DIABETE: LA PANDEMIA DEL VENTUNESIMO SECOLO

Il diabete è oramai, a tutti gli effetti, la peggiore pandemia del ventunesimo secolo e una delle più importanti minacce per lo stato di salute a causa della sua sintomatologia, spesso assente, e della sua stretta correlazione con lo stile di vita.
L'attuale crescita della prevalenza di questa patologia permette di stimare che buona parte della popolazione diabetica mondiale nel 2025 sarà rappresentata da soggetti in età lavorativa, ponendo un problema reale di economia sia in termini di aumento di spesa e di perdita di produttività sia di perdita di giorni di lavoro.
L'Italia rispecchia l'andamento mondiale: già oggi sono oltre 3 milioni gli italiani con diabete, di cui il 90% affetto, in particolare, da diabete di tipo 2.
Di fronte a un quadro di questo tipo diventa essenziale individuare strategie di intervento appropriate per ridurre il numero di soggetti che svilupperanno questa patologia e per migliorare la qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti, anche attraverso l'accesso alle terapie più innovative oggi disponibili.
Strategie di prevenzione, diagnosi, cura e difficile ma possibile trade-off tra accesso all'innovazione e sostenibilità sono i temi del presente dossier in cui si confrontano esperti sia in ambito clinico (Giuseppe Derosa della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo e Università di Pavia, Edoardo Mannucci dell'Ospedale Careggi di Firenze, e Antonio Nicolucci del Consorzio Mario Negri Sud) sia di economia sanitaria (Luca Degli Esposti, Stefania Saragoni, Ezio Degli Esposti e Stefano Buda di Clicon, Health Economics and Outcomes Research di Ravenna).

Epidemiologia del diabete e attuali strategie terapeutiche

A colloquio con **Giuseppe Derosa**[1,2]
[1]*Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Clinica Medica II, Università di Pavia, Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia;*
[2]*Centro di Studio e Ricerche di Fisiopatologia e Clinica Endocrino-Metabolica, Università di Pavia*

Qual è il quadro epidemiologico odierno e quali gli scenari futuri della patologia diabetica?

Il diabete è diventato oramai, a tutti gli effetti, la peggiore pandemia del ventunesimo secolo e una delle più importanti minacce per lo stato di salute a causa della sua sintomatologia, spesso assente, e della sua stretta correlazione con lo stile di vita. Obesità e diabete, infatti, vanno di pari passo: la società moderna ha abbandonato lo stile di vita tradizionale e oramai si vive prevalentemente in città, con ritmi di lavoro sempre più stringenti e che spesso costringono a mangiare fuori casa, ricorrendo a cibi ipercalorici e poco sani. Si mangia di corsa e il ricorso sempre più frequente alla tecnologia ha comportato un'importante riduzione dell'attività fisica. A pagare lo scotto maggiore sembrano proprio le nuove generazioni: l'attuale futuro riserva loro, per la prima volta nel corso degli ultimi 100 anni, il rischio di vedere una riduzione della vita media proprio a causa delle patologie metaboliche. Sempre più soggetti sono obesi sin dall'infanzia, a causa dell'alimentazione sbagliata e dell'attività fisica praticamente nulla: spesso i bambini passano ore davanti alla televisione o al computer, consumando merendine o snack ipercalorici. Questo fa sì che negli ultimi anni si sia assistito ad una progressiva riduzione dell'età in cui vengono diagnosticate le patologie metaboliche: fino a 15 anni fa il diabete mellito di tipo 2 veniva diagnosticato in età avanzata, intorno ai 60/70 anni; ora, invece, si vedono sempre più spesso pazienti diabetici di 40 anni. L'attuale crescita della prevalenza del diabete permette di stimare che buona parte della popolazione diabetica mondiale nel 2025 sarà rappresentata da soggetti in età lavorativa, ponendo un problema reale di economia sia in termini di aumento di spesa sia di riduzione di produttività sia di perdita di giorni di lavoro. L'Italia rispecchia l'andamento mondiale: già oggi sono oltre 3 milioni gli italiani con diabete e un altro milione e mezzo di soggetti presenta una condizione di disglicemia. Di fronte ad un quadro di questo tipo è necessario che vengano poste in atto misure sufficienti a ridurre il numero di soggetti che svilupperanno diabete e a migliorare l'aspettativa e la qualità di vita dei pazienti, che già ne sono affetti. Per fare questo bisogna razionalizzare la spesa per il diabete in modo da garantire risorse alla prevenzione, senza intaccare il diritto alle cure più moderne ed efficaci per i soggetti che già ne sono affetti.

