

Cost-of-illness della patologia diabetica in Italia: focus sul paziente con diabete di tipo 2

Roberta Pirol¹, Alessandra Bettiol¹, Jenny Bolcato², Giulia Franchin², Paola Deambrosi¹, Agostino Paccagnella³, Pietro Giusti¹, Alessandro Chinellato²

¹Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Padova, Padova - Italy

²U.O.C. Politiche del Farmaco e Governo della Spesa Farmaceutica, Azienda ULSS 9, Treviso - Italy

³U.O.C. di Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione, Azienda ULSS 9, Treviso - Italy

Cost-of-illness study of diabetes mellitus: focus on patients with type 2 diabetes

Objective: The aim of the study was to assess the cost of management of diabetic patients; moreover, for type 2 not insulin-dependent patients, also the durability of treatments was evaluated, in order to assess whether the switch to another therapy correlates with an increase in the costs of the diabetic disease.

Methods: In the study were enrolled diabetic patients followed at the Local Health Unit (LHU) of Treviso who were on treatment with antidiabetic drugs. For each diabetic patient, costs of drug prescriptions, hospital discharge records, prescriptions for laboratory tests and medical visits, diabetic patient-supplied medical devices, and visits to emergency departments were derived from the administrative database of the LHU of Treviso and analyzed.

Results: The analysis showed that hospitalization is the major cost-driver for type 2 diabetic patients, both insulin-dependent (ID) and not insulin-dependent (NID): €1,079.20 and €335.57/patient/year, respectively, accounting for 51% and 57% of the total cost. Regardless the type of diabetes (1 or 2), ID patients were most expensive given the total cost due to their pathology (€1,740.19 and €2,135.46 for type 1 and type 2 ID, respectively, vs. €588.02 for type 2 NID). Moreover, maintenance of a non-insulin therapy was shown to be the cheapest treatment. The add-on treatment metformin + DPP-4, in particular, presented the longest durability (375 ± 51 days) compared with the other add-on therapies analyzed (256 ± 51 days for metformin + GLP1-RA, and 311 ± 32 days for metformin + SU/repaglinide).

Conclusions: The diabetic disease accounts for about 3% of the LHU of Treviso annual budget. The highest cost is associated with ID therapy; a greater durability of non-insulin treatment would indicate a better glycemic control for NID patients, leading to savings for the Italian National Healthcare System.

Keywords: Antidiabetic therapy, Cost-of-illness, Diabetes, Durability of therapy

Introduzione

Il diabete è una patologia cronica molto complessa caratterizzata da un'alterazione dei livelli glicemici che si accompagna a gravi complicanze che possono compromettere seriamente la qualità di vita e la sopravvivenza dei soggetti affetti. Secondo dati ISTAT, nel 2013 le persone affette da diabete in Italia rappresentavano il 5,4% della popolazione, dopo i pazienti con ipertensione (16,7%), artrosi/artrite (16,4%), malattie allergiche (10,0%), osteoporosi (7,4%), bronchite cronica e asma bronchiale (5,90%). La maggiore prevalenza di diabete si registra nelle regioni del Sud (6,6%).

In Veneto, il 4,7% della popolazione nel 2013 si dichiarava affetto da questa patologia (1); inoltre, in tale regione, la prevalenza è in costante aumento (+70% in 15 anni) con una conseguente generazione di costi a carico del Servizio Sanitario Regionale (SSR) (2). Nello scenario dell'assistenza sanitaria dei Paesi economicamente sviluppati le patologie croniche rappresentano la fonte di spesa maggiore (3) e, nell'ambito della patologia diabetica in Italia, la prima voce di costo è rappresentata dalle ospedalizzazioni (56,9% del costo totale) (4), dovute spesso all'aumento proporzionale del numero di complicanze (5).

L'obiettivo dello studio è duplice: in primo luogo una valutazione dei costi sanitari diretti sostenuti per i pazienti diabetici in trattamento farmacologico assistiti dall'Az. ULSS 9 di Treviso; in secondo luogo, un'analisi dei costi di trattamento del diabete nei pazienti diabetici di tipo 2 non insulino-dipendenti, con anche un'analisi del tempo medio di mantenimento di questi pazienti in una data terapia (*durability*), per verificare l'ipotesi che una modifica del trattamento in corso, indicativa di un mancato controllo glicemico, si accompagni a una conseguente variazione dei costi.

Accepted: October 6, 2015

Published online: October 23, 2015

Indirizzo per la corrispondenza:

Alessandro Chinellato
Piazza Ospedale 1
31100 Treviso, Italy
achinellato@ulss.tv.it



Materiali e metodi

Popolazione diabetica considerata

Lo studio condotto è di tipo osservazionale retrospettivo e prende in considerazione la popolazione dell'Az. ULSS 9 di Treviso in trattamento con farmaci per la patologia diabetica (ATC A10*). Le informazioni sui pazienti così identificati sono state ricavate consultando le banche dati amministrative gestite dall'Az. ULSS: Anagrafe della popolazione; Farmaceutica territoriale SSN, Distribuzione Diretta e Per Conto; Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO); Assistenza Integrativa Regionale (AIR); richieste di prestazioni specialistiche ed esami di laboratorio. Sono stati presi in considerazione tutti i pazienti diabetici in terapia nell'anno 2013 (prevalenti e incidenti). La popolazione prevalente è stata suddivisa in tre gruppi mutualmente esclusivi: 1) Diabetici di tipo 1, identificati sulla base della diagnosi effettuata dal diabetologo o, in sua assenza, dell'età del paziente (≤ 30 anni); 2) Diabetici di tipo 2 Insulino-Dipendenti (ID), sulla base della frequenza di prescrizione di insulina (almeno tre prescrizioni in 1 anno) e cronicamente in trattamento con questo farmaco; 3) Diabetici di tipo 2 NID (Non Insulino-Dipendenti): i rimanenti pazienti trattati con farmaci antidiabetici. Per quanto riguarda i pazienti incidenti sono state considerate anche le prescrizioni dell'anno successivo per completare i 12 mesi di trattamento.

Oltre ai tre gruppi sopra elencati, è stato fatto un supplemento di analisi per due altri sottogruppi, di seguito specificati.

