomandazione di livello da debole a forte (con qualità delle evidenze - eterogenea - da molto bassa ad alta), mentre la raccomandazione negativa di OSTEBA 2012 è forte.

Infusione continua di insulina

Tutte le linee guida (ADA, 2014; AMD-SID, 2014; APEG-ADS, 2011; CDA, 2013; NICE, 2010; OSTEBA, 2012; SIGN, 2010; VA/DoD, 2010) riportano raccomandazioni sull'uso dei dispositivi di infusione continua di insulina negli adulti con diabete mellito tipo 1 (*Tabella 9*).

Commento

Sei linee guida (AMD-SID, 2014; APEG-ADS, 2011; NICE, 2010; OSTEBA, 2012; SIGN, 2010; VA/DoD, 2010) raccomandano l'uso di dispositivi di infusione continua di insulina negli adulti con diabete mellito tipo 1 solo in alcune condizioni. Tutti concordano (a parte qualche lieve differenza) nel consigliarne l'uso in assenza di mantenimento dei *target* glicemici e/o in presenza di ipoglicemia severa e garanzia di contesto in grado di gestire il dispositivo. In particolare le linee guida APEG-ADS 2011, NICE 2010, OSTEBA 2012 e VA/DoD 2010 pongono molta enfasi riguardo alla selezione di pazienti con capacità adeguate alla gestione dei dispositivi. Un settimo documento (CDA 2013) considera questi dispositivi come strumenti per affrontare il mancato raggiungimento dei *target* glicemici in assenza di indicazioni di capacità d'uso, alternativi ad altre procedure (aumento della frequenza delle iniezioni, cambiamento del tipo di insuline). ADA 2014 infine, li considera un'alternativa al pari della terapia multi-iniettiva.

Il livello di *grading* formulato dalle varie linee guida a sostegno delle raccomandazioni è eterogeneo in termini di forza della raccomandazione (da forte a debole).

Tabella 9. Raccomandazioni delle linee guida sui dispositivi di infusione continua di insulina in adulti con diabete mellito tipo 1

	ADA 2014	AMD-SID 2014	APEG-ADS 2011	CDA 2013	NICE 2010	OSTEBA 2012	SIGN 2010	VA/DoD 2010
Infusione continua di insulina (CSII)	La maggioranza delle persone con diabete tipo 1 dovrebbero essere trattate con tre-quattro iniezioni al giorno (insulina basale o prima dei pasti) o con infusione continua sottocutanea di insulina (CSII)	Considerare l'uso (da parte di un *team* esperto): in soggetti selezionati che, malgrado un regime *basal-bolus* ottimale, presentino scarso controllo glicemico e/o ipoglicemie ricorrenti	Il dispositivo *nonsensor-augmented* CSII dovrebbe essere considerato nei soggetti nei quali la grandezza del beneficio atteso è clinicamente significativa in termini di riduzione dell'HbA1c, riduzione delle ipoglicemie o miglioramento della qualità di vita. I soggetti che possono beneficiare dell'uso della CSII sono: (…) - soggetti con complicanze microvascolari - soggetti con ipoglicemia inavvertita - soggetti (o i loro supervisori adulti) con alta motivazione; ad esempio, coloro che cercano di migliorare il controllo glicemico e con aspettative realistiche	Per raggiungere i *target* glicemici, dovrebbero essere usati regimi di insulina *basal-bolus* o CSII come parte di un regime intensivo di gestione del diabete	L'infusione sottocutanea continua di insulina (pompa insulinica) è raccomandata come opzione a condizione che: - la terapia multi-iniettiva con insulina abbia fallito * (incluso, quando appropriato, l'uso di glargine) - coloro che ricevono il trattamento siano disponibili e abbiano le competenze per un uso effettivo	Il trattamento con CSII non è una opzione universale per i pazienti con diabete mellito tipo 1, poiché questi devono avere un alto livello di addestramento di gestione del diabete e il supporto di un *team* di esperti. Per ottenere il massimo beneficio dal trattamento, deve quindi essere condotta una selezione del candidato appropriato, considerando il controllo metabolico, il rischio di complicanze acute	La terapia con CSII è associata a modesto miglioramento del controllo glicemico e dovrebbe essere considerata per i pazienti che non riescono a raggiungere (altrimenti *ndr*) i *target* glicemici. La terapia con CSII deve essere considerata nei pazienti con ricorrenti episodi di ipoglicemia severa	CSII considerato in pazienti con: a. scarso controllo glicemico (incluse ampie variazioni di glucosio con iperglicemie e gravi ipoglicemie, e coloro che non raggiungono gli obiettivi di HbA1c) nonostante l'ottimizzazione del regime multi-iniettivo di insulina in associazione alla modificazione degli stili di vita b. marcato "fenomeno dell'alba" (iperglicemia antimeridiana a digiuno) non controllata usando insulina NPH al momento di coricarsi, o glargine o detemir c. ricorrenti ipoglicemie notturne nonostante l'ottimizzazione del regime usando glargine o detemir

			- soggetti che manifestano comportamenti affidabili relativamente alla gestione del CSII, come quelli: ▪ con capacità di eseguire un conteggio dei carboidrati ▪ che correntemente si sottopongono a 4 o più test glicemici al giorno ▪ che hanno (…) una storia di buone capacità di autogestione (adulti) ▪ capaci di gestire le procedure tecniche del CSII ▪ sono affidabili a seguire il *follow up* assistenziale			e gli alti costi. L'uso delle pompe di insulina è raccomandato nei pazienti con scarso controllo glicemico, ipoglicemie disabilitanti, che hanno fallito altri trattamenti convenzionali (terapia multi-iniettiva insulinica) e che sono in grado di mantenere una buona aderenza al trattamento		d. circostanze di lavoro o attività fisica particolari (es. turnisti), nei quali il regime multi-iniettivo non è in grado di mantenere il controllo glicemico. I pazienti che usano il CSII dovrebbero avere: a. dimostrata volontà e capacità di partecipare attivamente nell'autogestione del diabete, compreso un frequente automonitoraggio della glicemia, e avere frequenti contatti con il *team* diabete b. completare un esaustivo programma educativo sul diabete
Forza della raccomandazione	-	Debole (*B*)	Debole (*C, Practice points*)	Forte (*A*)	(raccomandazione presa da precedente HTA del NICE)	Debole (*consensus*) Forte (*A*)	Forte (*A*)	Forte (*A*) la prima, Debole (*B, 1*) le altre
Qualità delle evidenze	Alta (*A*)	Media (*II*)	-	Alta (*1A*)		-	-	

* Quando la terapia multi-iniettiva non riesce a mantenere un livello di HbA1c <7,5% (o 6,5% con microalbuminuria o aspetti alterati della sindrome metabolica) senza ipoglicemia disabilitante.

Sistemi semi-integrati

Un documento (ADA, 2014) su otto riporta raccomandazioni sull'uso di sistemi semi-integrati negli adulti con diabete mellito tipo 1 (*Tabella 10*).

Tabella 10. Raccomandazioni delle linee guida sui sistemi semi-integrati in adulti con diabete tipo 1

	ADA 2014 *
Sistemi semi-integrati	Considerare l'uso del *sensor-augmented low glucose suspend threshold pump* (pompa insulinica accoppiata a *real time* CGM con un dispositivo che sospende l'erogazione di insulina al raggiungimento di un basso livello di glucosio *ndr*) nei pazienti con frequenti ipoglicemie notturne e/o ipoglicemie inavvertite
Forza della raccomandazione	-
Qualità delle evidenze	-

* Non si riferisce a una età precisa (infantile o adulta) per i pazienti con diabete mellito tipo 1.

Commento

Solo un documento su otto (ADA, 2014) considera l'uso dei sistemi semi-integrati. È consigliato in caso di frequenti ipoglicemie notturne o ipoglicemie inavvertite senza altri dettagli. La raccomandazione non ha *grading*.

Donne con diabete gestazionale e donne diabetiche in gravidanza

Sette delle linee guida incluse (ADA, 2014; AMD-SID, 2014; APEG-ADS, 2011; CDA, 2013; OSTEBA, 2012; SIGN, 2010; VA/DoD, 2010) considerano le donne con diabete gestazionale o donne con diabete mellito tipo 1 o tipo 2 in gravidanza.

Monitoraggio continuo del glucosio

Due documenti (AMD-SID, 2014; SIGN, 2010) su sette riportano raccomandazioni sull'uso dei dispositivi di monitoraggio continuo del glucosio in donne diabetiche in gravidanza (*Tabella 11*).

Tabella 11. Raccomandazioni delle linee guida sull'uso dei dispositivi di monitoraggio continuo del glucosio in donne con diabete gestazionale o donne diabetiche in gravidanza

	AMD-SID 2014	**SIGN 2010**
Monitoraggio continuo del glucosio in donne con diabete gestazionale	Nessuna raccomandazione	Nessuna raccomandazione
Forza della raccomandazione	-	-
Qualità delle evidenze	-	-
Monitoraggio continuo del glucosio in donne diabetiche in gravidanza	Utile in gravidanza, in aggiunta all'autocontrollo su sangue capillare, in donne selezionate con diabete tipo 1, soprattutto in presenza di episodi di ipoglicemia non avvertita	Considerato in donne con diabete tipo 1 o tipo 2 in gravidanza
Forza della raccomandazione	Debole (*B*)	Debole (*B*)
Qualità delle evidenze	Molto bassa (*VI*)	-

Commento

AMD-SID 2014 definisce come utile il monitoraggio continuo del glucosio - in associazione all'autocontrollo su sangue capillare - in donne con diabete mellito tipo 1 ed episodi di ipoglicemia non avvertita. SIGN 2010 riporta una generica raccomandazione sull'uso del monitoraggio continuo del glucosio in donne diabetiche (tipo 1 o tipo 2) in gravidanza, senza specificarne i criteri per l'indicazione. Entrambe le raccomandazioni hanno una forza debole.

Nessuna linea guida riporta indicazioni riguardanti donne con diabete gestazionale.

Infusione continua di insulina

Tre linee guida (AMD-SID, 2014, APEG-ADS, 2011, OSTEBA, 2012) su sette riportano raccomandazioni sull'uso dei dispositivi di infusione continua di insulina in donne diabetiche in gravidanza (*Tabella 12*).

Tabella 12. Raccomandazioni delle linee guida sui dispositivi di infusione continua di insulina in donne con diabete gestazionale o donne diabetiche in gravidanza

	AMD-SID 2014	**APEG-ADS 2011**	**OSTEBA 2012**
Infusione continua di insulina (CSII) in donne con diabete gestazionale	Nessuna raccomandazione	Nessuna raccomandazione	Nessuna raccomandazione
Forza della raccomandazione	-	-	-
Qualità delle evidenze	-	-	-
Infusione continua di insulina (CSII) in donne diabetiche in gravidanza	Donne con diabete pre-gestazionale tipo 1: trattate con plurime somministrazioni di insulina sc, con schemi *basal-bolus*, o con l'utilizzo del microinfusori.	Il dispositivo *nonsensor-augmented* CSII dovrebbe essere considerato nei soggetti nei quali la grandezza del beneficio atteso è clinicamente significativa in termini di riduzione dell'HbA1c, riduzione delle ipoglicemie o miglioramento della qualità di vita. I soggetti che possono beneficiare dell'uso della CSII sono: (…) - (…) donne in gravidanza (idealmente prima del concepimento) (…)	Il livello di HbA1c non è l'unico criterio da considerare per raccomandare l'uso di CSII in gravidanza. Questa opzione dovrebbe essere considerata quando il livello di 7% di HbA1c non è raggiunto dopo avere ottimizzato altri aspetti del trattamento, avere integrato i dati del controllo metabolico, avere accertato la difficoltà di affrontare le ipoglicemie, avere considerato la qualità di vita dei pazienti e la disponibilità di risorse nel luogo di lavoro
Forza della raccomandazione	Forte (A)	Debole (*Practice Point*)	Debole (*consensus*)
Qualità delle evidenze	Alta (I)	-	Molto bassa (*consensus*)

Commento

APEG-ADS 2011 raccomanda l'infusione continua di insulina in donne diabetiche in gravidanza ai fini di un migliore controllo glicemico (in termini di HbA1c), di una riduzione delle ipoglicemie, di un miglioramento della qualità di vita. OSTEBA 2012 ne raccomanda l'uso quando non siano raggiunti i *target* glicemici dopo terapia ottimale standard in pazienti che presentino difficoltà nella gestione del diabete sul posto di lavoro o che desiderino migliorare la qualità di vita. Tali raccomandazioni hanno come grado di forza solo il consenso del panel (qualità delle evidenze molto basso).

AMD-SID 2014 raccomanda genericamente l'infusione continua di insulina in donne diabetiche in gravidanza al pari degli schemi classici (*basal-bolus*, multi-iniettiva), in assenza di chiari requisiti per la scelta. Tale raccomandazione ha un grado forte.

Nessuna linea guida considera le donne con diabete gestazionale.

Sistemi semi-integrati

Nessuna linea guida considera l'uso di sistemi semi-integrati in donne con diabete gestazionale o in donne diabetiche in gravidanza.

Adulti con diabete mellito tipo 2

Nove delle linee guida incluse (ADA, 2014; AMD-SID, 2014; CDA, 2013; HAS, 2013; ICSI, 2012; NHMRC, 2009; NICE, 2009; SIGN, 2010; VA/DoD, 2010) considerano adulti con diabete mellito tipo 2.

Monitoraggio continuo del glucosio

Nessuna linea guida considera l'uso del monitoraggio continuo del glucosio negli adulti con diabete mellito tipo 2.

Infusione continua di insulina

Due linee guida (ICSI, 2012; VA/DoD, 2010) su nove riportano raccomandazioni sull'uso dei dispositivi di infusione continua di insulina negli adulti con diabete mellito tipo 2 (*Tabella 13*).

Tabella 13. Raccomandazioni delle linee guida sull'indicazione alla terapia insulinica iniettiva in adulti con diabete mellito tipo 2

	ICSI 2012	**VA/DoD 2010**
Infusione continua di insulina	La pompa insulinica può essere utile in pazienti interessati a un controllo intensificato della glicemia e a una maggiore flessibilità (terapeutica, *ndr*), o nel caso di programmazione di gravidanza. I candidati devono essere valutati da endocrinologi o specialisti del diabete per assicurarsi della consapevolezza del paziente riguardo a tutti gli aspetti dell'autogestione, compresa la terapia nutrizionale, la responsabilità e l'impegno preso	L'uso dell'infusione continua di insulina rispetto il regime multi-iniettivo non è raccomandato nella maggioranza dei pazienti con diabete mellito tipo 2
Forza della raccomandazione	-	Debole (*D*)
Qualità delle evidenze	-	

Commento

ICSI 2012 consiglia l'uso dell'infusione continua di insulina in pazienti con necessità di controllo intensificato della glicemia e desiderio di flessibilità terapeutica o in caso di programmazione di gravidanza (raccomandazione senza *grading*). VA/DoD 2010 raccomanda di non considerare l'uso dell'infusione continua di insulina per - la maggioranza dei - pazienti con diabete mellito tipo 2 in terapia multi-iniettiva (raccomandazione debole).

Sistemi semi-integrati

Nessuna linea guida considera l'uso di sistemi semi-integrati negli adulti con diabete mellito tipo 2.

Discussione

Il presente documento è una sintesi comparativa delle raccomandazioni delle linee guida internazionali relative ai dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio, l'infusione continua di insulina, i sistemi semi-integrati, declinata per quattro popolazioni di pazienti: bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1, adulti con diabete mellito tipo 1, donne con diabete gestazionale e donne diabetiche in gravidanza, adulti con diabete mellito tipo 2.

Alla base della sintesi sono 13 linee guida internazionali di buona qualità metodologica. La ricerca e la selezione dei documenti è stata condotta con criteri espliciti, comprendenti anche il soddisfacimento di un livello minimo di qualità secondo lo strumento AGREE II (AGREE Next Step Consortium, 2011).

Gli argomenti coperti con maggiore completezza da raccomandazioni sono il monitoraggio continuo del glucosio e l'infusione continua di insulina nei pazienti con diabete mellito tipo 1 (bambini, adolescenti e adulti), mentre i sistemi semi-integrati in generale e le popolazioni di donne con diabete gestazionale / donne diabetiche in gravidanza e adulti con diabete mellito tipo 2 sono considerati da poche o nessuna delle linee guida (*Tabella 14*).