Quali sono le terapie oggi disponibili?

Le terapie oggi disponibili sono le seguenti.

- Biguanidi (metformina): agiscono riducendo la produzione epatica di glucosio e abbassando i livelli di glicemia. Tipicamente metformina in monoterapia riduce i livelli di emoglobina glicata dell'1,5%. Di solito è ben tollerata; l'evento avverso maggiormente riportato è rappresentato dai disturbi gastrointestinali.
- Sulfoniluree (glipizide, glibenclamide, glimepiride, gliclazide): abbassano i livelli glicemici, aumentando la secrezione insuli-

nica da parte della β-cellula. In termini di efficacia sono simili a metformina, riducendo i livelli di emoglobina glicata di 1,5%. Il maggior evento avverso, tuttavia, è l'ipoglicemia, anche grave, che può richiedere l'assistenza di un parente per essere risolta e che, nei casi più gravi, può portare al coma.

- Glinidi (repaglinide): come le sulfoniluree potenziano la secrezione insulinica legandosi, però, ad un sito differente da quello delle sulfoniluree. Hanno un'emivita più breve rispetto alle sulfoniluree e per questo vanno somministrate più volte al giorno. Repaglinide ha un'efficacia simile a metformina e sulfoniluree in termini di riduzione di emoglobina glicata; come per le sulfoniluree l'evento avverso più temibile è l'ipoglicemia.
- Inibitori dell'alfa glucosidasi (acarbose): riducono i livelli di glicemia post-prandiale ritardando l'assorbimento intestinale di carboidrati attraverso l'inibizione dell'enzima α-glucosidasi. Sono meno efficaci nel ridurre il valore di emoglobina glicata rispetto alle sulfoniluree e alla metformina; portano, infatti, ad una riduzione di emoglobina glicata di 0,5-0,8%, ma sono tra gli ipoglicemizzanti più efficaci nel ridurre la glicemia post-prandiale senza aumentare i livelli circolanti di insulina, annullando, quindi, il rischio di ipoglicemia. L'evento avverso più frequente, in questo caso, è il meteorismo a causa del rallentato assorbimento dei carboidrati; tale effetto può essere minimizzato da una corretta dieta.
- Tiazolidinedioni (pioglitazone): agiscono a livello del recettore nucleare PPAR-γ, aumentando la captazione di glucosio a livello muscolare, del tessuto adiposo e del fegato. I tiazolidinedioni in monoterapia riducono il valore di emoglobina glicata di 0,5-1,4% e sembrano avere un effetto duraturo sul controllo glicemico rispetto alle sulfoniluree. I più comuni eventi avversi sono l'incremento ponderale e la ritenzione idrica che ne controindicano l'uso nei pazienti affetti da scompenso cardiaco.
- Inibitori dell'enzima DPP-4 (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin): agiscono inibendo l'enzima DPP-4, prolungando l'emivita del GLP-1 endogeno, aumentando la secrezione insulinica in maniera glucosio-dipendente e sopprimendo la produzione di glucagone. Gli inibitori della DPP-4 riducono i livelli di emoglobina glicata di 0,6-0,9%, non danno un incremento ponderale e sono in genere ben tollerati. Non causano ipoglicemia se usati in monoterapia o in associazione con metformina e tiazolidinedioni. Agendo in maniera glucosio-dipendente, questa categoria di farmaci preserva la funzionalità β-cellulare.
- Agonisti del peptide-1 glucagone simile (exenatide e liraglutide): agiscono come incretinomimetici, hanno una struttura simile al peptide-1 glucagone simile (GLP-1) e si legano al suo recettore. GLP-1 appartiene alle famiglie delle incretine, ormoni che stimolano la secrezione insulinica in risposta ai pasti. Exenatide e liraglutide hanno un'emivita maggiore rispetto al GLP-1 endogeno, per una modifica strutturale che li rende meno aggredibili dall'enzima dipeptidilpeptidasi-4 (DPP-4) adibito alla loro disattivazione. Abbassano i valori di emoglobina glicata di 0,5-1,0%, principalmente riducendo i livelli di glicemia post-prandiale e portando ad un discreto calo ponderale. Exenatide riduce anche i livelli di glucagone e la motilità gastrica, diminuendo il senso di fame. Questi farmaci non danno ipoglicemia, ma sono gravati da eventi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea e dalla modalità di somministrazione, tramite iniezione sottocutanea.
- Insulina: la terapia insulinica viene utilizzata in pazienti che, per grave insufficienza renale o epatica, non possono ricorrere agli ipoglicemizzanti orali oppure in soggetti che, nonostante la dieta e la terapia ipoglicemizzante, non siano riusciti ad ottenere un adeguato controllo glicemico. La terapia insulinica è sicuramente efficace nel ridurre il valore di emoglobina glicata e relativamente sicura nei pazienti con insufficienza renale ed epatica; tuttavia è gravata da un alto rischio di ipoglicemie oltre al fatto di dover essere somministrata per via sottocutanea.