Pazienti con diabete tipo 2 ID o tipo 2 NID in trattamento con insulina

Il primo sottogruppo rappresenta un'estensione del gruppo dei pazienti di tipo 2 ID integrato con i pazienti diabetici di tipo 2 NID in trattamento con insulina i quali, pertanto, necessitano occasionalmente di questa terapia per riportare a target il valore di emoglobina glicata in caso di fallimento terapeutico con altri farmaci antidiabetici. L'essere insulino-trattato, infatti, non significa necessariamente essere insulino-dipendente, motivo per cui questo primo sottogruppo di pazienti differisce da quello di tipo 2 ID e contemporaneamente dai pazienti NID considerati precedentemente. Tale criterio di selezione, quindi, ha preso in considerazione la tipologia di trattamento insulinico e non la dipendenza da questo (criterio di selezione più restrittivo), applicato invece sull'analisi generale della popolazione considerata. Questo sottogruppo è stato, infatti, suddiviso a sua volta in tre gruppi sulla base del trattamento ricevuto: a) terapia con insulina basale [codice ATC: A10AE*] + DPP-4; b) pazienti con insulina basale + SU/repaglinide; c) pazienti in terapia *basal-bolus* (terapia con insulina lenta basale serale + insulina rapida in corrispondenza dei pasti) [codice ATC: A10AE* + A10AB*].

Pazienti con diabete tipo 2 NID con terapia add-on

Il secondo sottogruppo analizzato è quello relativo ai pazienti di tipo 2 NID i quali, negli anni 2008-2013, in aderenza alla Linee Guida, hanno strettamente seguito un regime terapeutico iniziato con metformina [A10BA02] in monoterapia e che, in seguito a mancato controllo glicemico, hanno intrapreso

una strategia di associazione (*add-on*) alla metformina con sulfaniluree (SU)/repaglinide [A10BB*, A10BX02 anche in associazione preformata con metformina come A10BD02, A10BD04, A10BD06], o con gli inibitori di DPP-4 (*Dipeptidyl Peptidase-4*) [A10BH* anche in associazione già preformata con metformina come A10BD07, A10BD08 e A10BD11] o con GLP-1RA (*Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonist*) [A10BX04 e A10BX07]. Per tali pazienti una qualsiasi variazione della terapia, che può richiedere o meno una somministrazione di insulina successiva all'*add-on*, rappresenta un'alternativa che potrebbe portare a un conseguente aumento dei costi. È quindi stato valutato il mantenimento (*durability*) della terapia nel tempo; per tale motivo l'analisi non prende in considerazione solo i costi relativi all'anno 2013, ma inizia nel 2008, anno scelto perché corrispondente all'ingresso nel mercato italiano di DPP-4 e GLP-1 RA.

Per l'analisi dei costi di questi tre gruppi di pazienti, si è presa in considerazione la data di inizio della terapia *add-on* come data indice e da lì si è analizzata la spesa sostenuta scegliendo come periodo di osservazione i 12 mesi precedenti (quando il paziente era in monoterapia con metformina) e quelli successivi alla data indice, all'interno del periodo 2008-2013. Il periodo di osservazione successivo alla data indice per alcuni pazienti può essere inferiore a 12 mesi se essi hanno variato nuovamente la terapia durante questo arco temporale. I costi sono espressi come spesa media, riportata a 12 mesi per ogni paziente. Per ognuna delle tre strategie terapeutiche di *add-on* è stata inoltre calcolata la *durability*, intesa come il tempo di mantenimento della terapia di *add-on* prima del passaggio ad altra terapia, che potrebbe includere o meno l'insulina. A questo scopo è stata calcolata la media dei giorni trascorsi dalla data indice fino all'ulteriore variazione di terapia da parte del paziente.

Costi di gestione del paziente diabetico

Per ciascuno dei pazienti dei gruppi sopra considerati sono stati valutati i costi di trattamento della patologia diabetica. Sono stati presi in considerazione i soli costi diretti sanitari collegati alla patologia e gravanti sul bilancio del SSR. Non essendo obiettivo dello studio la valutazione dell'insieme dei costi del paziente diabetico, non sono stati considerati eventuali altri costi, quali quelli dovuti a comorbidità. Tuttavia, per alcune voci di spesa (ricoveri ospedalieri, accessi al Pronto Soccorso e visite specialistiche) sono stati considerati anche i costi associati alle complicanze, ma sempre direttamente riconducibili alla patologia diabetica. Tale scelta è giustificata da una duplice ragione: i) i ricoveri e gli accessi al Pronto Soccorso con codice di diagnosi propriamente identificativo della patologia diabetica non sono frequenti tra i pazienti prevalenti già in trattamento farmacologico, pertanto sono stati incluse anche le ospedalizzazioni legate alle complicanze direttamente connesse al diabete; ii) per la specialistica, si è ritenuto opportuno considerare tutti i codici di prestazione elencati fra quelli a favore del paziente diabetico poiché rientrano nelle routinarie visite di controllo. Essendo il punto di vista dell'analisi quello del SSR, non sono stati considerati i costi indiretti, quali le perdite di produttività per assenze dal lavoro del paziente o dei familiari e i costi sostenuti dal paziente o dalla sua famiglia, quali quelli per gli spostamenti per recarsi presso le strutture sanitarie. I dati di costo sono

espressi sia come costo annuo complessivo per l'AUSSL di Treviso che come costo medio per paziente. Le voci di spesa considerate sono di seguito analizzate.

Trattamento farmacologico

Sono stati considerati solo i costi relativi alla terapia farmacologica con farmaci antidiabetici (codice ATC: A10*) sostenuti dall'Az. ULSS 9 di Treviso, al netto degli sconti previsti per legge e al lordo dell'IVA. Non è stato invece possibile tenere conto dell'importo del *Pay-Back* che viene calcolato a posteriori. Per i farmaci DPP-4 e GLP-1 RA, erogati ai pazienti attraverso l'Az. ULSS stessa in Distribuzione Diretta, o Per Conto dell'AUSSL da parte delle farmacie territoriali pubbliche e private, l'importo è stato ricavato dai flussi mensili DDF3 (Flusso della Distribuzione Diretta), che riportano il costo d'acquisto medio ponderato al lordo dell'IVA. Per la Distribuzione per Conto, al costo d'acquisto del farmaco è stato aggiunto l'onere destinato alle farmacie territoriali per il servizio prestato. Detta remunerazione viene aggiornata in funzione della variazione dell'indice ISTAT e delle variazioni di quanto distribuito rispetto all'anno precedente da ogni farmacia.

Assistenza Integrativa Regionale (AIR)

Questa voce di spesa include i costi sostenuti per l'erogazione dei dispositivi medici per l'automonitoraggio e la terapia domiciliare (strisce reattive, lancette, aghi, siringhe, test glicosuria, test chetonuria, reattivi bivalenti chetonuria e glicosuria e test chetonemia). La spesa è a carico del SSR per i pazienti diabetici e la quantità erogata varia in base alla tipologia di trattamento cui è sottoposto il paziente.