Tabella 14. Prospetto delle linee guida incluse e copertura degli argomenti da parte di raccomandazioni

	Bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1	**Adulti con diabete mellito tipo 1**	**Donne con diabete gestazionale / donne diabetiche in gravidanza**	**Adulti con diabete mellito tipo 2**
Linee guida incluse	**8** AAP 2013 ADA 2014 AMD-SID 2014 APEG-ADS 2011 CDA 2013 NICE 2010 OSTEBA 2012 SIGN 2010	**8** ADA 2014 AMD-SID 2014 APEG-ADS 2011 CDA 2013 NICE 2010 OSTEBA 2012 SIGN 2010 VA/DoD 2010	**7** ADA 2014 AMD-SID 2014 APEG-ADS 2011 CDA 2013 OSTEBA 2012 SIGN 2010 VA/DoD 2010	**9** ADA 2014 AMD-SID 2014 CDA 2013 HAS 2013 ICSI 2012 NHMRC 2009 NICE 2009 SIGN 2010 VA/DoD 2010
Monitoraggio continuo del glucosio	Raccomandazioni espresse da **5 linee guida**: ADA 2014 AMD-SID 2014 APEG-ADS 2011 NICE 2010 OSTEBA 2012	Raccomandazione espressa da **4 linee guida**: ADA 2014 AMD-SID 2014 APEG-ADS 2011 OSTEBA 2012	Raccomandazione espressa da **2 linee guida**: AMD-SID 2014 SIGN 2010	**Nessuna linea guida** ha espresso raccomandazioni
Infusione continua di insulina	Raccomandazioni espresse da **7 linee guida**: ADA 2014 AMD-SID 2014 APEG-ADS 2011 CDA 2013 NICE 2010 OSTEBA 2012 SIGN 2010	Raccomandazione espressa da **8 linee guida**: ADA 2014 AMD-SID 2014 APEG-ADS 2011 CDA 2013 NICE 2010 OSTEBA 2012 SIGN 2010 VA/DoD 2010	Raccomandazione espressa da **3 linee guida**: AMD-SID 2014 APEG-ADS 2011 OSTEBA 2012	Raccomandazione espressa da **2 linee guida**: ICSI 2012 VA/DoD 2010
Sistemi semi-integrati	Raccomandazioni espresse da **2 linee guida**: ADA 2014 AMD-SID 2014	Raccomandazioni espresse da **1 linea guida**: ADA 2014	**Nessuna linea guida** ha espresso raccomandazioni	**Nessuna linea guida** ha espresso raccomandazioni

In Tabella 15 è riportata la sinossi di confronto delle raccomandazioni sui dispositivi in oggetto nelle varie popolazioni *target*.

Il monitoraggio continuo del glucosio è considerato da circa la metà delle linee guida incluse e riguardanti il diabete mellito tipo 1. Tale dispositivo è sostanzialmente raccomandato in bambini, adolescenti e adulti con rischio di ipoglicemie caratterizzate da alta frequenza, orario notturno, difficoltà al pre-avvertimento. Dalle linee guida non emergono altre specifiche per definire con maggiore dettaglio la popolazione *target*. Due linee guida prendono in considerazione le donne diabetiche in gravidanza e solo una di

esse definisce con qualche dettaglio le indicazioni per l'uso, ovvero presenza di diabete mellito tipo 1 ed episodi di ipoglicemia non avvertita. Relativamente alle donne con diabete gestazionale e adulti con diabete mellito tipo 2 Il monitoraggio continuo del glucosio non viene considerato da nessuna linea guida.

L'infusione continua di insulina è presa in considerazione da quasi tutte le linee guida riguardanti bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1 e da tutte quelle riguardanti adulti con diabete mellito tipo 1. In entrambe le popolazioni (bambini/adolescenti e adulti) la maggioranza delle linee guida raccomanda l'uso del dispositivo nel caso in cui non si riescano a mantenere i *target* glicemici o in presenza di ipoglicemie severe, subordinate alla garanzia di un contesto (paziente o genitori del paziente) in grado di gestirlo. Da alcune linee guida emergono dettagli relativi a una sua potenziale utilità qualora ci sia la necessità di dosare quantità minime di insulina (ad esempio nella fascia di età fino a 6 anni). Poche linee guida ne raccomandano genericamente l'uso equiparandola alla terapia insulinica standard.

Sono poche invece le raccomandazioni relative alle altre popolazioni *target*. Una linea guida consiglia l'uso dell'infusione continua di insulina nelle donne diabetiche in gravidanza in caso in cui non si riescano a mantenere i *target* glicemici (HbA1c >7%) e in associazione a condizioni di contesto che rendano difficile la terapia insulinica standard; altre due ne raccomandano genericamente l'uso - una di esse equiparandola alla terapia insulinica standard. L'uso nelle donne con diabete gestazionale non viene mai considerato. Negli adulti con diabete mellito tipo 2 il dispositivo viene citato da due documenti: uno per pronunciare una raccomandazione negativa, l'altro per consigliarne l'uso nei pazienti in terapia insulinica con necessità personali di flessibilità terapeutica.

I sistemi semi-integrati vengono presi in considerazione solo nel diabete mellito tipo 1 - due linee guida per bambini/adolescenti, una linea guida per adulti - e sono consigliati in caso di frequenti ipoglicemie notturne o ipoglicemie inavvertite. In nessun'altra linea guida e per nessun'altra popolazione *target* viene menzionato l'uso di tale dispositivo.

Tabella 15. Sinossi delle raccomandazioni contenute nelle linee guida selezionate, suddivise per popolazione *target* e intervento, con dettaglio sull'accordo o disaccordo tra linee guida

Raccomandazioni	Bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1	Adulti con diabete mellito tipo 1	Donne con diabete gestazionale / donne diabetiche in gravidanza	Adulti con diabete mellito tipo 2
Monitoraggio continuo del glucosio (CGM)	5 linee guida su 8	4 linee guida su 8	2 linea guida su 7	Nessuna linea guida su 9
	4 linee guida raccomandano un uso condizionato del CGM. Le indicazioni principali sono la garanzia di un'alta aderenza d'uso e il rischio ricorrente di ipoglicemie Lievi differenze sul dettaglio di altre indicazioni (iperglicemie, gestione da parte di centri specialistici) Una quinta linea guida non ne raccomanda l'uso pur riportando le stesse potenziali indicazioni	3 linee guida su 4 raccomandano un uso condizionato del CGM. Le indicazioni principali sono la garanzia di un'alta aderenza d'uso e il rischio ricorrente di ipoglicemie. Una quarta linea guida non ne raccomanda l'uso pur riportando le stesse potenziali indicazioni	Nessuna raccomandazione su donne con diabete gestazionale Nelle donne diabetiche in gravidanza, 1 linea guida con raccomandazione generica, in assenza di caratteristiche dettagliate per l'indicazione, 1 linea guida con raccomandazione per donne con diabete mellito tipo 1 ed episodi di ipoglicemia non avvertita	-
	Forza della raccomandazione da debole (positiva) a forte (negativa) Qualità delle evidenze da alta a molto bassa	Forza della raccomandazione da debole (positiva) a forte (positiva o negativa) Qualità delle evidenze da alta a molto bassa	Forza della raccomandazione debole Qualità delle evidenze molto bassa	-

(continua)

Raccomandazioni	Bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1	Adulti con diabete mellito tipo 1	Donne con diabete gestazionale / donne diabetiche in gravidanza	Adulti con diabete mellito tipo 2
Infusione continua di insulina (CSII)	7 linee guida su 8	8 linee guida su 8	3 linee guida su 7	2 linee guida su 9
	5 linee guida raccomandano l'uso di CSII in assenza di mantenimento dei *target* glicemici e/o presenza di ipoglicemia severa e garanzia di contesto in grado di gestire il dispositivo. La fascia di età fino a 6 anni (*infants and young children*), per la necessità di dosare quantità minime di insulina, potrebbe particolarmente beneficiarne Altre 2 linee guida invece considerano la CSII come alternativa alla terapia insulinica standard	6 linee guida raccomandano l'uso di CSII in *assenza* di mantenimento dei *target* glicemici e/o presenza di ipoglicemia severa e garanzia di contesto in grado di gestire il dispositivo Altre 2 linee guida invece considerano la CSII come alternativa alla terapia insulinica standard	Nessuna raccomandazione su donne con diabete gestazionale 1 linea guida raccomanda genericamente la potenzialità d'uso del CSII 1 linea guida raccomanda l'uso di CSII in caso di assenza di mantenimento dei *target* glicemici (HbA1c>7%) e in presenza di condizioni di contesto che rendano difficile l'uso di terapia insulinica standard 1 linea guida ne equipara l'indicazione agli schemi standard (*basal-bolus*, multi-iniettiva) in donne con diabete mellito tipo 1	1 linea guida considera l'utilità in pazienti in terapia insulinica con necessità personali di flessibilità terapeutica e garanzia di uso consapevole 1 linea guida non ne raccomanda l'uso
	Forza della raccomandazione da debole a forte Qualità delle evidenze da alta a molto bassa	Forza della raccomandazione da debole a forte Qualità delle evidenze da alta a media	Forza della raccomandazione da debole a forte Qualità delle evidenze da alta a molto bassa	Forza della raccomandazione debole (espressa da 1 sola linea guida)

(continua)

Raccomandazioni	Bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1	Adulti con diabete mellito tipo 1	Donne con diabete gestazionale / donne diabetiche in gravidanza	Adulti con diabete mellito tipo 2
Sistemi semi-integrati	2 linea guida su 8	1 linee guida su 8	Nessuna linea guida su 7	Nessuna linea guida su 9
	Consigliato l'uso in caso di frequenti ipoglicemie notturne o ipoglicemie inavvertite	Consigliato l'uso in caso di frequenti ipoglicemie notturne o ipoglicemie inavvertite	-	-
	Forza della raccomandazione debole (espressa da 1 sola linea guida) Qualità delle evidenze alta (espressa da 1 sola linea guida)	Forza della raccomandazione non espressa Qualità delle evidenze non espressa	-	-

Legenda

accordo sostanziale lieve disaccordo disaccordo sostanziale

Le linee guida incluse usano metodi differenti di *grading* - per quantificare la forza delle raccomandazioni e/o la qualità delle evidenze - difficilmente confrontabili tra loro. Per tale motivo il *grading* di ogni singola raccomandazione è stato estratto e comparato attraverso una scala comune di traslazione dei punteggi (vedi *Capitolo Risultati*). Dalla lettura comparativa risulta, per lo stesso scenario, una valutazione eterogenea della qualità delle evidenze e, conseguentemente, livelli di forza delle raccomandazione differenti. Ciò denota probabilmente sia un basso livello della qualità delle evidenze sia differenti modalità di lavoro dei panel coinvolti nella stesura delle linee guida.

Le evidenze relative ai tre dispositivi, alla base delle raccomandazioni delle più recenti linee guida (ADA, 2014; AMD-SID, 2014), sono tratte da una recente revisione sistematica di 33 *trial* controllati randomizzati (Yeh *et al.*, 2012; per una sintesi vedi Maltoni *et al.*, 2014), i quali sono caratterizzati dalla raccolta di soli esiti clinici a breve termine (controllo glicemico, episodi ipoglicemici, parametri corporei, qualità di vita).

Dall'aggiornamento della letteratura al febbraio 2014 (Maltoni *et al.*, 2014) sono risultati quattro ulteriori studi pubblicati successivamente - tutti sul monitoraggio continuo del glucosio - utili all'aggiornamento della revisione sistematica. I dati relativi al monitoraggio continuo del glucosio (aggiornamento della metanalisi di Yeh *et al.*, 2012 da parte di Maltoni *et al.*, 2014 che ha incluso nella metanalisi 2 ulteriori studi) mostrano una differenza statisticamente - ma non clinicamente - significativa in termini di HbA1c e tempo in iperglicemia a favore del dispositivo rispetto all'automonitoraggio della glicemia, nei pazienti con diabete mellito tipo 1 (bambini/adolescenti e adulti). Altri due studi (vedi Maltoni *et al.*, 2014) considerano l'uso del dispositivo anche in pazienti con diabete mellito tipo 2 o donne diabetiche in gravidanza, senza mostrare dati di efficacia statisticamente significativi. I dati relativi all'infusione continua di insulina (Yeh *et al.*, 2012, senza pubblicazione successiva di studi randomizzati) mostrano un miglioramento dei livelli di HbA1c - statisticamente ma non clinicamente significativo - e della qualità di vita rispetto alla terapia standard nei pazienti adulti con diabete mellito tipo 1. Non si osservano differenze nel diabete mellito tipo 1 in età pediatrica e nel diabete mellito tipo 2. I dati relativi ai sistemi semi-integrati (Yeh *et al.*, 2012, senza pubblicazione successiva di studi randomizzati) mostrano un'efficacia a breve termine - statisticamente e clinicamente significativa - del dispositivo per quanto riguarda HbA1c e qualità di vita rispetto alla terapia standard nei pazienti con diabete mellito tipo 1 (bambini/adolescenti e adulti). Non ci sono studi riguardanti il diabete mellito tipo 2.

Dall'analisi degli studi in corso si osserva una scarsa considerazione per i dispositivi di infusione continua di insulina e un interesse per i sistemi integrati *closed-loop* e per i dispositivi di monitoraggio in continuo del glucosio in pazienti con diabete mellito tipo 2. Pertanto i risultati potranno modificarsi solamente per questi ultimi due dispositivi (Maltoni *et al.*, 2014).

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

- AAP 2013. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, Shiffman RN, Springer SC, Thaker VV, Anderson M, Spann SJ, Flinn SK. Management of newly diagnosed type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in children and adolescents. *Pediatrics* 2013, 131 (2): 364-382.
- ADA 2014. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2014. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl 1).
- AGREE Next Step Consortium. AGREE II. *Checklist per valutare la qualità delle linee guida*. Fondazione GIMBE: Bologna, 2011.
Disponibile su http://www.gimbe.org/pagine/569/it/agree-ii
(ultimo accesso dicembre 2014)
- AMD-SID 2014. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*. 2014.
- APEG-ADS 2011. Craig ME, Twigg SM, Donaghue KC, Cheung NW, Cameron FJ, Conn J *et al*. *National evidence-based clinical care guidelines for type 1 diabetes in children, adolescents and adults*. 2011.
- CDA 2013. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013; 37 (Suppl 1): S1-S212.
- Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet* 2000; 355: 103-106.
- HAS 2013. Haute Autorité de Santé. *Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2*. 2013..
- ICSI 2012. Institute for Clinical Systems Improvement. *Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Adults*. 2012.
- Maltoni S, Negro A, Trimaglio F, Vignatelli L, Ballini L. Dispositivi medici innovativi nella gestione del diabete. *Short Report* n. 7 - Agenzia sanitaria e sociale regionale - Regione Emilia-Romagna. Bologna, 2014.
Disponibile su
http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/short-report/SR7_diabete_it
(ultimo accesso dicembre 2014)
- NHMRC 2009. Colagiuri S, Dickinson S, Girgis S, Colagiuri R. *National Evidenced Based Guideline for Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes*. Diabetes Australia and the NHMRC, 2009.
- NICE 2009. National Institute for Health and Care Excellence. *Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care* (update). 2009.

• NICE 2010. National Institute for Health and Care Excellence. *Clinical Guideline 15 Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults*. 2010.

• OSTEBA 2012. *Clinical Practice Guideline for Diabetes Mellitus Type 1*. 2012.

• SIGN 2010. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Management of diabetes*. 2010.

• SNLG-ISS. Sistema nazionale linee guida - Istituto superiore di sanità (SNLG-ISS). Banca dati comparativa.
Disponibile su http://www.snlg-iss.it/banca_dati_comparativa
(ultimo accesso dicembre 2014)

• VA/DoD 2010. *Clinical Practice Guideline for the Management of Diabetes Mellitus*. 2010.

• Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, Wilson LM, Haberl EB, Brick J, Bass EB, Golden SH. Comparative Effectiveness and Safety of Methods of Insulin Delivery and Glucose Monitoring for Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 336-347.

Appendici

Appendice 1

Ricerca sistematica delle linee guida sull'uso dei dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio (CGM), l'infusione continua della terapia insulinica (CSII), e sistemi semi-integrati (SAP) nel diabete mellito tipo 1 e tipo 2

Questa parte del documento riporta la metodologia e i risultati della ricerca sistematica di linee guida sull'uso dei dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio, l'infusione continua della terapia insulinica e sistemi semi-integrati nel diabete mellito tipo 1 e tipo 2.

Metodo della ricerca sistematica e selezione delle linee guida

La metodologia applicata per la ricerca e selezione delle linee guida è quella proposta dalla Banca dati comparativa del Sistema nazionale linee guida (SNLG-ISS).

Criteri di inclusione dei documenti

Sono state considerate elegibili per l'inclusione tutte le linee guida che hanno soddisfatto i seguenti criteri:

tipo di popolazione:

pazienti di tutte le età con diabete mellito tipo 1 o tipo 2, donne con diabete gestazionale o pazienti diabetiche in gravidanza

tipo di documento:

qualsiasi documento contenente raccomandazioni chiaramente esplicitate e riconoscibili nel testo

livello di qualità metodologica delle linee guida:

per garantire una buona qualità dei documenti sono state escluse, in primo luogo, le linee guida che non presentano almeno due elementi di qualità fra multidisciplinarietà del panel,[13] ricerca sistematica delle prove[14] e *grading*[15] (Grilli *et al.*, 2000).

[13] Multidisciplinarietà del panel responsabile della stesura della linea guida: quando il panel risulta composto da diverse figure coinvolte nella gestione del diabete (medici specialisti, medici di medicina generale, infermieri, tecnici, amministratori, rappresentanti dei cittadini, ecc.).