Ricoveri

Il costo delle ospedalizzazioni è stato valutato estraendo dal relativo database le informazioni relative a pazienti diabetici la cui SDO riportava codici ICD-9 (*International Classification of Diseases, Ninth Revision*) significativi di ricoveri causati dal diabete o sue complicanze. In particolare sono state considerate le diagnosi di ricovero incluse nello studio di Donnan et al (6), e cioè complicanze cardiovascolari, piede diabetico, complicanze endocrine/metaboliche, complicanze renali, complicanze neurologiche e complicanze oftalmologiche. Sono stati considerati, inoltre, i ricoveri avvenuti per frattura assumendo come ipotesi che questo tipo di evento fosse la conseguenza di una caduta dovuta a un'ipoglicemia in corso (7). Per ogni ricovero è stata utilizzata, come *proxy* del costo reale, la tariffa regionale associata al DRG assegnato. Nella Tabella I sono riportati i codici DRG più frequentemente assegnati (e la relativa tariffa) ai pazienti diabetici, identificati sulla base degli ICD-9.

Accessi al Pronto Soccorso (APS)

Analogamente ai ricoveri ordinari, anche per gli APS sono stati considerati gli accessi identificati da codici ICD-9 riconducibili alla patologia diabetica e alle relative complicanze (6, 7). Sono stati considerati, inoltre, gli accessi dovuti a coma o incidente stradale (8).

Medicina specialistica

Sono state considerate le richieste di prestazioni specialistiche erogate nella Regione Veneto a favore del paziente diabetico. In particolare sono stati presi in considerazione i codici di prestazione (9) elencati nella Tabella II.

Esami di laboratorio

Come per la specialistica, sono stati considerati gli esami del sangue prescritti a pazienti diabetici. In particolare sono stati valutati i parametri (9) elencati nella Tabella III.

Risultati

Caratteristiche della popolazione diabetica

La popolazione residente nell'Az. ULSS 9 di Treviso in trattamento con farmaci antidiabetici nel 2013 è costituita da 17.828 pazienti (maschi 55,3%), pari a una prevalenza del 4,2%. In particolare, 777 (4,4%) sono risultati essere diabetici di tipo 1, 4317 (24,2%) diabetici di tipo 2 ID e 12.731 (71,4%) diabetici di tipo 2 NID. L'età media dei pazienti è maggiore per le donne ($70,7 \pm 0,2$ anni), in particolare per quelle con diabete tipo 2 ID e NID ($73,1 \pm 0,3$ e $71,5 \pm 0,2$ anni rispettivamente); al contrario la popolazione con diabete di tipo 1 è in media più giovane (44,9 anni) e non presenta differenza di età tra i due sessi (Tab. IV).

Analisi dei costi di trattamento

Nel complesso l'USSL 9 di Treviso nell'anno 2013 ha speso per trattare la patologia diabetica 18,1 milioni di euro, pari a €1.017 per paziente. Il costo per i ricoveri ospedalieri è risultato essere la voce di spesa maggiore: 9,2 milioni di euro (€516/paziente); segue poi la spesa per i farmaci ipoglicemizzanti, pari a 4,4 milioni di euro (€250/paziente), per l'AIR, pari a €3,1 milioni di euro (€176/paziente), per gli esami di laboratorio, pari a €0,9 milioni di euro (€48/paziente), per la medicina specialistica, pari a €0,4 milioni di euro (€24/paziente) e per gli APS, pari a €0,04 milioni di euro (€2/paziente). Considerando le diverse tipologie di diabete, i ricoveri ospedalieri (Tab. V) hanno rappresentato il maggior costo per i diabetici di tipo 2 ID e NID (51% e 57% del relativo costo complessivo) con una spesa media annuale per paziente di €1.079,20 ed €335,57 rispettivamente. Per i diabetici di tipo 1, invece, la spesa per i ricoveri è inferiore, con un costo medio annuale per paziente pari a €282,81 (16% della spesa totale). Per questi pazienti, infatti, la spesa maggiore riguarda l'assistenza integrativa (€763,78, corrispondente al 44% del totale), che è invece inferiore per i pazienti tipo 2 ID e NID (€434,53 e 52,79, corrispondenti al 20% e 9%, rispettivamente). La spesa per i farmaci antidiabetici rappresenta la seconda voce di costo per tutte e tre le tipologie di pazienti (€607,91 €524,47 ed €134,92, pari al 35%, 25% e 23% rispettivamente). Netamente inferiore la spesa per la medicina specialistica e per gli accessi al Pronto Soccorso. Infine il costo per gli esami di laboratorio è stato più omogeneo per i tre gruppi (€53,25, €57,68 ed €44,03/paziente/anno rispettivamente, corrispondenti a 7%, 3% e 3% della spesa di ciascun gruppo) (Tab. V).

TABELLA I - DRG (*Diagnosis Related Group*) più frequenti nella popolazione analizzata*

Complicanze	DRG	Descrizione	Tariffa (€)
Cardiovascolari			
	127	Insufficienza cardiaca e shock	3.285,28
	139	Aritmia e alterazioni della conduzione cardiaca senza CC	1.281,87
	131	Malattie vascolari periferiche senza CC	1.312,56
	138	Aritmia e alterazioni della conduzione cardiaca con CC	2.785,78
Piede diabetico			
	264	Trapianti di pelle e/o sbrigliamenti per ulcere pelle o cellulite senza CC	5.490,32
	271	Ulcere della pelle	4.655,10
	479	Altri interventi sul sistema cardiovascolare senza CC	4.315,49
	113	Amputazione per disturbi circolatori eccetto amputazione arto superiore e dita piede	11.127,78
Endocrino-metaboliche			
	296	Disturbi della nutrizione e miscellanea di disturbi del metabolismo, età >17 anni con CC	2.579,58
	297	Disturbi della nutrizione e miscellanea di disturbi del metabolismo, età >17 anni senza CC	1.609,69
Renali			
	316	Insufficienza renale	4.778,45
	320	Infezioni del rene e delle vie urinarie, età >17 anni con CC	2.691,69
	321	Infezioni del rene e delle vie urinarie, età >17 anni senza CC	2.003,00
Neurologiche			
	014	Emorragia intracranica o infarto cerebrale	3.898,90
	524	Ischemia cerebrale transitoria	2.394,39
	012	Malattie degenerative del sistema nervoso	3.061,06
	015	Malattie cerebrovascolari acute aspecifiche e occlusione precerebrale senza infarto	2.808,81
Oftalmologiche			
	039	Interventi sul cristallino con o senza vitrectomia	1.725,20
	042	Interventi sulle strutture intraoculari eccetto retina, iride e cristallino	2.296,58
Fratture			
	219	Interventi su arto inferiore e omero eccetto anca, piede e femore, età >17 anni senza CC	3.535,53
	243	Affezioni mediche del dorso	1.386,69
	544	Sostituzione di articolazioni maggiori o reimpianto degli arti inferiori	10.094,16

*DRG più frequentemente utilizzati per le principali diagnosi di ricovero collegate alla patologia diabetica. La tariffa indicata è quella applicata dalla Regione Veneto.

Costi di trattamento dei pazienti diabetici di tipo 2 NID con terapia add-on

È stata condotta un'analisi separata per i pazienti diabetici tipo 2 NID, che sono quelli che maggiormente possono presentare una variazione della terapia con conseguenze sul costo complessivo. Per quest'analisi sono stati valutati solo i pazienti NID che hanno cominciato la terapia antidiabetica con sola metformina e che, in seguito, l'hanno associata (terapia *add-on*) o con DPP-4 (89 pazienti) o con SU/repaglinide (282 pazienti) o con GLP-1 RA (47 pazienti). Questo gruppo di pazienti, quando è stato messo in terapia *add-on*, aveva un'età media pari a 63,7 ± 0,5 anni con una maggioranza di pazienti di sesso maschile (57%), mediamente più giovani (61,7

± 0,7 anni; p <0,05). Tenendo in considerazione l'età media dei tre sottogruppi è emerso che i pazienti con metformina + GLP-1 RA hanno mediamente un'età significativamente più bassa (Tab. VI).

Passando dalla monoterapia con metformina ai diversi regimi *add-on*, la spesa annuale per paziente (Tab. VII) ha registrato un aumento in tutti e tre i gruppi per quanto riguarda i costi dei farmaci ipoglicemizzanti (da 28,63 ± 2,74 a 169,35 ± 19,01 euro, da 35,49 ± 3,27 a 628,34 ± 35,51 euro e da 34,74 ± 5,16 a 1.066,74 ± 89,56 euro, per i pazienti passati al regime *add-on* con SU/repaglinide, DPP-4 e GLP-1 RA, rispettivamente). Per l'AIR, l'aumento della spesa si è registrato per i pazienti che hanno avuto un *add-on* con SU/repaglinide e GLP-1 RA (da 38,58 ± 3,48 a 114,55 ± 12,21 euro e da 54,99 ±

TABELLA II - Codici di prestazione per le visite specialistiche ambulatoriali (prestazioni specialistiche prescrivibili al paziente diabetico secondo la Regione Veneto)

Codice prestazione	Descrizione
89.01	Anamnesi e valutazione, definite brevi, storia e valutazione abbreviata; visita successiva alla prima
88.74.1	Ecografia dell'addome superiore (fegato e vie biliari, pancreas, milza, reni e surreni, retroperitoneo) con esclusione di ecografia dell'addome completo (88.76.1)
88.73.5	Eco(color)doppler dei tronchi sovra aortici a riposo o dopo prova fisica o farmacologica
88.77.2	Eco(color)dopplergrafia degli arti superiori o inferiori o distrettuale, arteriosa o venosa a riposo o dopo prova fisica o farmacologica
93.08.1	Elettromiografia semplice [emg]; Analisi qualitativa o quantitativa per muscolo. Escluso: EMG dell'occhio (95.25), EMG dello sfintere uretrale (89.23), quello con polisonnogramma (89.17)
95.09.1	Esame del <i>fundus oculi</i>
95.05	Studio del campo visivo, campimetria, perimetria statica/cinetica;
95.06	Studio della sensibilità al colore, test di acuità visiva e di discriminazione cromatica
95.26	Tonografia, test di provocazione e altri test per il glaucoma
95.12.1	Angiografia con fluoresceina o angioscopia oculare
14.35.1	Fotocoagulazione con laser per lacerazione di retina e coroide, vasculopatie e maculopatie
89.52	Elettrocardiogramma
89.39.3	Valutazione della soglia di sensibilità vibratoria
89.59.1	Test cardiovascolari per valutazione di neuropatia autonoma

TABELLA III - Codici di prestazione per gli esami di laboratorio (esami di laboratorio prescrivibili al paziente diabetico secondo la Regione Veneto)

Codice prestazione	Descrizione
90.04.5	Alanina aminotransferasi (ALT) (GPT) [S/U]
90.09.2	Aspartato aminotransferasi (AST) (GOT) [S]
90.10.5	Bilirubina totale e frazionata
90.11.2	C peptide: dosaggi seriati dopo test di stimolo
90.14.1	Colesterolo HDL
90.14.3	Colesterolo totale
90.16.4	Creatinina clearance
90.25.5	Gamma glutamil transpeptidasi (gamma GT) [S/U]
90.27.1	Glucosio [S/P/U/dU/La]
90.28.1	Emoglobina glicata
90.33.4	Microalbuminuria
90.43.2	Trigliceridi
90.43.5	Urato [S/U/dU]
90.44.3	Urine esame chimico fisico e microscopico
90.62.2	Emocromo: Hb, GR, GB, HCT, PLT, indicatori derivati, formula leucocitaria
90.93.6	Esame colturale dell'urina [urinocoltura] con ricerca completa dei microrganismi
91.49.2	Prelievo di sangue venoso.

TABELLA IV - Età media e numerosità dei pazienti residenti nell'Az. ULSS 9 di Treviso in trattamento con farmaci antidiabetici nel 2013, suddivisi per tipologia di diabete

Sesso	Età media \pm ESM (n)			Totale
	Tipo 1	Tipo 2 ID	Tipo 2 NID	
Femmine	44,9 \pm 1,1 (356)	73,1 \pm 0,3 (1865)	71,5 \pm 0,2 (5751)	70,7 \pm 0,2 (7971)
Maschi	44,9 \pm 0,9 (421)	68,8 \pm 0,2 (2452)	67,5 \pm 0,1 (6980)	66,9 \pm 0,1 (9853)
Totale	44,9 \pm 0,7 (777)	70,7 \pm 0,2 (4317)	69,3 \pm 0,1 (12.731)	68,6 \pm 0,1 (17.828)

ESM = errore standard medio; ID = *insulin-dependent*; NID = *non insulin-dependent*.