Successivamente, sulla base dello strumento AGREE II (AGREE Next Step Consortium, 2011), dalle linee guida rimanenti sono state escluse quelle con punteggio inferiore al 50% in una delle due Aree di qualità metodologica: "Coinvolgimento dei soggetti portatori di interesse"[16] e "Rigore metodologico".[17]

Strategia di ricerca

La ricerca bibliografica è stata condotta nel gennaio 2014 elaborando una strategia di ricerca volta al reperimento di linee guida pubblicate dal 2009 al 2014, specifica per le principali banche dati biomediche e di linee guida. Inoltre, poiché le linee guida spesso vengono pubblicate al di fuori del circuito delle riviste biomediche, è stata condotta una ricerca nei siti di agenzie sanitarie nazionali e governative e delle principali società scientifiche (italiane ed estere) coinvolte nella gestione delle persone con diabete mellito.

Fonti consultate

- banche dati di linee guida: NGC - National Guidelines Clearinghouse, GIN - Guidelines International Network, CMA Infobase
- banche dati bibliografiche: MEDLINE
- siti di Agenzie governative: Australian Government - National Health and Medical Research Council; NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence; NZGG - New Zealand Guidelines Group; SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network; GAG - Guidelines Advisory Committee; TOP - Toward Optimized Practice; Guidelines and Protocols Advisory Committee; SNLG - Sistema nazionale linee guida; AgeNaS - Agenzia nazionale per i servizi sanitari; HAS - Haute Autorité de Santé; WHO - World Health Organization)
- siti di Società scientifiche specialistiche (International Diabetes Federation, AACE - American Association of Clinical Endocrinologists, ADA - American Diabetes Association, EASD - European Association for the Study of Diabetes, AMD - Associazione Medici Diabetologi, SID - Società Italiana di Diabetologia, SIMG - Società Italiana di Medicina Generale)

Qualora non fosse chiara la multidisciplinarietà, il criterio non è stato considerato come soddisfatto.

[14] Ricerca sistematica delle prove da cui sono ricavate le raccomandazioni: quando sono specificate le fonti bibliografiche consultate (almeno due) e la data di aggiornamento della ricerca.

[15] *Grading*: quando è presente un sistema formale (lettere, numeri, ecc.) di espressione della qualità delle prove e/o della forza della raccomandazione.

[16] Coinvolgimento dei soggetti portatori di interesse: verifica l'entità del coinvolgimento di tutti gli *stakeholder*, oltre che il punto di vista dei potenziali utenti della linea guida.

[17] Rigore metodologico: analizza metodi e strumenti utilizzati per la ricerca bibliografica, la valutazione critica e la selezione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni cliniche, l'aggiornamento delle linee guida.

Le strategie di ricerca sono state disegnate specificamente per ognuna delle fonti interrogate (vedi *Appendice 2*).

Procedure di inclusione

Tutte le voci bibliografiche sono state esaminate indipendentemente da due revisori per valutarne la potenziale elegibilità in base alla tipologia di documento e alla popolazione. Nei casi in cui la valutazione non fosse possibile dal titolo o dall'abstract si è proceduto alla valutazione del testo integrale. I risultati delle due selezioni indipendenti sono stati poi confrontati e il disaccordo è stato risolto attraverso discussione.

Una ulteriore selezione, da parte degli stessi valutatori, è stata operata sulla base dei criteri di qualità sopra descritti, risolvendo eventuali disaccordi attraverso discussione. Le linee guida selezionate sono state quindi sottoposte a un'ulteriore valutazione della qualità metodologica attraverso lo strumento AGREE II (AGREE Next Step Consortium, 2011) e ad estrazione dei dati riguardanti le caratteristiche metodologiche e il contenuto delle raccomandazioni.

Valutazione della qualità metodologica

La valutazione della qualità metodologica delle linee guida è stata effettuata da parte di due operatori in maniera indipendente applicando la versione italiana dello strumento AGREE II (AGREE Next Step Consortium, 2011), *checklist* composta da 23 criteri (*item*), suddivisi in sei aree, ognuna delle quali considera uno specifico aspetto della qualità di una linea guida:

- Obiettivi e ambiti di applicazione (*item* 1-3),
- Coinvolgimento dei soggetti portatori di interesse (*item* 4-6),
- Rigore metodologico (*item* 7-14),
- Chiarezza espositiva (*item* 15-17),
- Applicabilità (*item* 18-21),
- Indipendenza editoriale (*item* 22-23).

Ogni *item* è valutato su una scala a 7 punti (dal valore 7 "completo accordo" al valore 1 "completo disaccordo"). Per ogni singola area sono stati calcolati i punteggi medi standardizzati assegnati dai 2 operatori.

Estrazione e sintesi dei dati

L'estrazione dei dati relativi alle caratteristiche metodologiche delle singole linee guida e al contenuto delle raccomandazioni pertinenti è stata effettuata da un operatore. Per ognuna delle popolazioni *target* è stato riportato il numero di linee guida contenenti raccomandazioni utili sul totale delle linee guida incluse, ed è stato redatto un Capitolo con la sintesi comparativa delle raccomandazioni pertinenti e relativo commento. In particolare, per ogni linea guida sono state compilate una tabella sinottica metodologica (*Appendice 4*) e una tabella sinottica delle raccomandazioni (*Appendice 5*). Nella prima

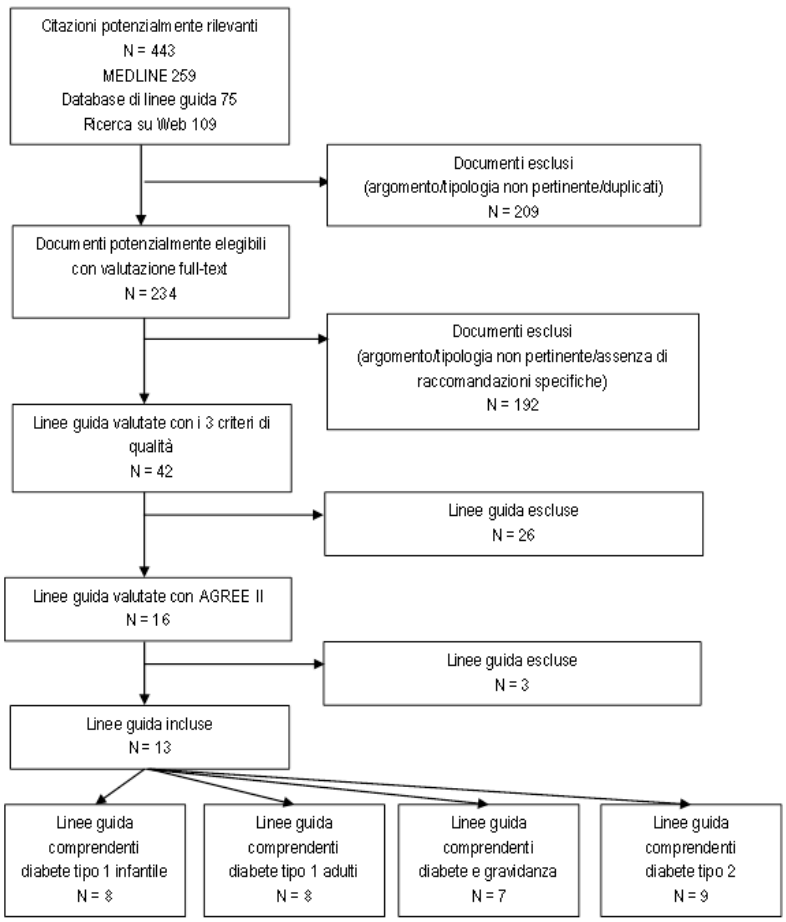
sono sintetizzate le principali caratteristiche metodologiche della linea guida, individuate mediante *checklist*; nella seconda sono stati riportati i testi delle raccomandazioni relativi all'uso dei dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio, l'infusione continua della terapia insulinica e sistemi semi-integrati, nelle seguenti tipologie di pazienti:

- bambini e adolescenti con diabete tipo 1;
- adulti con diabete tipo 1;
- donne con diabete gestazionale e donne diabetiche in gravidanza;
- adulti con diabete tipo 2.

Risultati della ricerca sistematica e selezione delle linee guida

La ricerca bibliografica ha prodotto 443 voci bibliografiche (*Figura A1*).

Figura A1. *Flow chart* della ricerca bibliografica



Inoltre, dal monitoraggio periodico delle fonti, alla fine di maggio 2014 sono state reperite le nuove linee guida AMD 2014, che vanno a sostituire, nel novero delle linee guida valutate, le precedenti AMD 2010 individuate dalla ricerca bibliografica.

La selezione sulla base della valutazione del titolo ha portato a escludere 209 documenti, mentre altri 192 sono stati esclusi dopo valutazione del testo completo (argomento o tipologia non pertinenti). Delle 42 linee guida rimanenti, 26 sono state escluse in quanto non possedevano almeno 2 dei 3 criteri essenziali di validità interna (vedi elenco in *Appendice 3*).

A seguito della segnalazione di professionisti del settore si è venuti a conoscenza di una ulteriore linea guida (ISPAD, 2014), pubblicata successivamente (settembre 2014) alla data di ricerca della letteratura di questo documento (gennaio 2014). La suddetta linea guida è stata anch'essa valutata per l'inclusione secondo i criteri essenziali di validità interna (Grilli *et al.*, 2000). La linea guida ISPAD 2014 non ha superato la valutazione di tali criteri in quanto non soddisfa due dei tre richiesti (multidisciplinarietà del panel e revisione sistematica delle prove), e pertanto non è stata inclusa nella sintesi comparativa (vedi *Appendice 3*).

Le rimanenti 16 sono state valutate mediante strumento AGREE II (*Figura A2*). Delle 16 linee guida elegibili, 3 sono state escluse in quanto totalizzanti un punteggio di qualità inferiore al 50% nell'Area 2 (Coinvolgimento dei soggetti portatori di interesse) o Area 3 (Rigore metodologico), come predefinito dai criteri di inclusione (*Tabella A1*).

Si tratta di:

- Endocrine Soc 2011. Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS, Montori VM, Tamborlane WV, Vigersky RA *et al*. Continuous glucose monitoring: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (10): 2968-2979
- Endocrine Soc 2013. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovic L, Mestman JH, Murad MH *et al*. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (11): 4227-4249
- SEEN 2013. Mezquita-Raya P, Reyes-Garcia R, Moreno-Perez O, Munoz-Torres M, Merino-Torres JF, Gorgojo-Martinez JJ *et al*. Position statement: hypoglycemia management in patients with diabetes mellitus. Diabetes Mellitus Working Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. *Endocrinol Nutr* 2013; 60 (9): 517

Figura A2. Risultati della valutazione delle 16 linee guida elegibili con lo strumento AGREE II

		Area 1 Obiettivo e ambiti di applicazione	**Area 2** Coinvolgimento dei soggetti portatori di interesse	**Area 3** Rigore metodologico	**Area 4** Chiarezza espositiva	**Area 5** Applicabilità	**Area 6** Indipendenza editoriale
1	**AAP 2013**	89%	64%	78%	86%	71%	96%
2	**ADA 2014**	67%	61%	52%	86%	46%	96%
3	**AMD-SID 2014**	78%	56%	52%	75%	54%	79%
4	**APEG-ADS 2011**	94%	97%	88%	92%	81%	83%
5	**CDA 2013**	94%	94%	93%	94%	65%	100%
6	**Endocrine Soc. 2013**	67%	47%	61%	81%	29%	75%
7	**Endocrine Soc. 2011**	67%	33%	66%	58%	25%	83%
8	**HAS 2013**	89%	97%	75%	86%	60%	100%
9	**ICSI 2012**	81%	97%	86%	64%	94%	100%
10	**NHMRC 2009**	86%	86%	92%	81%	50%	71%
11	**NICE 2010**	97%	100%	97%	97%	90%	100%
12	**NICE 2009**	94%	100%	92%	97%	90%	83%
13	**OSTEBA 2012**	100%	94%	80%	97%	92%	100%
14	**SEEN 2013**	42%	14%	45%	75%	0%	83%
15	**SIGN 2010**	100%	100%	86%	94%	90%	46%
16	**Va\DoD 2010**	69%	69%	81%	75%	35%	0%

Tabella A1. Selezione delle linee guida elegibili mediante strumento AGREE II. Le linee guida sono state incluse se in entrambe le Aree 2 e 3 (Coinvolgimento dei soggetti portatori di interesse e Rigore metodologico della elaborazione) hanno ottenuto un punteggio di qualità maggiore del 50%

	Area 2 Coinvolgimento dei soggetti portatori di interesse	**Area 3 Rigore metodologico**	**Inclusione**
NICE 2010	100%	97%	sì
NICE 2009	100%	92%	sì
SIGN 2010	100%	86%	sì
APEG-ADS 2011	97%	88%	sì
ICSI 2012	97%	86%	sì
HAS 2013	97%	75%	sì
CDA 2013	94%	93%	sì
OSTEBA 2012	94%	80%	sì
NHMRC-DA-UoS 2009	86%	92%	sì
Va\DoD 2010	69%	81%	sì
AAP 2013	64%	78%	sì
ADA 2014	61%	52%	sì
AMD-SID 2014	56%	52%	sì
Endocrine Society 2013	47%	61%	no
Endocrine Society 2011	33%	66%	no
SEEN 2013	14%	45%	no

Le rimanenti 13 linee guida sono state invece selezionate in quanto soddisfano tutti i criteri di inclusione pre-specificati.

- AAP 2013. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, Shiffman RN, Springer SC, Thaker VV, Anderson M, Spann SJ, Flinn SK. Management of newly diagnosed type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in children and adolescents. *Pediatrics* 2013; 131 (2): 364-382.
- ADA 2014. Standards of medical care in diabetes - 2014. *Diabetes Care*, 37 (Suppl 1), 2014.
- AMD-SID 2014. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*. 2014.

- APEG-ADS 2011. Craig ME, Twigg SM, Donaghue KC, Cheung NW, Cameron FJ, Conn J *et al. National evidence-based clinical care guidelines for type 1 diabetes in children, adolescents and adults*. 2011.
- CDA 2013. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013; 37 (suppl 1): S1-S212.
- HAS 2013. Haute Autorité de Santé. *Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2*. 2013.
- ICSI 2012. Institute for Clinical Systems Improvement. *Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Adults*. 2012.
- NHMRC 2009. Colagiuri S, Dickinson S, Girgis S, Colagiuri R. *National Evidenced Based Guideline for Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes*. Diabetes Australia and the NHMRC, 2009.
- NICE 2009. *Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care* (update). 2009.
- NICE 2010. *Clinical Guideline 15 Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults*. 2010.
- OSTEBA 2012. *Clinical Practice Guideline for Diabetes Mellitus Type 1*. 2012.
- SIGN 2010. *Management of diabetes*. 2010. Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
- VA/DoD 2010. *Clinical Practice Guideline for the Management of Diabetes Mellitus*. 2010.

Tutte le linee guida incluse usano metodi di *grading* per quantificare la qualità delle evidenze e/o la forza delle raccomandazioni; tuttavia i vari sistemi risultano scarsamente confrontabili tra loro (*Tabella A2*).

Tabella A2. Sintesi delle caratteristiche dei sistemi di *grading* delle linee guida incluse

Sigla e anno	Sistema di *grading*
AAP 2013	Cinque gradi di forza delle raccomandazioni (A, B, C, D e X in ordine decrescente) che dipendono del livello di evidenze (9 livelli: 1A, 1B, 2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 4 e 5 in ordine decrescente)
ADA 2014	Le raccomandazioni, senza grado di forza, sono supportate dal livello delle prove da cui sono tratte secondo ordine decrescente (4 livelli: A, B, C, E) in funzione del disegno di studio
AMD-SID 2014	Cinque gradi di forza delle raccomandazioni (A, B, C, D, E: i primi due a favore dell'intervento, il terzo incerto, gli ultimi due a sfavore) che dipendono del livello di evidenze (6 livelli: I, II, III, IV, V e VI in ordine decrescente)
APEG-ADS 2011	Quattro gradi di forza delle raccomandazioni (A, B, C, D in ordine decrescente) che dipendono del livello di evidenze (6 livelli: I, II, III-1, III-2, III-3 e IV in ordine decrescente)
CDA 2013	Quattro gradi di forza delle raccomandazioni (A, B, C, D in ordine decrescente) che dipendono del livello di evidenze (4 livelli: 1, 2, 3 e 4 in ordine decrescente)
HAS 2013	Quattro gradi di forza delle raccomandazioni (A, B, C e AE). I primi tre dipendono dal livello di evidenze (4 livelli: 1, 2, 3 e 4 in ordine decrescente), l'ultimo, in assenza di studi, è basato sul parere degli esperti
ICSI 2012	Adattamento del GRADE
NHMRC 2009	Quattro gradi di forza delle raccomandazioni (A, B, C, D in ordine decrescente) che dipendono del livello di evidenze (6 livelli: I, II, III-1, III-2, III-3 e IV in ordine decrescente)
NICE 2009	Solo livelli delle evidenze (in 8 classi)
NICE 2010	Sei gradi di raccomandazioni dipendenti dal livello delle evidenze (con lievi differenze metodologiche tra età pediatrica e adulti)
OSTEBA 2012	Quattro gradi di raccomandazioni dipendenti dal livello delle evidenze (8 livelli) più una raccomandazione pratica basata sull'esperienza clinica ed il consenso del gruppo editoriale
SIGN 2010	Quattro gradi di raccomandazioni dipendenti dal livello delle evidenze (8 livelli) più una raccomandazione pratica basata sull'esperienza clinica ed il consenso del gruppo editoriale
VA/DoD 2010	Cinque gradi di raccomandazioni (A, B, C, D e I in ordine decrescente) dipendenti dall'incrocio tra livello delle evidenze (3 livelli) e "l'effetto netto dell'intervento" (4 categorie)

Bibliografia

• AMD-SID 2010. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010*. 2010.