TABELLA V - Spesa per i pazienti in trattamento con farmaci antidiabetici, suddivisi per tipologia di diabete: costi medi annui per paziente trattato

Voci di spesa	Spesa media annuale per paziente (€)		
	Tipo 1	Tipo 2 ID	Tipo 2 NID
Ricoveri	282,81 (16%)	1.079,20 (51%)	335,57 (57%)
Medicina specialistica	29,20 (2%)	36,66 (2%)	18,98 (3%)
Assistenza integrativa regionale (AIR)	763,78 (44%)	434,53 (20%)	52,79 (9%)
Farmaci antidiabetici	607,91 (35%)	524,47 (25%)	134,92 (23%)
Pronto Soccorso	3,65 (0,2%)	2,90 (0,1%)	1,73 (0,3%)
Esami di laboratorio	53,25 (3%)	57,68 (3%)	44,03 (7%)
Totale	1740,19 (100%)	2135,46 (100%)	588,02 (100%)

ID = *insulin-dependent*; NID = *non insulin-dependent*.

TABELLA VI - Pazienti con diabete tipo 2 NID in terapia *add-on* suddivisi per tipologia di trattamento: età media e numero*

Sesso	Sottogruppi pazienti <i>add-on</i> (farmaco + metformina)			
	Età media \pm ESM (n)			
	Metformina + SU/repaglinide	Metformina + DPP-4	Metformina + GLP-1 RA	Totale
Femmine	67,8 \pm 1,0 (132) ^{*§}	63,6 \pm 8,7 (28) [*]	60,6 \pm 1,7 (19) [§]	66,4 \pm 0,8 (179) [*]
Maschi	63,7 \pm 0,9 (150) ^{*¶§}	58,8 \pm 1,3 (61) ^{*¶}	57,1 \pm 1,7 (28) [§]	61,7 \pm 0,7 (239) [*]
Totale	65,6 \pm 0,7 (282)^{¶§}	60,3 \pm 1,0 (89)[¶]	58,5 \pm 1,3 (47)[§]	63,7 \pm 0,5 (418)

*I pazienti erano passati alla terapia *add-on* con metformina + DPP-4, metformina + SU/repaglinide e metformina + GLP-1 RA. La significatività statistica è stata valutata per $p < 0,05$.

^{*}gruppo di sesso Maschile vs Femminile; [¶]gruppo SU/repaglinide vs DPP-4; [§]SU/repaglinide vs GLP-1 RA.

DPP-4 = *dipeptidyl peptidase-4*; ESM = errore standard medio; GLP-1 RA = *glucagon-like peptide-1* receptor agonist; NID = *non insulin-dependent*; SU = sulfanilurea.

9,36 a 208,49 \pm 28,21 euro/paziente/anno, rispettivamente), mentre per i pazienti in metformina + DPP-4 la spesa media annuale per assistito è calata da 75,94 \pm 6,93 a 74,79 \pm 7,80 euro. Similmente anche il costo dei ricoveri è aumentato per i pazienti che hanno avuto un *add-on* con SU/repaglinide (da 167,26 \pm 57,36 a 318,06 \pm 92,22 euro/paziente/anno) ed è diminuito per chi ha fatto l'*add-on* con DPP-4 (da 299,81 \pm 157,59 a 88,78 \pm 75,60 euro). Per i pazienti trattati con metformina + GLP-1 RA, invece, non sono state registrate ospedalizzazioni in corso di *add-on*, mentre i ricoveri durante la monoterapia sono costati in un anno mediamente 62,29

\pm 43,90 euro a paziente. Anche considerando la specialistica ambulatoriale si è registrato un aumento dei costi, che è stato più consistente per i pazienti in *add-on* con GLP-1 RA (da 44,62 \pm 8,54 a 73,90 \pm 1,03 euro/paziente/anno) mentre per gli altri due gruppi la variazione è stata da 21,33 \pm 2,10 a 32,63 \pm 4,20 euro e da 42,18 \pm 5,64 a 43,76 \pm 4,37 euro/paziente/anno per chi ha avuto *add-on* con SU/repaglinide e DPP-4, rispettivamente. Gli APS hanno avuto un lieve incremento di spesa per i pazienti in *add-on* con SU/repaglinide e DPP-4 (da 32,01 \pm 5,96 a 32,13 \pm 6,26 euro e da 20,34 \pm 6,42 a 27,68 \pm 13,61 euro/paziente/anno, rispettivamente), mentre

TABELLA VII - Costo medio annuo dei pazienti in monoterapia con metformina e in *add-on**

Voci di spesa	Spesa/paziente anno (€)					
	Monoterapia metformina	Metformina + SU/repaglinide	Monoterapia metformina	Metformina + DPP-4	Monoterapia metformina	Metformina + GLP-1 RA
Farmaci antidiabetici	28,63 ± 2,74 ^o	169,35 ± 19,01 ^{o¶§}	35,49 ± 3,27 ^o	628,34 ± 35,51 ^{o¶†}	34,74 ± 5,16 ^o	1.066,74 ± 89,56 ^{o§o}
AIR	38,58 ± 3,48 ^{o¶}	114,55 ± 12,21 ^{o§}	75,94 ± 6,93 ^{o¶}	74,79 ± 7,80 ^o	54,99 ± 9,36 ^o	208,49 ± 28,21 ^{o§o}
Ricoveri	167,26 ± 57,36	318,06 ± 92,22	299,81 ± 157,59	88,78 ± 75,60	62,29 ± 43,90 ^o	0,00 ^o
Specialistica	21,33 ± 2,10 ^{o¶§}	32,63 ± 4,20 ^{o¶§}	42,18 ± 5,64 ^{o¶}	43,76 ± 4,37 ^{o¶}	44,62 ± 8,54 ^{o§}	73,90 ± 1,03 ^{o§o}
APS	32,01 ± 5,96	32,13 ± 6,26	20,34 ± 6,42	27,68 ± 13,61	15,66 ± 7,18	3,21 ± 1,68
Esami di laboratorio	94,11 ± 5,32	91,41 ± 6,08	107,25 ± 10,48	83,36 ± 11,15	102,43 ± 12,92	100,44 ± 13,60
Totale	381,92^{o¶§}	758,13^{o§}	581,01^{o¶}	949,71^{o¶}	314,73^{o§}	1.452,78^{o§o}

*Confronto dei costi medi dei pazienti in monoterapia con metformina con i costi in *add-on*. La significatività statistica è stata valutata sia tra i tre gruppi sia in monoterapia con metformina sia tra i diversi regimi *add-on* con $p < 0,05$.

^oConfronto gruppo in monoterapia con metformina e relativo gruppo in terapia *add-on*; [¶]gruppo SU/repaglinide vs DPP-4; [§]SU/repaglinide vs GLP-1 RA.

^oDPP-4 vs GLP-1 RA.

AIR = Assistenza Integrativa Regionale; APS = accesso al Pronto Soccorso; DPP-4 = *dipeptidyl peptidase-4*; GLP-1 RA = *glucagon-like peptide-1 receptor agonist*; SU = sulfanilurea.

TABELLA VIII - *Durability* della terapia *add-on* nei pazienti diabetici di tipo 2 NID*

Farmaco in <i>add-on</i> a metformina	<i>Durability add-on</i> metformina + farmaco (gg ± ESM)
SU/repaglinide	311 ± 32
DPP-4	375 ± 51 ^o
GLP-1 RA	256 ± 51 ^o

*La *durability* (giorni ± ESM) è intesa come il tempo di mantenimento della terapia *add-on* (metformina + DPP-4; + SU/repaglinide; + GLP-1 RA) prima del passaggio ad altra terapia. Analisi di significatività statistica con $p < 0,05$.

^oDPP-4 vs GLP-1 RA.

DPP-4 = *dipeptidyl peptidase-4*; ESM = errore standard medio; gg = giorni; GLP-1 RA = *glucagon-like peptide-1 receptor agonist*; SU = sulfanilurea.

per i pazienti in *add-on* con GLP-1 RA si è riscontrata una diminuzione (da 15,66 ± 7,18 a 3,21 ± 1,68 euro/paziente/anno). La spesa per gli esami di laboratorio invece è diminuita per tutti e tre i gruppi dopo l'inizio di una terapia in *add-on*, ma in maniera più consistente per il gruppo in *add-on* con DPP-4 (da 107,25 ± 10,48 a 83,36 ± 11,15 euro/paziente/anno) mentre per gli altri due gruppi la variazione è stata da 94,11 ± 5,32 a 91,41 ± 6,08 euro e da 102,43 ± 12,92 a 100,44 ± 13,60 euro/paziente/anno per chi ha fatto *add-on* con SU/repaglinide e GLP-1 RA, rispettivamente.

Analisi di *durability*

L'analisi di *durability* ha confrontato i pazienti con diabete di tipo 2 NID trattati con metformina in *add-on* con DPP-4 o con SU/repaglinide o con GLP-1 RA. I pazienti che hanno mantenuto più a lungo la terapia *add-on* sono stati quelli trattati con metformina + DPP-4 (375 ± 51 giorni vs 311 ± 32 giorni e 256 ± 51 giorni per i pazienti in *add-on* a SU/repaglinide e GLP-1 RA rispettivamente) (Tab. VIII) con una differenza statisticamente significativa tra il gruppo in *add-on* coi DPP-4 e i GLP-1 RA ($p < 0,05$). I pazienti trattati con metformina + DPP-4 rimangono in questo trattamento più a lungo, prima di una variazione che potrebbe

includere il trattamento con insulina, complessivamente più oneroso.

Costi di trattamento dei pazienti con diabete tipo 2 ID o tipo 2 NID in trattamento con insulina

L'analisi dei costi del trattamento dei pazienti di tipo 2 ID o in trattamento con insulina evidenzia che il trattamento *basal-bolus* comporta complessivamente un maggiore costo (€1.926,957/paziente/anno) rispetto alle terapie con insulina + DPP-4 (€843,26/paziente/anno) e insulina + SU/repaglinide (€691,68/paziente/anno) (Tab. IX). Il maggiore consumo di risorse riguarda la terapia ipoglicemizzante (€526,18, €283,28 ed €584,61 per i pazienti con insulina + DPP-4, insulina + SU/repaglinide e insulina *basal-bolus* rispettivamente), l'AIR (€223,48, €203,42 ed €395,46/paziente/anno per la terapia con insulina + DPP-4, insulina + SU/repaglinide e *basal-bolus*, rispettivamente) e i ricoveri (€122,08 ed €686,49 per la terapia insulina + SU/repaglinide e terapia *basal-bolus*, rispettivamente); per i pazienti con insulina + DPP-4 non sono state registrate ospedalizzazioni. Anche per le restanti voci di spesa si nota un maggiore consumo di risorse da parte dei pazienti in terapia *basal-bolus*, in particolare per l'assistenza integrativa (Tab. IX).



TABELLA IX - Costi medi annuali dei pazienti con diabete tipo 2 ID o tipo 2 NID insulino-trattati suddivisi per tipologia di trattamento

	Farmaci antidiabetici	AIR	Ricoveri	Specialistica	APS	Esami laboratorio	Totale
Insulina lenta + DPP-4	526,18	223,48	0,00	48,18	21,93	23,49	843,26
Insulina lenta + SU/repaglinide	283,28	203,42	122,08	43,72	14,64	24,54	691,68
Terapia <i>basal-bolus</i>	584,61	395,46	686,49	72,40	146,12	41,87	1.926,95

AIR = Assistenza Integrativa Regionale; APS = accessi al Pronto Soccorso; DPP-4 = *dipeptidyl peptidase-4*; ID = *insulin-dependent*; NID = *non insulin-dependent*; SU = sulfanilurea.

Discussione

Nell'Az. ULSS 9 di Treviso la popolazione diabetica generale è costata, nel 2013, circa il 3% del budget annuale e questo considerando solo i costi direttamente collegati alla patologia. Valutando i soli costi connessi direttamente al diabete la spesa media annuale per la gestione di un paziente è di €1.016. Questo risultato è inferiore a quello di altri studi che hanno considerato i costi complessivi, cioè anche quelli connessi alle comorbilità non correlate alla patologia. Ad esempio, il costo annuale complessivo di un paziente diabetico sale a €2.756, come riportato nel rapporto ARNO del 2011 (10). La maggiore componente della spesa qui stimata è rappresentata dai ricoveri ospedalieri, in particolare nei pazienti con diabete tipo 2 ID e NID, probabilmente perché essi hanno un'età media maggiore rispetto ai diabetici di tipo 1 per i quali, invece, si spende di più in dispositivi medici per l'autocontrollo glicemico. I ricoveri ospedalieri sono la voce di spesa più onerosa in tutte le realtà, sia in quella nazionale (11) che internazionale (12). In accordo con lo studio ARNO la spesa per i ricoveri per i pazienti con diabete tipo 2 (ID + NID) impatta per oltre il 50% sulla spesa totale. Tale preponderanza dei costi connessi alle ospedalizzazioni è stata sottolineata anche dallo studio CODE-2, che ha rilevato un impatto connesso ai ricoveri intorno al 59% della spesa totale per il diabete, includendo in questa anche i costi correlati allo stato di salute complessivo del paziente diabetico (13). Considerando i costi sostenuti per i pazienti diabetici nei diversi tipi di trattamento e tralasciando il paziente diabetico di tipo 1, che ha delle proprie peculiarità, il paziente che necessita di più risorse risulta essere quello in trattamento con insulina. Il passaggio all'insulino-dipendenza del diabetico tipo 2, quindi, non solo corrisponde a un peggioramento delle condizioni cliniche individuali, ma anche a un aumento dei costi. Data la naturale progressione della patologia, questo passaggio è spesso inevitabile e i vari farmaci ipoglicemizzanti fungono da ponte verso la terapia insulinica (14).