• AGREE Next Step Consortium. AGREE II. *Checklist per valutare la qualità delle linee guida*. Fondazione GIMBE: Bologna, 2011.
Disponibile su http://www.gimbe.org/pagine/569/it/agree-ii
(ultimo accesso dicembre 2014).

• Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet* 2000; 355: 103-106.

• SNLG-ISS. Sistema nazionale linee guida - Istituto superiore di sanità (SNLG-ISS). Banca dati comparativa.
Disponibile su http://www.snlg-iss.it/banca_dati_comparativa
(ultimo accesso dicembre 2014).

Appendice 2.
Strategie di ricerca[18]

Ricerca effettuata nel gennaio 2014.

Banche dati di linee guida

NGC - National Guidelines Clearinghouse http://www.guideline.gov/

- ricerca con funzione "*browse*": diseases/endocrine system/diabetes mellitus/
- ricerca con funzione "*search*" con termini liberi filtrati per argomento specifico: "condition" diabetes mellitus/
- ricerca con funzione "*search*": termini liberi: "diabetes mellitus type 2"

GIN - Guidelines International Network http://www.g-i-n.net/

- ricerca con funzione "*browse*": "diabetes mellitus"

CMA Infobase - Clinical Practice Guidelines http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp

- ricerca con funzione "*basic search*": diabetes mellitus [Keywords] OR Diabetes Mellitus [MeSH]

Publication date: 2009-2014

Banche dati bibliografiche

MEDLINE

- (Diabetes mellitus type 2 [mh] OR diabet* [ti]) AND (guidance [ti] OR guideline* [ti] OR practice guidelines [pt] OR guideline [pt]) limit: eng/ita 2003-
- (Diabetes mellitus type 2 [mh] OR diabet* [ti]) AND (practice guidelines [pt] OR guideline [pt]) limit: eng/ita 2003

[18] Tutti i siti sono stati verificati a dicembre 2014.

Siti di agenzie governative

Ricerca con funzione "*browse*" nei seguenti siti:

- Australian Government - National Health and Medical Research Council: http://www.nhmrc.gov.au/publications/subjects/clinical.htm
- GuiaSalud: http://www.guiasalud.es/
- GAG - Guidelines Advisory Committee: http://www.gacguidelines.ca/
- Guidelines and Protocols Advisory Committee: http://www.healthservices.gov.bc.ca/
- HAS - Haute Autorité de Santé: http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=j_5
- IQWiG - Institute for Quality and Efficiency in Health Care: http://www.iqwig.de/
- ISS - Istituto superiore di sanità: IGEA http://www.epicentro.iss.it/igea/
- NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence: http://www.nice.org.uk/guidance/
- NZGG - New Zealand Guidelines Group: http://www.nzgg.org.nz/index.cfm?
- SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network: http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html
- TOP - Toward Optimized Practice: http://www.topalbertadoctors.org/home
- WHO - World Health Organization: http://www.who.int/en/

Siti di società scientifiche

Ricerca con funzione "*browse*" nei seguenti siti:

- AMD - Associazione medici diabetologi: http://www.aemmedi.it/
- AACE - American Association of Clinical Endocrinologists: http://www.aace.com/
- ADA - American Diabetes Association: http://www.diabetes.org/home.jsp
- EASD - European Association for the Study of Diabetes: http://www.easd.org/
- International Diabetes Federation: http://www.idf.org/
- SID - Società italiana di diabetologia: http://www.siditalia.it/
- SIMG - Società italiana di medicina generale: http://www.simg.it/

Appendice 3.
Linee guida escluse[19]

[19] Tutti i siti sono stati verificati a dicembre 2014.

Elenco delle linee guida escluse in funzione del livello di qualità metodologica

Mancanza di almeno 2 dei 3 criteri di validità interna (panel multidisciplinare: PM; revisione sistematica: RS; *grading*: G)

Prog.	Organismo produttore	Autore	Titolo	Anno	Criteri validità interna		
1	CNGOF	…	Le diabète gestationnel http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_DIABETE_2010.pdf	2010	PM: no	RS: no	G: no
2	AACE	Garber AJ *et al.*	American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement--executive summary http://aace.metapress.com/content/068516210h872710/?genre=article&id=doi%3a10.4158%2fEP13176.CS	2013	PM: no	RS: no	G: no
3	Latin American Diabetes Association	Guzman JR *et al.*	Treatment of type 2 diabetes in Latin America: a consensus statement by the medical associations of 17 Latin American countries. Latin American Diabetes Association http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892010001200008&lng=en&nrm=iso&tlng=en	2010	PM: no	RS: no	G: no
4	Joslin Diabetes Center	…	Clinical Guideline for Pharmacological Management of Type 2 Diabetes https://www.joslin.org/bin_from_cms/Pharma_Guideline_-rev-emb-_10-_28_2011.pdf	2011	PM: no	RS: no	G: no
5	Joslin Diabetes Center	…	Guideline for Detection and Management of Diabetes in Pregnancy http://www.joslin.org/bin_from_cms/Diabetes_Pregnancy_guidelines9.10_2010..pdf	2011	PM: no	RS: no	G: no

Prog.	Organismo produttore	Autore	Titolo	Anno	Criteri validità interna		
6	Société Suisse d'Endocrinologie-Diabétologie	Philippe J *et al.*	Recommandations sur le traitement du diabète de type 2 http://www.medicalforum.ch/docs/smf/archiv/fr/2009/2009-03/2009-03-280.pdf	2009	PM: no	RS: no	G: no
7	Sociedad Espanola de Endocrinología Pediátrica	Torres LM *et al.*	[Current status and recommendations on the use of continuous blood glucose monitoring systems in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus] http://zl.elsevier.es/es/revista/anales-pediatria-37/linkresolver/estado-actual-recomendaciones-sobre-utilizacion-90024485	2011	PM: no	RS: no	G: no
8	British Columbia, BC	…	Diabetes Care http://www.bcguidelines.ca/guideline_diabetes.html	2010	PM: no	RS: no	G: no
9	AMD-SID-SIEDP	Baroni G *et al.*	Position statement su analoghi rapidi [Analoghi Insuline] http://www.siditalia.it/component/content/article/114-in-primo-piano-soci/628-position-statement-su-analoghi-rapidi.html	?	PM: no	RS: no	G: no
10	AMD-SID-SIEDP	Chiaramonte F *et al*.	Documento di consenso sulla prescrizione e gestione della terapia con microinfusori della regione Lazio redatto dalle Società scientifiche di diabetologia AMD/SID/SIEDP http://aemmedi.sezioniregionali.it/lazio/consigliodirettivo-view.asp?IDVerbaleConsiglio=14	?	PM: no	RS: no	G: no
11	SMBG International Working Group	…	Automonitoraggio glicemico nel diabete di tipo 2 non trattato con insulina http://www.idf.org/sites/default/files/SMBG_IT.pdf	2009	PM: no	RS: no	G: no

Prog.	Organismo produttore	Autore	Titolo	Anno	Criteri validità interna		
12	Alameda Alliance	…	Clinical Practice Guideline for Diabetes Care http://www.alamedaalliance.org/providers/medical-management/clinical-guidelines/~/media/3BF14B68E9004DEAAD63EFB12E6E3564.pdf	2012	PM: no	RS: no	G: sì
13	SFD-EVADIAC-SFE	Benhamou PY *et al.*	Real-time continuous glucose monitoring (CGM) integrated into the treatment of type 1 diabetes: Consensus of experts from SFD, EVADIAC and SFE http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1262363612715380	2012	PM: no	RS: no	G: sì
14	SFD	Bismuth E *et al.*	Management of pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: guidelines of the French-Speaking Diabetes Society (Société francophone du diabète [SFD]) http://www.em-consulte.com/article/735582/alertePM	2012	PM: sì	RS: no	G: no
15	AACE	Handelsman Y *et al.*	American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan https://www.aace.com/files/dm-guidelines-ccp.pdf	2011	PM: no	RS: no	G: sì
16	IDF/ISPAD	…	Diabetes in Childhood and Adolescence http://www.idf.org/global-idfispad-guideline-diabetes-childhood-and-adolescence	2011	PM: sì	RS: no	G: no
17	IDF	…	Guideline for Management of PostMeal Glucose in Diabetes http://www.idf.org/2011-guideline-management-postmeal-glucose-diabetes	2011	PM: no	RS: no	G: sì

Prog.	Organismo produttore	Autore	Titolo	Anno	Criteri validità interna		
18	IDF	…	Global Guideline for Type 2 Diabetes http://www.idf.org/global-guideline-type-2-diabetes-2012	2012	PM: sì	RS: no	G: no
19	ADA/EASD	Inzucchi SE *et al.*	Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) http://care.diabetesjournals.org/content/35/6/1364.long	2012	PM: sì	RS: no	G: no
20	Joslin Diabetes Center	…	Clinical Guideline for Adults With Diabetes http://www.joslin.org/docs/Adult_guidelines_-edits_05_16_2012-update_0213_(2).pdf	2012	PM: no	RS: no	G: si
21	Société francophone du diabète	Lassmann-Vague V *et al.*	When to treat a diabetic patient using an external insulin pump. Expert consensus. Société francophone du diabète (ex ALFEDIAM) http://www.em-consulte.com/article/243638/alertePM	2009	PM: no	RS: no	G: sì
22	Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.)	Menendez TE *et al.*	Recommendations for the pharmacologic treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. Consensus document http://www.revistanefrologia.com/modules.php?name=articulos&idarticulo=10715&idlangart=ES	2011	PM: sì	RS: no	G: no
23	ISPED	Scaramuzza A *et al.*	Recommendations for self-monitoring in pediatric diabetes: a consensus statement by the ISPED http://rd.springer.com/article/10.1007%2Fs00592-013-0521-7	2013	PM: sì	RS: no	G: no

Prog.	Organismo produttore	Autore	Titolo	Anno	Criteri validità interna		
24	ADA/The Endocrine Society	Seaquist ER *et al.*	Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/jc.2012-4127?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed	2013	PM: sì	RS: no	G: no
25	Wisconsin Diabetes Prevention and Control Program	…	Wisconsin Diabetes Mellitus Essential Care Guidelines 2012 http://www.dhs.wisconsin.gov/diabetes/guidelines.htm	2012	PM: sì	RS: no	G: no
26	New Zealand Guidelines Group	…	New Zealand Primary Care Handbook 2012 http://www.health.govt.nz/publication/new-zealand-primary-care-handbook-2012	2013	PM: sì	RS: no	G: no

A seguito della segnalazione di professionisti del settore si è venuti a conoscenza di una ulteriore linea guida (ISPAD, 2014), pubblicata successivamente (settembre 2014) alla data di ricerca della letteratura di questo documento (gennaio 2014). La suddetta linea guida è stata anch'essa valutata per l'inclusione secondo i criteri essenziali di validità interna (Grilli *et al.*,2000). La linea guida ISPAD (2014) non ha superato la valutazione di tali criteri in quanto non soddisfa due dei tre richiesti (multidisciplinarietà del panel e revisione sistematica delle prove), e pertanto non è stata inclusa nella sintesi comparativa.

Organismo produttore	Autore	Titolo	Anno	Criteri validità interna		
International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)	…	ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium http://www.ispad.org/content/ispad-clinical-practice-consensus-guidelines-2014	2014	PM: no	RS: no	G: sì

Elenco delle linee guida escluse perché una tra le Aree 2 (Coinvolgimento dei soggetti portatori di interesse) o 3 (Rigore metodologico) della valutazione AGREE II hanno ottenuto un punteggio di qualità minore del 50%

Si riportano anche i criteri di validità interna (panel multidisciplinare: PM; revisione sistematica: RS, *grading*: G)

Prog.	Organismo produttore	Autore	Titolo	Anno	Criteri validità interna	Qualità AGREE II	
						A2	A3
1	The Endocrine Society	Klonoff DC *et al.*	Continuous glucose monitoring: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/jc.2010-2756?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed	2011	PM: no RS: sì G: sì	33%	66%
2	The Endocrine Society	Blumer I *et al.*	Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/jc.2013-2465?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed	2013	PM: sì RS: no G: sì	47%	61%
3	SEEN	Mezquita-Raya P *et al.*	Position statement: hypoglycemia management in patients with diabetes mellitus. Diabetes Mellitus Working Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S157509221300171X	2013	PM: no RS: sì G: sì	14%	45%

Appendice 4.

Caratteristiche metodologiche delle linee guida incluse[20]

ACRONIMO	**AAP 2013**		
TITOLO	**MANAGEMENT OF NEWLY DIAGNOSED TYPE 2 DIABETES MELLITUS (T2DM) IN CHILDREN AND ADOLESCENTS**		
Organismo e anno di produzione	American Academy of Pediatrics, 2013		
Popolazioni di cui si occupa la linea guida	☐ DM1 Pediatrico ☐ DM1 Adulti ☒ DM2 (Pediatrico) ☐ Gestazionale/gravidanza		
Interventi di cui si occupa la linea guida	☒ Automonitoraggio ☒ Terapia insulinica ☐ Monitoraggio continuo glicemia ☒ Microinfusori		
È stata elaborata da parte di un gruppo multidisciplinare?	☐ Sì	☒ No	☐ Non specificato
Revisione sistematica	☒ Sì	☐ No	☐ Non specificato
Anno aggiornamento bibliografia	Giugno 2008		
SCHEMA DI *GRADING*	**LIVELLI DI EVIDENZA** **Level of evidence (based on methodology)** • Level 1A: Systematic review with homogeneity of included RCTs • Level 1B: Individual RCT with narrow CI and >80% follow-up • Level 2A: Systematic review with homogeneity of cohort studies • Level 2B: Individual cohort study, follow-up of untreated controls in an RCT, or low-quality RCT (ie, less than 80% follow-up) • Level 2C: "Outcomes research" • Level 3A: Systematic review with homogeneity of case-control studies • Level 3B: Individual case-control studies • Level 4: Case series; poor-quality cohort and/or case-control studies • Level 5: Expert opinion without explicit critical appraisal or based on physiology, bench research, or "first principles"		

(continua)

[20] Tutti i siti sono stati verificati a dicembre 2014.

	FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI **Grades of Evidence Supporting the Recommendations** • Grade A: Consistent level 1 studies. (Examples include meta-analyses with appropriate adjustments for heterogeneity, well-designed RCTs, or high-quality diagnostic studies on relevant populations) • Grade B: Consistent level 2 or level 3 studies or extrapolations from level 1 studies. (Examples include RCTs or diagnostic studies with methodologic flaws or performed in less relevant populations; consistent and persuasive evidence from well-designed observational trials) • Grade C: Level 4 studies or extrapolations from level 2 or level 3 studies. (Examples include poor quality observational studies, including case-control and cohort design methodologies, as well as case series) • Grade D: Level 5 evidence, or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level. (Examples include case reports, expert opinion, reasoning from first principles, or methodologically troubling studies with questionable validity) • Level X: Not an explicit level of evidence as outlined by the Centre for Evidence-based Medicine. Reserved for interventions that are unethical or impossible to test in a controlled or scientific fashion, in which the preponderance of benefit or harm is overwhelming, precluding rigorous investigation
Link full text	http://pediatrics.aappublications.org/content/131/2/364.long

ACRONIMO	**ADA 2014**		
TITOLO	**STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES - 2014**		
Organismo e anno di produzione	American Diabetes Association - *Professional Practice Committee*, 2014		
Popolazioni di cui si occupa la linea guida	☒ DM1 Pediatrico ☒ DM1 Adulti ☒ DM2 ☒ Gestazionale/gravidanza		
Interventi di cui si occupa la linea guida	☒ Automonitoraggio ☒ Terapia insulinica ☒ Monitoraggio continuo glicemia ☒ Microinfusori		
È stata elaborata da parte di un gruppo multidisciplinare?	☒ Sì	☐ No	☐ Non specificato
Revisione sistematica	☐ Sì	☒ No	☐ Non specificato
Anno aggiornamento bibliografia	01/01/2013		
SCHEMA DI *GRADING*	**LIVELLI DI EVIDENZA** **Level of evidence/Description** **A** • Clear evidence from well-conducted, generalizable RCTs that are adequately powered, including: - Evidence from a well-conducted multicenter trial - Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis • Compelling non experimental evidence, i.e., "all or none" rule developed by the Center for Evidence-Based Medicine at the University of Oxford • Supportive evidence from well-conducted RCTs that are adequately powered, including: - Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions - Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis **B** • Supportive evidence from well-conducted cohort studies - Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry - Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies • Supportive evidence from a well-conducted case-control study **C** • Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies - Evidence from randomized clinical trials with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results - Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls) - Evidence from case series or case reports • Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation **E** • Expert consensus or clinical experience		

(continua)

	FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI Non specificata
Link full text	http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S14.long

ACRONIMO	**AMD-SID 2014**		
TITOLO	**STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO 2014**		
Organismo e anno di produzione	Associazione medici diabetologi (AMD) - Società italiana di diabetologia (SID), 2014		
Popolazioni di cui si occupa la linea guida	☒ DM1 Pediatrico ☒ DM1 Adulti ☒ DM2 ☒ Gestazionale/gravidanza		
Interventi di cui si occupa la linea guida	☒ Automonitoraggio ☒ Terapia insulinica ☒ Monitoraggio continuo glicemia ☒ Microinfusori		
È stata elaborata da parte di un gruppo multidisciplinare?	☒ Sì	☐ No	☐ Non specificato
Revisione sistematica	☐ Sì	☒ No	☐ Non specificato
Anno aggiornamento bibliografia	Nessuna informazione trovata		
SCHEMA DI *GRADING*	**LIVELLI DI EVIDENZA** **Livelli di prova - Prove di tipo** • I: Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati • II: Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato • III: Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi • IV: Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi • V: Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo • VI: Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida **FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI** **Forza delle raccomandazioni - Forza** • A: L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II • B: Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata • C: Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento • D: L'esecuzione della procedura non è raccomandata • E: Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura		
Link full text	http://www.standarditaliani.it/skin/www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD_2014_May28.pdf		

ACRONIMO	APEG-ADS 2011		
TITOLO	**NATIONAL EVIDENCE-BASED CLINICAL CARE GUIDELINES FOR TYPE 1 DIABETES IN CHILDREN, ADOLESCENTS AND ADULTS**		
Organismo e anno di produzione	Australasian Paediatric Endocrine Group (APEG) - Australian Diabetes Society (ADS), 2011		
Popolazioni di cui si occupa la linea guida	☒ DM1 Pediatrico ☒ DM1 Adulti ☐ DM2 ☒ Gestazionale/gravidanza		
Interventi di cui si occupa la linea guida	☒ Automonitoraggio ☒ Terapia insulinica ☒ Monitoraggio continuo glicemia ☒ Microinfusori		
È stata elaborata da parte di un gruppo multidisciplinare?	☒ Sì	☐ No	☐ Non specificato
Revisione sistematica	☒ Sì	☐ No	☐ Non specificato
Anno aggiornamento bibliografia	Dicembre 2010		
SCHEMA DI *GRADING*	**LIVELLI DI EVIDENZA** **NHMRC levels of evidence (for intervention)** • I: A systematic review of level II studies • II: A randomised controlled trial • III-1: A pseudorandomised controller trial (i.e. alternate allocation or some other method) • III-2: A comparative study with concurrent controls: - Non-randomised, experimental trial - Cohort study - Case-control study - Interrupted time series with a control group • III-3: A comparative study without concurrent controls: - Historical control study - Two or more single arm - Interrupted time series without a parallel control group • IV: Case series with either post-test or pre-test/post-test outcomes **FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI** **Grade: Definition** • A: Body of evidence can be trusted to guide practice • B: Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations • C: Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application • D: Body of evidence is weak and recommendations must be applied with caution		
Link full text	https://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/ext004		

ACRONIMO	CDA 2013		
TITOLO	**CANADIAN DIABETES ASSOCIATION 2013 CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE PREVENTION AND MANAGEMENT OF DIABETES IN CANADA**		
Organismo e anno di produzione	Canadian Diabetes Association, 2013		
Popolazioni di cui si occupa la linea guida	☒ DM1 Pediatrico ☒ DM1 Adulti ☒ DM2 ☒ Gestazionale/gravidanza		
Interventi di cui si occupa la linea guida	☒ Automonitoraggio ☒ Terapia insulinica ☒ Monitoraggio continuo glicemia ☒ Microinfusori		
È stata elaborata da parte di un gruppo multidisciplinare?	☒ Sì	☐ No	☐ Non specificato
Revisione sistematica	☒ Sì	☐ No	☐ Non specificato
Anno aggiornamento bibliografia	Settembre 2007 ("or later […] Updated literature searches were performed at regular intervals throughout the development process")		
SCHEMA DI *GRADING*	**LIVELLI DI EVIDENZA** **Criteria for assigning levels of evidence to the published studies** <u>Studies of diagnosis</u> • Level 1: a) Independent interpretation of test results (without knowledge of the result of the diagnostic or gold standard) b) Independent interpretation of the diagnostic standard (without knowledge of the test result) c) Selection of people suspected (but not known) to have the disorder d) Reproducible description of both the test and diagnostic standard e) At least 50 patients with and 50 patients without the disorder • Level 2: Meets 4 of the Level 1 criteria • Level 3: Meets 3 of the Level 1 criteria • Level 4: Meets 1 or 2 of the Level 1 criteria		

(continua)

Studies of treatment and prevention

- Level 1A:
  Systematic overview or meta-analysis of high quality RCTs
  a) Comprehensive search for evidence
  b) Authors avoided bias in selecting articles for inclusion
  c) Authors assessed each article for validity
  d) Reports clear conclusions that are supported by the data and appropriate analyses
  OR
  Appropriately designed RCT with adequate power to answer the question posed by the investigators
  a) Patients were randomly allocated to treatment groups
  b) Follow-up at least 80% complete
  c) Patients and investigators were blinded to the treatment*
  d) Patients were analysed in the treatment groups to which they were assigned
  e) The sample size was large enough to detect the outcome of interest
- Level 1B: Nonrandomized clinical trial or cohort study with indisputable results
- Level 2: RCT or systematic overview that does not meet Level 1 criteria
- Level 3: Nonrandomized clinical trial or cohort study; systematic overview or meta-analysis of level 3 studies
- Level 4: Other

Studies of prognosis

- Level 1:
  a) Inception cohort of patients with the condition of interest but free of the outcome of interest
  b) Reproducible inclusion/exclusion criteria
  c) Follow-up of at least 80% of subjects
  d) Statistical adjustment for extraneous prognostic factors (confounders)
  e) Reproducible description of outcome measures
- Level 2: Meets criterion a) above, plus 3 of the other 4 criteria
- Level 3: Meets criterion a) above, plus 2 of the other criteria
- Level 4: Meets criterion a) above, plus 1 of the other criteria

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

Criteria for assigning grades of recommendations for clinical practice:

- Grade A The best evidence was at Level 1
- Grade B The best evidence was at Level 2
- Grade C The best evidence was at Level 3
- Grade D The best evidence was at Level 4 or consensus

Link full text	http://guidelines.diabetes.ca/Browse.aspx

ACRONIMO	**HAS 2013**		
TITOLO	**STRATÉGIE MÉDICAMENTEUSE DU CONTRÔLE GLYCÉMIQUE DU DIABÈTE DE TYPE 2**		
Organismo e anno di produzione	Haute Autorité de Santé, 2013		
Popolazioni di cui si occupa la linea guida	☐ DM1 Pediatrico ☐ DM1 Adulti ☒ DM2 ☐ Gestazionale/gravidanza		
Interventi di cui si occupa la linea guida	☒ Automonitoraggio ☒ Terapia insulinica ☐ Monitoraggio continuo glicemia ☐ Microinfusori		
È stata elaborata da parte di un gruppo multidisciplinare?	☒ Sì	☐ No	☐ Non specificato
Revisione sistematica	☒ Sì	☐ No	☐ Non specificato
Anno aggiornamento bibliografia	Settembre 2011 ("une veille a été réalisée jusqu'à mai 2012")		
SCHEMA DI *GRADING*	**FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI/LIVELLI DI EVIDENZA** **Grade des recommendations:** • A: Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1): essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées • B: Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte • C: Faible niveau de prévue Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4) • AE: Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.		
Link full text	http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2		

ACRONIMO	ICSI 2012		
TITOLO	**DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN ADULTS**		
Organismo e anno di produzione	Institute for Clinical Systems Improvement, Inc., 2012		
Popolazioni di cui si occupa la linea guida	☐ DM1 Pediatrico ☐ DM1 Adulti ☒ DM2 ☐ Gestazionale/gravidanza		
Interventi di cui si occupa la linea guida	☒ Automonitoraggio ☒ Terapia insulinica ☐ Monitoraggio continuo glicemia ☒ Microinfusori		
È stata elaborata da parte di un gruppo multidisciplinare?	☒ Sì	☐ No	☐ Non specificato
Revisione sistematica	☒ Sì	☐ No	☐ Non specificato
Anno aggiornamento bibliografia	1/11/2011		
SCHEMA DI *GRADING*	**LIVELLI DI EVIDENZA** • […]		

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

Crosswalk between ICSI Evidence Grading System and GRADE

ICSI GRADE System	Previous ICSI System
High, if no limitation	**Class A:** Randomized, controlled trial
Low	**Class B:** [observational] Cohort study
	Class C: [observational] Non-randomized trial with concurrent or historical controls
Low	Case-control study
Low	Population-based descriptive study
***Low**	Study of sensitivity and specificity of a diagnostic test
* Following individual study review, may be elevated to Moderate or High depending upon study design	
	Class D: [observational]
Low	Cross-sectional study Case series Case report
Meta-analysis	**Class M:** Meta-analysis
Systematic Review	Systematic review
Decision Analysis	Decision analysis
Cost-Effectiveness Analysis	Cost-effectiveness analysis
Low	**Class R:** Consensus statement
Low	Consensus report
Low	Narrative review
Guideline	**Class R:** Guideline
Low	**Class X:** Medical opinion

Link full text	https://www.icsi.org/guidelines__more/catalog_guidelines_and_more/catalog_guidelines/catalog_endocrine_guidelines/diabetes/

ACRONIMO	NHMRC 2009		
TITOLO	**NATIONAL EVIDENCED BASED GUIDELINE FOR BLOOD GLUCOSE CONTROL IN TYPE 2 DIABETES**		
Organismo e anno di produzione	The National Health and Medical Research Council, 2009		
Popolazioni di cui si occupa la linea guida	☐ DM1 Pediatrico ☐ DM1 Adulti ☒ DM2 ☐ Gestazionale/gravidanza		
Interventi di cui si occupa la linea guida	☒ Automonitoraggio ☐ Terapia insulinica ☒ Monitoraggio continuo glicemia ☐ Microinfusori		
È stata elaborata da parte di un gruppo multidisciplinare?	☒ Sì	☐ No	☐ Non specificato
Revisione sistematica	☒ Sì	☐ No	☐ Non specificato
Anno aggiornamento bibliografia	20/03/2008		
SCHEMA DI *GRADING*	**LIVELLI DI EVIDENZA** **NHMRC levels of evidence (for intervention)** • I: A systematic review of level II studies • II: A randomised controlled trial • III-1: A pseudorandomised controller trial (i.e. alternate allocation or some other method) • III-2: A comparative study with concurrent controls: - Non-randomised, experimental trial - Cohort study - Case-control study - Interrupted time series with a control group • III-3: A comparative study without concurrent controls: - Historical control study - Two or more single arm - Interrupted time series without a parallel control group • IV: Case series with either post-test or pre-test/post-test outcomes **FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI** **Grade of recommendation: Description** • A: Body of evidence can be trusted to guide practice • B: Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations • C: Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application • D: Body of evidence is weak and recommendations must be applied with caution		
Link full text	http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/di19		

ACRONIMO	**NICE 2009**		
TITOLO	**TYPE 2 DIABETES: NATIONAL CLINICAL GUIDELINE FOR MANAGEMENT IN PRIMARY AND SECONDARY CARE (UPDATE)**		
Organismo e anno di produzione	The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - The National Collaborating Centre for Chronic Conditions (NCC-CC), 2009		
Popolazioni di cui si occupa la linea guida	☐ DM1 Pediatrico ☐ DM1 Adulti ☒ DM2 ☐ Gestazionale/gravidanza		
Interventi di cui si occupa la linea guida	☒ Automonitoraggio ☒ Terapia insulinica ☐ Monitoraggio continuo glicemia ☐ Microinfusori		
È stata elaborata da parte di un gruppo multidisciplinare?	☒ Sì	☐ No	☐ Non specificato
Revisione sistematica	☒ Sì	☐ No	☐ Non specificato
Anno aggiornamento bibliografia	20/03/2008		
SCHEMA DI *GRADING*	**LIVELLI DI EVIDENZA** **Grading the evidence statements** • 1++ High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias • 1+ Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias • 1- Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias • 2++ High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies. High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal • 2+ Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal • 2- Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal • 3 Non-analytic studies (for example case reports, case series) • 4 Expert opinion, formal consensus **FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI** • […]		
Link full text	http://guidance.nice.org.uk/CG87/Guidance		

ACRONIMO	NICE 2010		
TITOLO	**TYPE 1 DIABETES: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF TYPE 1 DIABETES IN CHILDREN, YOUNG PEOPLE AND ADULTS**		
Organismo e anno di produzione	The National Institute for Health and Care Excellence, 2010		
Popolazioni di cui si occupa la linea guida	☒ DM1 Pediatrico ☒ DM1 Adulti ☐ DM2 ☐ Gestazionale/gravidanza		
Interventi di cui si occupa la linea guida	☒ Automonitoraggio ☒ Terapia insulinica ☒ Monitoraggio continuo glicemia ☒ Microinfusori		
È stata elaborata da parte di un gruppo multidisciplinare?	☒ Sì	☐ No	☐ Non specificato
Revisione sistematica	☒ Sì	☐ No	☐ Non specificato
Anno aggiornamento bibliografia	Pediatrico: dicembre 2003 (update giugno 2009) Adulti: 27/5/2003 (update marzo 2010)		
SCHEMA DI *GRADING*	**LIVELLI DI EVIDENZA / FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI** **In children and young people**		

Recommendation grade	Evidence
A	Directly based on category I evidence
B	Directly based on: • category II evidence, **or** • extrapolated recommendation from category I evidence
C	Directly based on: • category III evidence, **or** • extrapolated recommendation from category I or II evidence
D	Directly based on: • category IV evidence, **or** • extrapolated recommendation from category I, II, or III evidence
Good practice point (GPP)	The view of the guideline development group
NICE	Recommendation taken from a NICE Technology Appraisal
Evidence category	**Source**
I	Evidence from: • meta-analysis of randomised controlled trials, **or** • at least one randomised controlled trial
II	Evidence from: • at least one controlled study without randomisation, **or** • at least one other type of quasi-experimental study
III	Evidence from non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case–control studies
IV	Evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities
Adapted from Eccles M, Mason J (2001) How to develop cost-conscious guidelines. *Health Technology Assessment* **5** (16)	

(continua)

In adults

Hierarchy of evidence		Grading of recommendations	
Ia Ib	evidence from meta analysis of randomised controlled trials evidence from at least one randomised controlled trial	A	based on category I evidence
IIa IIb	evidence from at least one controlled study without randomisation evidence from at least one other type of quasi experimental study	B	based on category II evidence or extrapolated from category I
III	evidence from non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case control studies	C	based on category III evidence or extrapolated from category I or II
IV	evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities	D	directly based on category IV evidence or extrapolated from category I, II or III
DS	evidence from diagnostic studies	DS	evidence from diagnostic studies
NICE	evidence from NICE guidelines or Health Technology Appraisal programme	NICE	evidence from NICE guidelines or Health Technology Appraisal programme

Link full text http://www.nice.org.uk/CG15

ACRONIMO	**OSTEBA 2012**		
TITOLO	**CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR DIABETES MELLITUS TYPE 1**		
Organismo e anno di produzione	Agency for Health Technology Assessment from the Basque Country, 2012		
Popolazioni di cui si occupa la linea guida	☒ DM1 Pediatrico ☒ DM1 Adulti ☐ DM2 ☒ Gestazionale/gravidanza		
Interventi di cui si occupa la linea guida	☒ Automonitoraggio ☒ Terapia insulinica ☒ Monitoraggio continuo glicemia ☒ Microinfusori		
È stata elaborata da parte di un gruppo multidisciplinare?	☒ Sì	☐ No	☐ Non specificato
Revisione sistematica	☒ Sì	☐ No	☐ Non specificato
Anno aggiornamento bibliografia	Marzo 2011		
SCHEMA DI *GRADING*	**LIVELLI DI EVIDENZA** **Level of evidence** • 1++ High-quality meta-analyses, systematic reviews of clinical trials or high-quality clinical trials with very low risk of bias • 1+ Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of clinical trials, or well-conducted clinical trials with little risk of bias • 1- Meta-analyses, systematic reviews of clinical trials or clinical trials with high risk of bias • 2++ High quality systematic reviews of case-control or cohort studies. Cohort or case-control studies with very low risk of bias and with high probability to establish a causal relationship • 2+ Well-conducted case control or cohort studies with low risk of bias and a moderate probability of establishing a causal relationship • 2- Case control or cohort studies with high risk of bias and a significant risk that the relationship is not causal • 3 Non-analytical studies such as case reports and case series • 4 Expert opinion		