Nei pazienti non ancora insulino-dipendenti (tipo 2 NID), la variazione di terapia rappresenta invece una possibile alternativa. Nel presente studio, quindi, sono stati analizzati i costi di queste variazioni, considerando il sottogruppo dei pazienti di tipo 2 NID il cui approccio terapeutico si è rivelato aderente alle Linee Guida (monoterapia con metformina come primo gradino e successivamente l'*add-on* con un altro ipoglicemizzante in caso di mancato controllo glicemico) (15-17). Da segnalare, come limite dell'analisi dei costi di gestione nei pazienti con diabete tipo 2 NID, che il presente studio si è fermato alla prima variazione di trattamento dopo

l'iniziale monoterapia con metformina; eventuali successivi cambiamenti del regime terapeutico non sono stati valutati.

Tra le terapie di *add-on* alla metformina qui considerate, la spesa maggiore è quella per l'opzione GLP-1 RA, probabilmente a causa del maggiore costo del farmaco, mentre quella più bassa è per SU/repaglinide. Quest'ultima strategia *add-on* risulta inoltre essere la maggiormente impiegata (282 pazienti rispetto agli 89 e 47 pazienti in *add-on* on DPP-4 e GLP-1 RA), analogamente a quanto riscontrato anche a livello nazionale (10). Ciò che emerge, tuttavia, è che l'aggiunta di tali farmaci secretagoghi provoca un aumento del costo legato alle ospedalizzazioni, probabilmente per il maggiore rischio connesso alle sulfaniluree di sviluppare cardiotoxicità e ipoglicemia (18-20). Durante la monoterapia con metformina il costo per i ricoveri è risultato maggiore nei pazienti cui successivamente è stato prescritto l'*add-on* con DPP-4, probabilmente perché questa terapia, come anche quella con GLP-1 RA, è preferita alle sulfaniluree nei pazienti con un quadro clinico già compromesso per minimizzare il rischio di ipoglicemie (21, 22). Ciò potrebbe spiegare anche il maggiore costo in termini di automonitoraggio glicemico per i pazienti ancora in monoterapia cui successivamente è stato prescritto un trattamento in *add-on* con GLP-1 RA e DPP-4. Per il gruppo con GLP-1 RA, invece, non sono state registrate ospedalizzazioni in fase di *add-on* e il costo durante la monoterapia con metformina è stato il più basso, dato che si tratta di pazienti mediamente più giovani, quindi meno a rischio di ricovero. Per la medicina specialistica, invece, la spesa più alta è stata sostenuta per i pazienti in *add-on* con DPP-4 e GLP-1 RA, probabilmente perché in Italia per questi soggetti è necessario il Piano Terapeutico da redigersi e rinnovarsi semestralmente a opera del Centro autorizzato alla prescrizione (23). Per questi due gruppi di pazienti il costo per la medicina specialistica è più alto anche in fase di monoterapia con metformina, probabilmente perché l'inizio di una terapia *add-on* con questi farmaci è necessariamente preceduto da una visita dal medico specialista. Tuttavia, mentre per il gruppo con metformina + DPP-4 la spesa per la medicina specialistica tra prima e dopo l'*add-on* è aumentata solo lievemente, per il gruppo metformina + GLP-1 RA l'incremento è stato maggiore in fase di associazione. La ragione potrebbe verosimilmente risiedere nella tipologia di paziente eleggibile al trattamento con GLP-1 RA; questi farmaci, infatti, diminuiscono maggiormente il peso corporeo rispetto alle altre alternative terapeutiche (24), soprattutto se usati in combinazione con metformina (21); pertanto sono preferibilmente prescritti a pazienti obesi e quindi più complessi. Per quanto riguarda l'AIR, è stato osservato un aumento dei costi sia per i pazienti con *add-on* di

GLP-1 RA, sia per quelli con *add-on* di SU/repaglinide rispetto al periodo in monoterapia. Questo è motivato nel primo caso dal fatto che i GLP-1 RA devono essere assunti per via parenterale, per cui il paziente ha bisogno degli aghi per la somministrazione (erogati tramite AIR) e nel secondo caso dal fatto che l'associazione SU/repaglinide, trattandosi di farmaci secretagoghi, espone il paziente a un maggiore rischio di ipoglicemie e pertanto richiede l'autocontrollo glicemico. La Regione Veneto, pertanto, ha previsto un limite massimo di reattivi per la glicemia per i pazienti non insulino-trattati diverso in base al rischio di incorrere (farmaci secretagoghi) o meno (tutti gli altri) in un evento ipoglicemico (25). In caso di mancato raggiungimento del target terapeutico anche con le alternative di duplice terapia ipoglicemizzante qui riportate, le Linee Guida (15) prevedono che il medico apporti una variazione nel trattamento, che potrebbe includere o l'aggiunta di un terzo farmaco ipoglicemizzante o uno *switch* o l'introduzione dell'insulina. Come evidenziato da Kumar (26), nella pratica clinica accade spesso che i pazienti trattati con l'associazione metformina + SU richiedano più degli altri l'aggiunta di un altro ipoglicemizzante orale o di insulina per migliorare il controllo glicemico e ciò accadrebbe dopo circa 1 o 2 anni di trattamento con l'associazione (26). Similmente anche nella popolazione dell'Az. ULSS 9 di Treviso, la *durability* per i pazienti in *add-on* con metformina + SU/repaglinide è stata di circa 1 anno, ma è stato il trattamento metformina + GLP-1 RA ad avere la durata più breve. Dallo studio è emerso che la maggiore *durability* si ha in caso di *add-on* metformina + DPP-4, come riportato anche dalla letteratura (27-29). Ciò sta a indicare che questi pazienti mantengono tale terapia per più tempo prima di una variazione che potrebbe includere il trattamento con insulina il quale, oltre ad associarsi a progressiva diminuzione del funzionamento delle cellule β -pancreatiche (7), rappresenta una terapia più onerosa soprattutto se di tipo *basal-bolus*. I risultati di questa analisi, tuttavia, si basano su un campione ristretto di pazienti e richiedono di essere confermati da ulteriori studi su una più ampia popolazione.

Conclusioni

Il paziente diabetico rappresenta un'importante voce di spesa per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) nell'ambito sia clinico che farmaceutico, con un impatto di circa il 3% sul budget annuo dell'Az. ULSS 9 di Treviso. In particolare, i costi maggiori si associano ai pazienti ID (Tipo 1 e Tipo 2 ID), per i quali le principali voci di spesa sono i ricoveri ospedalieri, l'AIR e il trattamento farmacologico. Tale trattamento insulinico non può, tuttavia, essere sostituito nei pazienti già ID. La variazione terapeutica, che si rende necessaria in caso di mancato controllo glicemico da parte del paziente, rappresenta infatti un'alternativa solo in caso di non insulino-dipendenza, quindi i pazienti di tipo 2 NID rappresentano la sola classe in cui è possibile effettuare scelte terapeutiche alternative. Tra i trattamenti possibili si è visto che l'*add-on* con i DPP-4 ha una maggiore *durability*, rappresentando una possibilità per ritardare un eventuale inizio della terapia insulinica che costituisce, inoltre, il trattamento più costoso. Riuscire quindi a ritardare l'introduzione della terapia insulinica nei pazienti non solo indica un mantenimento del funzionamento del pancreas con possibilità di controllo glicemico mediante le

restanti possibilità terapeutiche, ma apporterebbe anche un risparmio non trascurabile per il SSN italiano.

Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Bibliografia

1. ISTAT. Annuario statistico italiano 2013. Sanità e salute. 2013; 53-99.
2. Osservatorio ARNO Diabete in Veneto. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete: Rapporto 2014. Collana "Rapporti ARNO". 2014;XXII.
3. Jha AK, Aubert RE, Yao J, et al. Greater adherence to diabetes drugs is linked to less hospital use and could save nearly \$5 billion annually. *Health Affairs*. 2012;31(8):1836-46.
4. Lauro R, Nicolucci A, Rossi C, Lucisano G. Facts and figures about the diabetes in Italy. *Public Health & Health Policy*. 2012;99.
5. Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M, et al.; CODE-2 Italian Advisory Board. The costs of type 2 diabetes mellitus in Italy. *Treat Endocrinol*. 2003;2(2):121-33.
6. Donnan PT, Leese GP, Morris AD, Diabetes Audit and Research in Tayside, Scotland/Medicine Monitoring Unit Collaboration. Hospitalizations for people with type 1 and type 2 diabetes compared with the non diabetic population of Tayside, Scotland. *Diabetes Care*. 2000;23:1774-9.
7. Moghissi E, Ismail-Beigi F, Devine RC. Hypoglycemia: Minimizing its impact in type 2 diabetes. *Endocr Pract*. 2013;19(3): 526-35.
8. American Diabetes Association, Lorber D, Anderson J, et al. Diabetes and driving. *Diabetes Care*. 2012;35(1):S81-6.
9. Unità di Informazione sul Farmaco - Coordinamento Regionale sul Farmaco. Libro Bianco, Regione del Veneto, terza edizione, 2010.
10. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete: Rapporto 2011. Collana "Rapporti ARNO". 2011;XVII.
11. Senato della Repubblica. Documento approvato dalla 12ª Commissione Permanente (Igiene e Sanità) nella seduta del 4 ottobre 2012. A conclusione dell'indagine conoscitiva sulla patologia diabetica in rapporto al servizio sanitario nazionale ed alle connessioni con le malattie trasmissibili. Articolo 48, comma 6, del regolamento. 2012.
12. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1033-46.
13. Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M, et al., Advisory Board Italiano dello Studio CODE-2. Il costo sociale del diabete di tipo 2 in Italia: Lo studio CODE-2. *PharmacoEconomics-Italian Research Articles*. 2000;2(1):1-21.
14. Davies MJ, Chubb BD, Smith IC, Valentine WJ. Cost-utility analysis of liraglutide compared with sulphonylurea or sitagliptin, all as add-on to metformin monotherapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2012;29:313-20.
15. Agenzia Italiana del Farmaco. Modello algoritmo terapia diabete. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modello-algoritmo-terapia-diabete>. Updated 2015.
16. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: National Clinical Guideline for management in primary and secondary care (update). London: College of Physicians; 2008.
17. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm



- for initiation and adjustment of therapy: A consensus of the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
18. Quilliam BJ, Simeone JC, Ozbay AB. Risk factors for hypoglycemia-related hospitalization in patients with type 2 diabetes: A nested Case–Control study. *Clin Ther*. 2011;33(11):1781-91.
 19. Matthews DR, Dejager S, Ahren B, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: Results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(9):780-9.
 20. Wood S. Sulfonylurea cardiotoxicity probed in comparison of glyburide, gliclazide use. *Medscape*, 2012.
 21. Bennet WL, Marithur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: An update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*. 2011;154(9):602-13.
 22. Montilla S, Marchesini G, Sammarco A, et al. Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: Data from the Italian AIFA anti-diabetics monitoring registry. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:1346-53.
 23. Agenzia Italiana del Farmaco. Nuove modalità compilazione piano terapeutico incretine (03/09/2014). http://www.agenzia-farmaco.gov.it/sites/default/files/GU_29_agosto_2014_.pdf. Updated 03/09/2014.
 24. Pratley R, Nauck M, Bailey T, et al. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: A randomised, parallel-group, open-label trial. *Int J Clin Pract*. 2011;65(4):397-407.
 25. Deliberazione della Giunta Regionale, Regione Veneto. Erogazione di dispositivi per l'autocontrollo e l'autogestione di soggetti affetti da diabete mellito: Modifica disposizioni regionali vigenti. Modifica DGR n. 1798 del 16.6.2009 e DGR n. 1806 del 8.11.2011. DGR n. 1067 del 28 giugno 2013.
 26. Kumar A. Second line therapy: Type 2 diabetic subjects failing on metformin GLP-1/DPP-IV inhibitors versus sulphonylurea/insulin: For GLP-1/DPP-IV inhibitors. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28:21-5.
 27. Inzucchi SE, Tunceli K, Qiu Y, et al. Progression to insulin therapy among type 2 diabetes patients treated with sitagliptin or sulfonylurea plus metformin dual therapy. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(10):956-64.
 28. Valensi P, de Pouvourville G, Benard N, et al. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: The ODYSSEE observational study. *Diabetes Metab*. 2015;41(3):231-8.
 29. Sicras Mainar A, Roldán Suárez C, Font Ramos B, et al. Clinical and economical consequences of the combination of metformin with dipeptidyl peptidase inhibitors in type 2 diabetes patients. *Rev Clin Esp (BARC)*. 2013;213(8):377-84.