(continua)

	FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI **Grades of recommendation** • A At least one meta-analysis, a systematic review or a clinical trial rated as 1++ and directly applicable to the target population of the guide; or body of scientific evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results • B A body of scientific evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1 + • C A body of scientific evidence consisting of studies rated as 2 +, directly applicable to the target population of the guide and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 2 ++ • D Scientific evidence level 3 or 4, or extrapolated evidence from studies rated as 2 + **Good clinical practice** Recommended practice based on clinical experience and the consensus of the editorial team
Link full text	http://portal.guiasalud.es/web/guest/catalogo-gpc?p_p_id=EXT_16&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-3&p_p_col_pos=2&p_p_col_count=4&_EXT_16_struts_action=/ext/catalogo/vista_previa&_EXT_16_contenidoId=92578&_EXT_16_version=1.8&_EXT_16_languageId=es_ES&_EXT_16_OtraVentana=si

ACRONIMO	**SIGN 2010**		
TITOLO	**MANAGEMENT OF DIABETES**		
Organismo e anno di produzione	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2010		
Popolazioni di cui si occupa la linea guida	☒ DM1 Pediatrico ☒ DM1 Adulti ☒ DM2 ☒ Gestazionale/gravidanza		
Interventi di cui si occupa la linea guida	☒ Automonitoraggio ☒ Terapia insulinica ☒ Monitoraggio continuo glicemia ☒ Microinfusori		
È stata elaborata da parte di un gruppo multidisciplinare?	☒ Sì	☐ No	☐ Non specificato
Revisione sistematica	☒ Sì	☐ No	☐ Non specificato
Anno aggiornamento bibliografia	2009		
SCHEMA DI *GRADING*	**LIVELLI DI EVIDENZA** **Level of evidence** • 1++ High-quality meta-analyses, systematic reviews of clinical trials or high-quality clinical trials with very low risk of bias • 1+ Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of clinical trials, or well-conducted clinical trials with little risk of bias • 1- Meta-analyses, systematic reviews of clinical trials or clinical trials with high risk of bias • 2++ High quality systematic reviews of case-control or cohort studies. Cohort or case-control studies with very low risk of bias and with high probability to establish a causal relationship • 2+ Well-conducted case control or cohort studies with low risk of bias and a moderate probability of establishing a causal relationship • 2- Case control or cohort studies with high risk of bias and a significant risk that the relationship is not causal • 3 Non-analytical studies such as case reports and case series • 4 Expert opinion		

(continua)

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

Grades of recommendation

- A At least one meta-analysis, a systematic review or a clinical trial rated as 1++ and directly applicable to the target population of the guide; or body of scientific evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
- B A body of scientific evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1 +
- C A body of scientific evidence consisting of studies rated as 2 +, directly applicable to the target population of the guide and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 2 ++
- D Scientific evidence level 3 or 4, or extrapolated evidence from studies rated as 2 +

Good clinical practice

Recommended practice based on clinical experience and the consensus of the editorial team

Link full text	http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/

ACRONIMO	**VA/DoD 2010**
TITOLO	**CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF DIABETES MELLITUS**
Organismo e anno di produzione	The Department of Veterans Affairs (VA) - The Department of Defense (DoD), 2010
Popolazioni di cui si occupa la linea guida	☐ DM1 Pediatrico ☒ DM1 Adulti ☒ DM2 ☒ Gestazionale/gravidanza
Interventi di cui si occupa la linea guida	☒ Automonitoraggio ☒ Terapia insulinica ☒ Monitoraggio continuo glicemia ☒ Microinfusori
È stata elaborata da parte di un gruppo multidisciplinare?	☒ Sì ☐ No ☐ Non specificato
Revisione sistematica	☒ Sì ☐ No ☐ Non specificato
Anno aggiornamento bibliografia	Maggio 2009 (Medline/PubMed); 2009 (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CCTR)
SCHEMA DI *GRADING*	**LIVELLI DI EVIDENZA**

TABLE 1: Quality of Evidence (QE)

I	At least one properly done RCT
II-1	Well designed controlled trial without randomization
II-2	Well designed cohort or case-control analytic study
II-3	Multiple time series, dramatic results of uncontrolled experiment
III	Opinion of respected authorities, case reports, and expert committees

TABLE 2: Overall Quality

Good	High grade evidence (I or II-1) directly linked to health outcome
Fair	High grade evidence (I or II-1) linked to intermediate outcome; *or* Moderate grade evidence (II-2 or II-3) directly linked to health outcome
Poor	Level III evidence or no linkage of evidence to health outcome

TABLE 3: Net Effect of the Intervention

Substantial	More than a small relative impact on a frequent condition with a substantial burden of suffering; *or* A large impact on an infrequent condition with a significant impact on the individual patient level.
Moderate	A small relative impact on a frequent condition with a substantial burden of suffering; *or* A moderate impact on an infrequent condition with a significant impact on the individual patient level.
Small	A negligible relative impact on a frequent condition with a substantial burden of suffering; *or* A small impact on an infrequent condition with a significant impact on the individual patient level.
Zero or Negative	Negative impact on patients; *or* No relative impact on either a frequent condition with a substantial burden of suffering; *or* An infrequent condition with a significant impact on the individual patient level.

(continua)

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

TABLE 4: Final Grade of Recommendation

	The net benefit of the intervention			
Quality of Evidence	**Substantial**	**Moderate**	**Small**	**Zero or Negative**
Good	*A*	*B*	*C*	*D*
Fair	*B*	*B*	*C*	*D*
Poor	*I*	*I*	*I*	*I*

Grades of recommendation

- A A strong recommendation that the intervention is always indicated and acceptable
- B A recommendation that the intervention may be useful/effective
- C A recommendation that the intervention may be considered
- D A recommendation that a procedure may be considered not useful/effective, or may be harmful
- I Insufficient evidence to recommend for or against - the clinician will use clinical judgment

Link full text	http://www.healthquality.va.gov/diabetes/

Appendice 5.

Raccomandazioni originali delle linee guida incluse

Delle 13 linee guida incluse sulla base della popolazione *target* e della qualità metodologica (vedi *Appendice 1*), quattro (AAP, 2013; HAS, 2013; NHMRC, 2009; NICE, 2009) non presentano raccomandazioni utili per nessuno dei dispositivi considerati; non sono pertanto riportate in questa Appendice.

ADA 2014					
PATOLOGIA/ POPOLAZIONE **INTERVENTO**	**GENERALE**	**DIABETE MELLITO TIPO 1 ETÀ PEDIATRICA**	**DIABETE MELLITO TIPO 1 ETÀ ADULTA**	**DIABETE MELLITO IN GRAVIDANZA/DIABETE GRAVIDICO**	**DIABETE MELLITO TIPO 2**
MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO	CGM may be a supplemental tool to SMBG in those with hypoglycaemia unawareness and/or frequent hypoglycemic episodes. **E**	Although the evidence for A1C lowering is less strong in children, teens, and younger adults, CGM may be helpful in these groups. Success correlates with adherence to ongoing use of the device. **C**	When used properly, continuous glucose monitoring (CGM) in conjunction with intensive insulin regimens is a useful tool to lower A1C in selected adults (aged ≥25 years) with type 1 diabetes. **A**	…	
MICROINFUSORI	…	Most people with type 1 diabetes should be treated with MDI injections three to four injections per day of basal and prandial insulin) or continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). **A**		…	…
MICROINFUSORE ACCOPPIATO A GLUCOMETRO	…	4. For patients with frequent nocturnal hypoglycemia and/or hypoglycemia unawareness, use of sensor-augmented low glucose suspend threshold pump may be considered.		…	…

AMD-SID 2014					
PATOLOGIA/ POPOLAZIONE **INTERVENTO**	**GENERALE**	**DIABETE MELLITO TIPO 1 ETÀ PEDIATRICA**	**DIABETE MELLITO TIPO 1 ETÀ ADULTA**	**DIABETE MELLITO IN GRAVIDANZA/DIABETE GRAVIDICO**	**DIABETE MELLITO TIPO 2**
MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO	Il CGM può contribuire a ridurre le ipoglicemie e può essere utile nel trattamento di soggetti proni all'ipoglicemica o con sindrome da ipoglicemia inavvertita. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione E)**	Il CGM può essere di utilità nel ridurre l'HbA1c in diabetici tipo 1 in altre classi di età, in particolare nei bambini e comunque nei soggetti che dimostrano una buona aderenza all'utilizzo continuativo dello strumento. **(Livello della prova II, Forza della raccomandazione C)** Il monitoraggio continuo del glucosio *real time* può essere usato con efficacia per raggiungere i livelli desiderati di HbA1c senza aumentare il rischio di gravi ipoglicemie, per ridurre le ipoglicemie gravi e per accorciare il tempo trascorso in ipoglicemia. L'efficacia del monitoraggio è correlata al tempo di utilizzo del sensore. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)**	Il monitoraggio glicemico continuo (CGM) in associazione alla terapia insulinica intensiva, in pazienti con diabete tipo 1 selezionati e di età superiore ai 25 è uno strumento utile per ridurre l'HbA1c. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**	Il monitoraggio continuo del glucosio sc può essere utile in gravidanza, in aggiunta all'autocontrollo su sangue capillare, in donne selezionate con diabete tipo 1, soprattutto in presenza di episodi di ipoglicemia non avvertita. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**	…

MICROINFUSORI	…	In soggetti selezionati che, malgrado un regime *basal-bolus* ottimale, presentino scarso controllo metabolico, marcata instabilità metabolica con ipoglicemie ricorrenti o ridotto fabbisogno insulinico può essere considerata l'indicazione all'uso del microinfusore; l'infusione continua di insulina tramite pompa può migliorare il controllo metabolico e la qualità di vita in tutte le fasce di età. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)**	In soggetti selezionati che, malgrado un regime *basal-bolus* ottimale, presentino scarso controllo glicemico e/o ipoglicemie ricorrenti, può essere considerata l'indicazione all'uso del microinfusore da parte di un team esperto nel suo utilizzo. **(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)**	Le donne con diabete pre-gestazionale tipo 1 devono essere trattate con plurime somministrazioni secondo schemi di terapia insulinica (*basal-bolus*), o con l'utilizzo del microinfusore (CSII). Anche nel diabete pre-gestazionale tipo 2 l'ottimizzazione del compenso rende generalmente necessaria l'adozione di una terapia insulinica intensiva. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**	…
MICROINFUSORE ACCOPPIATO A GLUCOMETRO	…	L'associazione fra monitoraggio continuo del glucosio *real time* e infusione continua di insulina tramite pompa, con sospensione automatica dell'infusione in caso di ipoglicemia notturna (*sensor augmented pump*) riduce l'incidenza combinata di ipoglicemia grave e moderata, ma non modifica i livelli di HbA1c. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)**	…	…	…

APEG-ADS 2011					
PATOLOGIA/ POPOLAZIONE **INTERVENTO**	**GENERALE**	**DIABETE MELLITO TIPO 1 ETÀ PEDIATRICA**	**DIABETE MELLITO TIPO 1 ETÀ ADULTA**	**DIABETE MELLITO IN GRAVIDANZA/DIABETE GRAVIDICO**	**DIABETE MELLITO TIPO 2**
MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO	…	R6.1 Real time CGM may be considered for individuals expected to adhere with therapy, but routine use is not currently recommended (Grade C). *Practice points* PP6.1.1 Real time CGM could be considered for use by specialist units, in specific patient populations, such as those with hypoglycaemia unawareness, recurrent severe hypoglycaemia or suspected nocturnal hypoglycaemia. In these situations, use of a hypoglycaemia alarm in a real-time monitoring system may help to treat hypoglycaemia in a timely manner and prevent severe episodes of hypoglycaemia. PP6.1.2 When combined with CSII therapy, evidence from sensor-augmented CSII studies supports use of real time CGM to improve HbA1c when they are used at least 70% of the time. PP6.1.3 It is essential that individuals using these real time monitoring systems be provided with education in the correct use of the real time monitoring device and the correct interpretation of results. PP6.1.4 Real time CGM systems are not currently reimbursed by the NDSS or health insurance funds. Given current cost constraints, they are most likely to be useful over short periods of time, to aid profile setting and trouble shooting in glycaemic control.		…	…

		R6.2 Retrospective CGM systems are not recommended for routine use to improve glycaemic control or reduce severe hypoglycaemia, but may be considered for children and adolescents (Grade C). *Practice points* PP6.2.1 Retrospective CGM systems could be considered for use by specialist units, in specific patient populations such as those with suspected nocturnal hypoglycaemia. PP6.2.2 Retrospective CGM systems are not currently reimbursed by the NDSS or health insurance funds. These systems are designed to be used continuously over short periods of time (e.g. up to 6 days continuously), to aid profile setting and trouble shooting in glycaemic control.		
MICROINFUSORI	…	R7.2 Nonsensor-augmented CSII should be considered for use in individuals in whom the expected magnitude of benefit is clinically significant in terms of reducing HbA1c, reducing hypoglycaemia or improving QoL (Grade C). Practice points PP7.2 Individuals who may be likely to benefit from CSII pump therapy, as part of intensive diabetes management, are: • some children and adolescents, including infants and young children, and pregnant women (ideally preconception) • individuals with microvascular complications of diabetes • individuals with reduced hypoglycaemia awareness • individuals (or their supervising adults) with desirable motivational factors; for example, those seeking to improve blood glucose control and having realistic expectations	…	…

		• individuals exhibiting desirable CSII treatment-related behavioural factors, including those who: - are able to perform carbohydrate counting - are currently undertaking four or more blood glucose tests per day - have reliable adult supervision (in paediatrics), and a history of good self-management skills (in adults) - are able to master the technical skills of CSII - are reliable in follow-up health care.			
MICROINFUSORE ACCOPPIATO A GLUCOMETRO	…	…	…	…	…

CDA 2013					
PATOLOGIA/ POPOLAZIONE **INTERVENTO**	**GENERALE**	**DIABETE MELLITO TIPO 1 ETÀ PEDIATRICA**	**DIABETE MELLITO TIPO 1 ETÀ ADULTA**	**DIABETE MELLITO IN GRAVIDANZA/DIABETE GRAVIDICO**	**DIABETE MELLITO TIPO 2**
MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO	…	…	…	…	**…**
MICROINFUSORI	…	7. Insulin therapy should be assessed at each clinical encounter to ensure it still enables the child to meet A1C targets, minimizes the risk of hypoglycemia and allows flexibility in carbohydrate intake, daily schedule and activities [Grade D, Consensus]. If these goals are not being met, an intensified diabetes management approach (including increased education, monitoring and contact with diabetes team) should be used [Grade A, Level 1(4) for adolescents; Grade D, Consensus for younger children], and treatment options may include the following:	1. To achieve glycemic targets in adults with type 1 diabetes, basal-bolus insulin regimens or CSII as part of an intensive diabetes management regimen should be used [Grade A, Level 1A (16)].	…	…

		• Increased frequency of injections [Grade D, Consensus] • Change in the type of basal and/or bolus insulin [Grade B, Level 2 (19), for adolescents; Grade D, Consensus, for younger children] • Change to continuous subcutaneous insulin infusion therapy [Grade C, Level 3 (136)]			
MICROINFUSORE ACCOPPIATO A GLUCOMETRO	…	…	…	…	…

ICSI 2012					
PATOLOGIA/ POPOLAZIONE **INTERVENTO**	**GENERALE**	**DIABETE MELLITO TIPO 1 ETÀ PEDIATRICA**	**DIABETE MELLITO TIPO 1 ETÀ ADULTA**	**DIABETE MELLITO IN GRAVIDANZA/DIABETE GRAVIDICO**	**DIABETE MELLITO TIPO 2**
MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO	…	…	…	…	…
MICROINFUSORI	…	…	…	…	Insulin pump therapy may be helpful for patients who are interested in more intensified management of blood glucose and want more flexibility, or if pregnancy is desired. Candidates for pump therapy should be evaluated by an endocrinologist or diabetes specialist to assess patient understanding, self-care knowledge including medical nutrition therapy, responsibility and commitment. Insulin pump therapy is more commonly used in type 1 patients but is also being used by some type 2 patients
MICROINFUSORE ACCOPPIATO A GLUCOMETRO	…	…	…	…	…

NICE 2010					
PATOLOGIA/ POPOLAZIONE **INTERVENTO**	**GENERALE**	**DIABETE MELLITO TIPO 1 ETÀ PEDIATRICA**	**DIABETE MELLITO TIPO 1 ETÀ ADULTA**	**DIABETE MELLITO IN GRAVIDANZA/DIABETE GRAVIDICO**	**DIABETE MELLITO TIPO 2**
MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO	…	1.2.6.14 Children and young people with type 1 diabetes who have persistent problems with hypoglycaemia unawareness or repeated hypoglycaemia or hyperglycaemia should be offered continuous glucose monitoring systems. **B** 1.2.6.15 Children and young people with type 1 diabetes should be offered blood glucose monitors with memories (as opposed to monitors without memories) because these are associated with improved patient satisfaction. **B**	…	…	…
MICROINFUSORI	…	1.2.2.8 Continuous subcutaneous insulin infusion (or insulin pump therapy) is recommended as an option for people with type 1 diabetes provided that: **NICE**	1.9.3.13 Continuous subcutaneous insulin infusion (or insulin pump therapy) is recommended as an option for people with type 1 diabetes provided that: **NICE**	…	…

		• multiple-dose insulin therapy (including, where appropriate, the use of insulin glargine) has failed; and • those receiving the treatment have the commitment and competence to use the therapy effectively. 1.2.2.9 Continuous subcutaneous insulin infusion therapy should be initiated only by a trained specialist team, which should normally comprise a physician with a specialist interest in insulin pump therapy, a diabetes specialist nurse and a dietitian. **NICE** 1.2.2.10 All individuals beginning continuous subcutaneous insulin infusion therapy should be provided with specific training in its use. Ongoing support from a specialist team should be available, particularly in the period immediately following the initiation of continuous subcutaneous insulin infusion. It is recommended	• multiple-dose insulin therapy (including, where appropriate, the use of insulin glargine) has failed; and • those receiving the treatment have the commitment and competence to use the therapy effectively		

		that specialist teams should agree a common core of advice appropriate for continuous subcutaneous insulin infusion users. **NICE** 1.2.2.11 Established users of continuous subcutaneous insulin infusion therapy should have their insulin management reviewed by their specialist team so that a decision can be made about whether a trial or a switch to multiple-dose insulin incorporating insulin glargine would be appropriate. **NICE**			
MICROINFUSORE ACCOPPIATO A GLUCOMETRO	…	…	…	…	…

OSTEBA 2012					
PATOLOGIA/ POPOLAZIONE **INTERVENTO**	**GENERALE**	**DIABETE MELLITO TIPO 1 ETÀ PEDIATRICA**	**DIABETE MELLITO TIPO 1 ETÀ ADULTA**	**DIABETE MELLITO IN GRAVIDANZA/DIABETE GRAVIDICO**	**DIABETE MELLITO TIPO 2**
MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO	…	A Although continuous glucose monitoring can be an instrument to improve or maintain metabolic control in patients motivated and trained in intensive care, if it is used continuously, its universal use is not recommended for people with diabetes mellitus type 1		…	…
MICROINFUSORI	…	√ The treatment with continuous subcutaneous insulin infusion pump is not a universal option for all patients with diabetes mellitus type 1, as candidates for this treatment must have a high level of diabetes education and have the support of a health team expert in this type of therapy. Therefore, to achieve greater profitability of the treatment, a proper selection of the candidate patients should be carried out, taking into account the metabolic control, the risk of acute complications acute and the higher cost A The use of insulin pumps in patients with poor glycaemic control or disabling hypoglycaemias which have made invalid other conventional treatments (multiple dose insulin therapy) and which are able to achieve good adherence to the treatment, is recommended.		√ The HbA1c level is not the only criterion to be considered when recommending the use of CSII treatment in pregnancy. This treatment option should be considered when a target less than 7% of HbA1c level has not been achieved, after previously having optimized other aspects, integrating data from metabolic control, presence of difficult to manage hypoglycaemia, the quality of life of patients and the availability of the resource in the workplace If necessary, the continuous insulin infusion pump therapy will be offered.	
MICROINFUSORE ACCOPPIATO A GLUCOMETRO					

SIGN 2010					
PATOLOGIA/ POPOLAZIONE **INTERVENTO**	**GENERALE**	**DIABETE MELLITO TIPO 1 ETÀ PEDIATRICA**	**DIABETE MELLITO TIPO 1 ETÀ ADULTA**	**DIABETE MELLITO IN GRAVIDANZA/DIABETE GRAVIDICO**	**DIABETE MELLITO TIPO 2**
MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO	CGM should not be used routinely in people with diabetes	…	…	**B** Continuous glucose monitoring may be considered in women with type 1 and type 2 diabetes	…
MICROINFUSORI	…	**A** CSII therapy is associated with modest improvements in glycaemic control and should be considered for patients unable to achieve their glycaemic targets. **B** CSII therapy should be considered in patients who experience recurring episodes of severe hypoglycaemia. • An insulin pump is recommended for those with very low basal insulin requirements (such as infants and very young children), for whom even small doses of basal insulin analogue may result in hypoglycaemia • Pump therapy should be available from a local multidisciplinary pump clinic for patients who have undertaken structured education • Targets for improvement in HbA1c and/or reduction in hypoglycaemia should be agreed by patients using CSII therapy and their multidisciplinary diabetes care team. Progress against targets should be monitored and, if appropriate, alternative treatment strategies should be offered		…	…
MICROINFUSORE ACCOPPIATO A GLUCOMETRO	…	…	…	…	…

VA/DoD 2010					
PATOLOGIA/ POPOLAZIONE **INTERVENTO**	**GENERALE**	**DIABETE MELLITO TIPO 1 ETÀ PEDIATRICA**	**DIABETE MELLITO TIPO 1 ETÀ ADULTA**	**DIABETE MELLITO IN GRAVIDANZA/DIABETE GRAVIDICO**	**DIABETE MELLITO TIPO 2**
MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO	…	…	…	…	…
MICROINFUSORI	2. CSII therapy should only be considered in patients who have either documented type 1 diabetes [history of DKA, low c-peptide or evidence of pancreatic autoimmunity] or be insulin deficient with a need for intensive insulin therapy to maintain glycemic control and are not able to maintain it using multiple daily injections (MDI) therapy. This may include patients with: a. Poor glycemic control (including wide glucose excursions with hyperglycemia and serious hypoglycemia and those not meeting HbA1c goal) despite an optimized regimen using MDI in conjunction with lifestyle modification. [A] b. Marked dawn phenomenon (fasting AM hyperglycemia) not		…	…	4. The use of CSII over MDI regimens is not recommended in most patients with type 2 diabetes. [D]

	controlled using NPH at bedtime, glargine or detemir. [B] c. Recurrent nocturnal hypoglycemia despite optimized regimen using glargine or detemir. [B] d. Circumstances of employment or physical activity, for example shift work, in which MDI regimens have been unable to maintain glycemic control. [I] 3. Patients using CSII should have: a. Demonstrated willingness and ability to play an active role in diabetes self-management to include frequent self-monitoring of blood glucose (SMBG), and to have frequent contact with their healthcare team b. Completed a comprehensive diabetes education program				
MICROINFUSORE ACCOPPIATO A GLUCOMETRO	…	…	…	…	…

COLLANA DOSSIER

Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

1990

1. Centrale a carbone "Rete 2": valutazione dei rischi. Bologna. **(*)**
2. Igiene e medicina del lavoro: componente della assistenza sanitaria di base. Servizi di igiene e medicina del lavoro. (Traduzione di rapporti OMS). Bologna. **(*)**
3. Il rumore nella ceramica: prevenzione e bonifica. Bologna. **(*)**
4. Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione. I edizione - 1990. Bologna. **(*)**
5. Catalogo delle biblioteche SEDI - CID - CEDOC e Servizio documentazione e informazione dell'ISPESL. Bologna. **(*)**

1991

6. Lavoratori immigrati e attività dei servizi di medicina preventiva e igiene del lavoro. Bologna. **(*)**
7. Radioattività naturale nelle abitazioni. Bologna. **(*)**
8. Educazione alimentare e tutela del consumatore "Seminario regionale Bologna 1-2 marzo 1990". Bologna. **(*)**

1992

9. Guida alle banche dati per la prevenzione. Bologna.
10. Metodologia, strumenti e protocolli operativi del piano dipartimentale di prevenzione nel comparto rivestimenti superficiali e affini della provincia di Bologna. Bologna. **(*)**
11. I Coordinamenti dei Servizi per l'Educazione sanitaria (CSES): funzioni, risorse e problemi. Sintesi di un'indagine svolta nell'ambito dei programmi di ricerca sanitaria finalizzata (1989 - 1990). Bologna. **(*)**
12. Epi Info versione 5. Un programma di elaborazione testi, archiviazione dati e analisi statistica per praticare l'epidemiologia su personal computer. Programma (dischetto A). Manuale d'uso (dischetto B). Manuale introduttivo. Bologna.
13. Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione in Emilia-Romagna. 2ª edizione. Bologna.

1993

14. Amianto 1986-1993. Legislazione, rassegna bibliografica, studi italiani di mortalità, proposte operative. Bologna. **(*)**
15. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1991. Bologna. **(*)**
16. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica delle USL dell'Emilia-Romagna, 1991. Bologna. **(*)**
17. Metodi analitici per lo studio delle matrici alimentari. Bologna. **(*)**

1994

18. Venti anni di cultura per la prevenzione. Bologna.
19. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna 1992. Bologna. **(*)**
20. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1992. Bologna. **(*)**
21. Atlante regionale degli infortuni sul lavoro. 1986-1991. 2 volumi. Bologna. **(*)**

(*) volumi disponibili presso l'Agenzia sanitaria e sociale regionale. Sono anche scaricabili dal sito http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier

22. Atlante degli infortuni sul lavoro del distretto di Ravenna. 1989-1992. Ravenna. **(*)**

23. 5ª Conferenza europea sui rischi professionali. Riccione, 7-9 ottobre 1994. Bologna.

1995

24. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna 1993. Bologna. **(*)**

25. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1993. Bologna. **(*)**

1996

26. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna. Sintesi del triennio 1992-1994. Dati relativi al 1994. Bologna. **(*)**

27. Lavoro e salute. Atti della 5a Conferenza europea sui rischi professionali. Riccione, 7-9 ottobre 1994. Bologna. **(*)**

28. Gli scavi in sotterraneo. Analisi dei rischi e normativa in materia di sicurezza. Ravenna. **(*)**

1997

29. La radioattività ambientale nel nuovo assetto istituzionale. Convegno Nazionale AIRP. Ravenna. **(*)**

30. Metodi microbiologici per lo studio delle matrici alimentari. Ravenna. **(*)**

31. Valutazione della qualità dello screening del carcinoma della cervice uterina. Ravenna. **(*)**

32. Valutazione della qualità dello screening mammografico del carcinoma della mammella. Ravenna. **(*)**

33. Processi comunicativi negli screening del tumore del collo dell'utero e della mammella (parte generale). Proposta di linee guida. Ravenna. **(*)**

34. EPI INFO versione 6. Ravenna. **(*)**

1998

35. Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore del collo dell'utero. Vademecum per gli operatori di front-office. Ravenna.

36. Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore della mammella. Vademecum per gli operatori di front-office. Ravenna. **(*)**

37. Centri di Produzione Pasti. Guida per l'applicazione del sistema HACCP. Ravenna. **(*)**

38. La comunicazione e l'educazione per la prevenzione dell'AIDS. Ravenna. **(*)**

39. Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 - 1995-1997. Ravenna. **(*)**

1999

40. Progetti di educazione alla salute nelle Aziende sanitarie dell'Emilia Romagna. Catalogo 1995 - 1997. Ravenna. **(*)**

2000

41. Manuale di gestione e codifica delle cause di morte, Ravenna.

42. Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 - 1998-1999. Ravenna. **(*)**

43. Comparto ceramiche: profilo dei rischi e interventi di prevenzione. Ravenna. **(*)**

44. L'Osservatorio per le dermatiti professionali della provincia di Bologna. Ravenna. **(*)**

45. SIDRIA Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente. Ravenna. **(*)**

46. Neoplasie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. **(*)**

2001

47. Salute mentale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. **(*)**

48. Infortuni e sicurezza sul lavoro. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. **(*)**

49. Salute Donna. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. **(*)**

50. Primo report semestrale sull'attività di monitoraggio sull'applicazione del D.Lgs 626/94 in Emilia-Romagna. Ravenna. **(*)**

51. Alimentazione. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. **(*)**

52. Dipendenze patologiche. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. **(*)**

53. Anziani. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. **(*)**

54. La comunicazione con i cittadini per la salute. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. **(*)**

55. Infezioni ospedaliere. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. **(*)**

56. La promozione della salute nell'infanzia e nell'età evolutiva. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. **(*)**

57. Esclusione sociale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. **(*)**

58. Incidenti stradali. Proposta di Patto per la sicurezza stradale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. **(*)**

59. Malattie respiratorie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. **(*)**

2002

60. AGREE. Uno strumento per la valutazione della qualità delle linee guida cliniche. Bologna. **(*)**

61. Prevalenza delle lesioni da decubito. Uno studio della Regione Emilia-Romagna. Bologna. **(*)**

62. Assistenza ai pazienti con tubercolosi polmonare nati all'estero. Risultati di uno studio caso-controllo in Emilia-Romagna. Bologna. **(*)**

63. Infezioni ospedaliere in ambito chirurgico. Studio multicentrico nelle strutture sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna. **(*)**

64. Indicazioni per l'uso appropriato della chirurgia della cataratta. Bologna. **(*)**

65. Percezione della qualità e del risultato delle cure. Riflessione sugli approcci, i metodi e gli strumenti. Bologna. **(*)**

66. Le Carte di controllo. Strumenti per il governo clinico. Bologna. **(*)**

67. Catalogo dei periodici. Archivio storico 1970-2001. Bologna.

68. Thesaurus per la prevenzione. 2a edizione. Bologna. **(*)**

69. Materiali documentari per l'educazione alla salute. Archivio storico 1970-2000. Bologna. **(*)**

70. I Servizi socio-assistenziali come area di policy. Note per la programmazione sociale regionale. Bologna. **(*)**

71. Farmaci antimicrobici in età pediatrica. Consumi in Emilia-Romagna. Bologna. **(*)**

72. Linee guida per la chemioprofilassi antibiotica in chirurgia. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna. **(*)**

73. Liste di attesa per la chirurgia della cataratta: elaborazione di uno score clinico di priorità. Bologna. **(*)**

74. Diagnostica per immagini. Linee guida per la richiesta. Bologna. **(*)**

75. FMEA-FMECA. Analisi dei modi di errore/guasto e dei loro effetti nelle organizzazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 1. Bologna.

2003

76. Infezioni e lesioni da decubito nelle strutture di assistenza per anziani. Studio di prevalenza in tre Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Bologna. **(*)**

77. Linee guida per la gestione dei rifiuti prodotti nelle Aziende sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna. **(*)**

78. Fattibilità di un sistema di sorveglianza dell'antibioticoresistenza basato sui laboratori. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna. **(*)**

79. Valutazione dell'appropriatezza delle indicazioni cliniche di utilizzo di MOC ed eco-color-Doppler e impatto sui tempi di attesa. Bologna. **(*)**

80. Promozione dell'attività fisica e sportiva. Bologna. **(*)**

81. Indicazioni all'utilizzo della tomografia ad emissione di positroni (FDG - PET) in oncologia. Bologna. **(*)**

82. Applicazione del DLgs 626/94 in Emilia-Romagna. Report finale sull'attività di monitoraggio. Bologna. **(*)**

83. Organizzazione aziendale della sicurezza e prevenzione. Guida per l'autovalutazione. Bologna. **(*)**

84. I lavori di Francesca Repetto. Bologna, 2003. **(*)**

85. Servizi sanitari e cittadini: segnali e messaggi. Bologna. **(*)**

86. Il sistema di incident reporting nelle organizzazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 2. Bologna. **(*)**

87. I Distretti nella Regione Emilia-Romagna. Bologna. **(*)**

88. Misurare la qualità: il questionario. Sussidi per l'autovalutazione e l'accreditamento. Bologna. **(*)**

2004

89. Promozione della salute per i disturbi del comportamento alimentare. Bologna. **(*)**

90. La gestione del paziente con tubercolosi: il punto di vista dei professionisti. Bologna. **(*)**

91. Stent a rilascio di farmaco per gli interventi di angioplastica coronarica. Impatto clinico ed economico. Bologna. **(*)**

92. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2003. Bologna. **(*)**

93. Le liste di attesa dal punto di vista del cittadino. Bologna. **(*)**

94. Raccomandazioni per la prevenzione delle lesioni da decubito. Bologna. **(*)**

95. Prevenzione delle infezioni e delle lesioni da decubito. Azioni di miglioramento nelle strutture residenziali per anziani. Bologna. **(*)**

96. Il lavoro a tempo parziale nel Sistema sanitario dell'Emilia-Romagna. Bologna. **(*)**

97. Il sistema qualità per l'accreditamento istituzionale in Emilia-Romagna. Sussidi per l'autovalutazione e l'accreditamento. Bologna.

98. La tubercolosi in Emilia-Romagna. 1992-2002. Bologna. **(*)**

99. La sorveglianza per la sicurezza alimentare in Emilia-Romagna nel 2002. Bologna. **(*)**

100. Dinamiche del personale infermieristico in Emilia-Romagna. Permanenza in servizio e mobilità in uscita. Bologna. **(*)**

101. Rapporto sulla specialistica ambulatoriale 2002 in Emilia-Romagna. Bologna. **(*)**

102. Antibiotici sistemici in età pediatrica. Prescrizioni in Emilia-Romagna 2000-2002. Bologna. **(*)**

103. Assistenza alle persone affette da disturbi dello spettro autistico. Bologna.

104. Sorveglianza e controllo delle infezioni ospedaliere in terapia intensiva. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna. **(*)**

2005

105. SapereAscoltare. Il valore del dialogo con i cittadini. Bologna. **(*)**

106. La sostenibilità del lavoro di cura. Famiglie e anziani non autosufficienti in Emilia-Romagna. Sintesi del progetto. Bologna. **(*)**

107. Il bilancio di missione per il governo della sanità dell'Emilia-Romagna. Bologna. **(*)**

108. Contrastare gli effetti negativi sulla salute di disuguaglianze sociali, economiche o culturali. Premio Alessandro Martignani - III edizione. Catalogo. Bologna. **(*)**

109. Rischio e sicurezza in sanità. Atti del convegno Bologna, 29 novembre 2004. Sussidi per la gestione del rischio 3. Bologna.

110. Domanda di care domiciliare e donne migranti. Indagine sul fenomeno delle badanti in Emilia-Romagna. Bologna. **(*)**

111. Le disuguaglianze in ambito sanitario. Quadro normativo ed esperienze europee. Bologna. **(*)**

112. La tubercolosi in Emilia-Romagna. 2003. Bologna. **(*)**

113. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2004. Bologna. **(*)**

114. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2004. Bologna. **(*)**

115. Proba Progetto Bambini e antibiotici. I determinanti della prescrizione nelle infezioni delle alte vie respiratorie. Bologna. **(*)**

116. Audit delle misure di controllo delle infezioni post-operatorie in Emilia-Romagna. Bologna. **(*)**

2006

117. Dalla Pediatria di comunità all'Unità pediatrica di Distretto. Bologna. **(*)**

118. Linee guida per l'accesso alle prestazioni di eco-color doppler: impatto sulle liste di attesa. Bologna. **(*)**

119. Prescrizioni pediatriche di antibiotici sistemici nel 2003. Confronto in base alla tipologia di medico curante e medico prescrittore. Bologna. **(*)**

120. Tecnologie informatizzate per la sicurezza nell'uso dei farmaci. Sussidi per la gestione del rischio 4. Bologna. **(*)**

121. Tomografia computerizzata multistrato per la diagnostica della patologia coronarica. Revisione sistematica della letteratura. Bologna. **(*)**

122. Tecnologie per la sicurezza nell'uso del sangue. Sussidi per la gestione del rischio 5. Bologna. **(*)**

123. Epidemie di infezioni correlate all'assistenza sanitaria. Sorveglianza e controllo. Bologna.

124. Indicazioni per l'uso appropriato della FDG-PET in oncologia. Sintesi. Bologna. **(*)**

125. Il clima organizzativo nelle Aziende sanitarie - ICONAS. Cittadini, Comunità e Servizio sanitario regionale. Metodi e strumenti. Bologna. **(*)**

126. Neuropsichiatria infantile e Pediatria. Il progetto regionale per i primi anni di vita. Bologna. **(*)**

127. La qualità percepita in Emilia-Romagna. Strategie, metodi e strumenti per la valutazione dei servizi. Bologna. **(*)**

128. La guida DISCERNere. Valutare la qualità dell'informazione in ambito sanitario. Bologna. **(*)**

129. Qualità in genetica per una genetica di qualità. Atti del convegno Ferrara, 15 settembre 2005. Bologna. **(*)**

130. La root cause analysis per l'analisi del rischio nelle strutture sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 6. Bologna.

131. La nascita pre-termine in Emilia-Romagna. Rapporto 2004. Bologna. **(*)**

132. Atlante dell'appropriatezza organizzativa. I ricoveri ospedalieri in Emilia-Romagna. Bologna. **(*)**

133. Reprocessing degli endoscopi. Indicazioni operative. Bologna. **(*)**

134. Reprocessing degli endoscopi. Eliminazione dei prodotti di scarto. Bologna. **(*)**

135. Sistemi di identificazione automatica. Applicazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 7. Bologna. **(*)**

136. Uso degli antimicrobici negli animali da produzione. Limiti delle ricette veterinarie per attività di farmacosorveglianza. Bologna. **(*)**

137. Il profilo assistenziale del neonato sano. Bologna. **(*)**

138. Sana o salva? Adesione e non adesione ai programmi di screening femminili in Emilia-Romagna. Bologna. **(*)**

139. La cooperazione internazionale negli Enti locali e nelle Aziende sanitarie. Premio Alessandro Martignani - IV edizione. Catalogo. Bologna.

140. Sistema regionale dell'Emilia-Romagna per la sorveglianza dell'antibioticoresistenza. 2003-2005. Bologna. **(*)**

2007

141. Accreditamento e governo clinico. Esperienze a confronto. Atti del convegno Reggio Emilia, 15 febbraio 2006. Bologna.

142. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2005. Bologna. **(*)**

143. Progetto LaSER. Lotta alla sepsi in Emilia-Romagna. Razionale, obiettivi, metodi e strumenti. Bologna. **(*)**

144. La ricerca nelle Aziende del Servizio sanitario dell'Emilia-Romagna. Risultati del primo censimento. Bologna. **(*)**

145. Disuguaglianze in cifre. Potenzialità delle banche dati sanitarie. Bologna. **(*)**

146. Gestione del rischio in Emilia-Romagna 1999-2007. Sussidi per la gestione del rischio 8. Bologna. **(*)**

147. Accesso per priorità in chirurgia ortopedica. Elaborazione e validazione di uno strumento. Bologna. **(*)**

148. I Bilanci di missione 2005 delle Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Bologna. **(*)**

149. E-learning in sanità. Bologna. **(*)**

150. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2002-2006. Bologna. **(*)**

151. "Devo aspettare qui?" Studio etnografico delle traiettorie di accesso ai servizi sanitari a Bologna. Bologna. **(*)**

152. L'abbandono nei Corsi di laurea in infermieristica in Emilia-Romagna: una non scelta? Bologna. **(*)**

153. Faringotonsillite in età pediatrica. Linea guida regionale. Bologna. **(*)**

154. Otite media acuta in età pediatrica. Linea guida regionale. Bologna. **(*)**

155. La formazione e la comunicazione nell'assistenza allo stroke. Bologna. **(*)**

156. Atlante della mortalità in Emilia-Romagna 1998-2004. Bologna. **(*)**

157. FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato. Bologna. **(*)**

158. Mediare i conflitti in sanità. L'approccio dell'Emilia-Romagna. Sussidi per la gestione del rischio 9. Bologna. **(*)**

159. L'audit per il controllo degli operatori del settore alimentare. Indicazioni per l'uso in Emilia-Romagna. Bologna. **(*)**

160. Politiche e piani d'azione per la salute mentale dell'infanzia e dell'adolescenza. Bologna. **(*)**

2008

161. Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2006. Bologna. **(*)**

162. Tomografia computerizzata multistrato per la diagnostica della patologia coronarica. Revisione sistematica della letteratura e indicazioni d'uso appropriato. Bologna. **(*)**

163. Le Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Una lettura di sintesi dei Bilanci di missione 2005 e 2006. Bologna. **(*)**

164. La rappresentazione del capitale intellettuale nelle organizzazioni sanitarie. Bologna. **(*)**

165. L'accreditamento istituzionale in Emilia-Romagna. Studio pilota sull'impatto del processo di accreditamento presso l'Azienda USL di Ferrara. Bologna. **(*)**

166. Assistenza all'ictus. Modelli organizzativi regionali. Bologna. **(*)**

167. La chirurgia robotica: il robot da Vinci. ORIentamenti 1. Bologna. **(*)**

168. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2007. Bologna. **(*)**

169. Le opinioni dei professionisti della sanità sulla formazione continua. Bologna. **(*)**

170. Per un Osservatorio nazionale sulla qualità dell'Educazione continua in medicina. Bologna. **(*)**

171. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2007. Bologna. **(*)**

2009

172. La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE. L'esperienza sui farmaci oncologici. Bologna. **(*)**

173. Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2007. Bologna. **(*)**

174. I tutor per la formazione nel Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna. Rapporto preliminare. Bologna. **(*)**

175. Percorso nascita e qualità percepita. Analisi bibliografica. Bologna. **(*)**

176. Utilizzo di farmaci antibatterici e antimicotici in ambito ospedaliero in Emilia-Romagna. Rapporto 2007. Bologna. **(*)**

177. Ricerca e innovazione tecnologica in sanità. Opportunità e problemi delle forme di collaborazione tra Aziende sanitarie e imprenditoria biomedicale. Bologna. **(*)**

178. Profili di assistenza degli ospiti delle strutture residenziali per anziani. La sperimentazione del Sistema RUG III in Emilia-Romagna. Bologna. **(*)**

179. Profili di assistenza e costi del diabete in Emilia-Romagna. Analisi empirica attraverso dati amministrativi (2005 - 2007). Bologna. **(*)**

180. La sperimentazione dell'audit civico in Emilia-Romagna: riflessioni e prospettive. Bologna. **(*)**

181. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2008. Bologna. **(*)**

182. La ricerca come attività istituzionale del Servizio sanitario regionale. Principi generali e indirizzi operativi per le Aziende sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna. **(*)**

183. I Comitati etici locali in Emilia-Romagna. Bologna. **(*)**

184. Il Programma di ricerca Regione-Università. 2007-2009. Bologna. **(*)**

185. Il Programma Ricerca e innovazione (PRI E-R) dell'Emilia-Romagna. Report delle attività 2005-2008. Bologna. **(*)**

186. Le medicine non convenzionali e il Servizio sanitario dell'Emilia-Romagna. Un approccio sperimentale. Bologna. **(*)**

187. Studi per l'integrazione delle medicine non convenzionali. 2006-2008. Bologna. **(*)**

2010

188. Misure di prevenzione e controllo di infezioni e lesioni da pressione. Risultati di un progetto di miglioramento nelle strutture residenziali per anziani. Bologna. **(*)**

189. "Cure pulite sono cure più sicure" - Rapporto finale della campagna nazionale OMS. Bologna. **(*)**

190. Infezioni delle vie urinarie nell'adulto. Linea guida regionale. Bologna. **(*)**

191. I contratti di servizio tra Enti locali e ASP in Emilia-Romagna. Linee guida per il governo dei rapporti di committenza. Bologna. **(*)**

192. La *governance* delle politiche per la salute e il benessere sociale in Emilia-Romagna. Opportunità per lo sviluppo e il miglioramento. Bologna. **(*)**

193. Il *mobbing* tra istanze individuali e di gruppo. Analisi di un'organizzazione aziendale attraverso la tecnica del *focus group*. Bologna. **(*)**

194. Linee di indirizzo per trattare il dolore in area medica. Bologna. **(*)**

195. Indagine sul dolore negli ospedali e negli *hospice* dell'Emilia-Romagna. Bologna. **(*)**

196. Evoluzione delle Unità di terapia intensiva coronarica in Emilia-Romagna. Analisi empirica dopo implementazione della rete cardiologica per l'infarto miocardico acuto. Bologna. **(*)**

197. TB FLAG BAG. La borsa degli strumenti per l'assistenza di base ai pazienti con tubercolosi. Percorso formativo per MMG e PLS. Bologna.

198. La ricerca sociale e socio-sanitaria a livello locale in Emilia-Romagna. Primo censimento. Bologna. **(*)**

199. Innovative radiation treatment in cancer: IGRT/IMRT. Health Technology Assessment. ORIentamenti 2. Bologna. **(*)**

200. Tredici anni di SIRS - Servizio informativo per i rappresentanti per la sicurezza. Bologna. **(*)**

201. Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2008. Bologna. **(*)**

202. Master in Politiche e gestione nella sanità, Europa - America latina. Tracce del percorso didattico in Emilia-Romagna, 2009-2010. Bologna. **(*)**

2011

203. Buone pratiche infermieristiche per il controllo delle infezioni nelle Unità di terapia intensiva. Bologna.

204. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2009. Bologna. **(*)**

205. L'informazione nella diagnostica pre-natale. Il punto di vista delle utenti e degli operatori. Bologna. **(*)**

206. Contributi per la programmazione e la rendicontazione distrettuale. Bologna. **(*)**

207. Criteria for appropriate use of FDG-PET in breast cancer. ORIentamenti 3. Bologna. **(*)**

208. Il ruolo dei professionisti nell'acquisizione delle tecnologie: il caso della protesi d'anca. Bologna. **(*)**

209. Criteria for appropriate use of FDG-PET in esophageal cancer. ORIentamenti 4. Bologna. **(*)**

210. Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2009. Bologna. **(*)**

211. Criteria for appropriate use of FDG-PET in colorectal cancer. ORIentamenti 5. Bologna. **(*)**

212. Mortalità e morbosità materna in Emilia-Romagna. Rapporto 2001-2007. Bologna. **(*)**

213. Atlante della mortalità in Emilia-Romagna 2003-2007. Bologna.

214. Atlante della mortalità in Emilia-Romagna 2008-2009. Bologna.

215. "Fidatevi dei pazienti". La qualità percepita nei Centri di salute mentale e nei Servizi per le dipendenze patologiche. Bologna. **(*)**

216. Piano programma 2011-2013. Agenzia sanitaria e sociale regionale. Bologna. **(*)**

217. La salute della popolazione immigrata in Emilia-Romagna. Contributo per un rapporto regionale. Bologna.

2012

218. La valutazione multidimensionale del paziente anziano. Applicazione di strumenti nei percorsi di continuità assistenziale. Bologna. **(*)**

219. Criteria for appropriate use of FDG-PET in lung cancer. ORIentamenti 6. Bologna. **(*)**

220. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2010. Bologna. **(*)**

221. Criteria for appropriate use of FDG-PET in head and neck cancer. ORIentamenti 7. Bologna. **(*)**

222. Linee guida per la predisposizione di un Bilancio sociale di ambito distrettuale. Bologna.

223. Analisi e misurazione dei rischi nelle organizzazioni sanitarie. Bologna. **(*)**

224. Il percorso assistenziale integrato nei pazienti con grave cerebrolesione acquisita. Fase acuta e post-acuta. Analisi comparativa dei modelli organizzativi regionali. Bologna. **(*)**

225. Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2010. Bologna. **(*)**

226. La ricerca e le politiche sociali e socio-sanitarie in Emilia-Romagna. Applicazione e approcci per la valutazione. Bologna.

227. Criteria for appropriate use of FDG-PET in malignant lymphoma. ORIentamenti 8. Bologna. **(*)**

228. Linee guida per la stesura e l'utilizzo della Carta dei servizi delle ASP. Bologna.

229. Indagine sul dolore negli ospedali, negli *hospice* e in assistenza domiciliare in Emilia-Romagna. Bologna. **(*)**

230. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2011. Bologna. **(*)**

231. *Incident reporting* in Emilia-Romagna: stato dell'arte e sviluppi futuri. Bologna. **(*)**

2013

232. La nascita pretermine in Emilia-Romagna. Anni 2004-2009. Bologna. **(*)**

233. La qualità del servizio sociale territoriale in Emilia-Romagna. Bologna.

234. Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2011. Bologna. **(*)**

235. La ricerca sociale e sociosanitaria: gli attori pubblici coinvolti. Indagine online in Emilia-Romagna. Bologna. **(*)**

236. Valutazione multidimensionale dei percorsi di continuità assistenziale. Gestione sul territorio secondo il chronic care model. Bologna. **(*)**

2014

237. Misurazione della qualità dei servizi alla persona. Risultati di un progetto regionale. Bologna. **(*)**

238. Esiti riferiti dal paziente. Concetti, metodi, strumenti. Bologna. **(*)**

239. Risorse umane in sanità: per una previsione dei fabbisogni in Emilia-Romagna. Bologna. **(*)**

240. Programma regionale per i disturbi del comportamento alimentare. Contributi 2009-2012. Bologna. **(*)**

241. Tante reti, tanti paradigmi. Network analysis in sanità. Bologna. **(*)**

242. Progetto regionale SOS.net - Rete sale operatorie sicure. 2011-2012. Bologna. **(*)**

243. Il Programma di ricerca Regione-Università dell'Emilia-Romagna. L'esperienza dal 2007 al 2013. Bologna. **(*)**

244. Qualità percepita nei Centri per i disturbi cognitivi. Materiali e proposte. Bologna. **(*)**

245. Chi ascolta, cambia! Segnalazioni dei cittadini e qualità percepita nelle Aziende sanitarie. Bologna. **(*)**

246. I tutor per la formazione nelle Aziende sanitarie dell'Emilia Romagna - Area vasta Emilia Nord. Bologna. **(*)**

247. Automonitoraggio della glicemia e terapia insulinica iniettiva nel diabete mellito. Sintesi comparativa delle linee guida internazionali. Bologna. **(*)**

248. Dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio e l'infusione continua di insulina nel diabete mellito Sintesi comparativa delle linee guida internazionali. Bologna. **(*)**