Quali sono le caratteristiche e gli eventuali vantaggi derivanti dall'impiego delle terapie incretiniche?

Come ho già spiegato, gli inibitori dell'enzima DPP-4 agiscono attraverso l'inibizione dell'enzima DPP-4, adibito alla disattivazione del GLP-1 endogeno. In questo modo gli inibitori della DPP-4 aumentano i livelli circolanti di GLP-1, inibendo la secrezione del glucagone, con conseguente abbassamento della glicemia, incrementando la secrezione di insulina e diminuendo lo svuotamento gastrico. Tale classe farmacologica comprende sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin e linagliptin. Sitagliptin è stato il primo inibitore della DPP-4 ad essere commercializzato, è utilizzato al dosaggio di 100 mg una volta al giorno in monoterapia in pazienti intolleranti o con controindicazioni a metformina, oppure in aggiunta a metformina, sulfoniluree o pioglitazone in pazienti non adeguatamente controllati. Sitagliptin può anche essere utilizzato in associazione con insulina o in triplice terapia con metformina + sulfonilurea e metformina + pioglitazone quando il compenso glicemico non sia adeguato. Vildagliptin, invece, viene utilizzato al dosaggio di 50 mg due volte al giorno in combinazione con metformina e pioglitazone, o al dosaggio di 50 mg una volta al giorno in associazione a sulfonilurea. Saxagliptin, invece, è somministrato al dosaggio di 5 mg una volta al giorno in combinazione con metformina, sulfonilurea o pioglitazone. Recentemente è stato commercializzato anche linagliptin, in associazione fissa con metformina alle dosi di 2,5/850 mg e 2,5/1000 mg. Linagliptin va somministrato al dosaggio di 5 mg al giorno. Per il loro meccanismo d'azione gli inibitori dell'enzima DPP-4 agiscono in maniera glucosio-dipendente, riducendo i livelli glicemici solo quando necessario. Per questo motivo, possono essere uti-

lizzati con relativa sicurezza anche nei pazienti fragili, come gli anziani in cui un'ipoglicemia può essere causa di cadute con conseguenti fratture che ne possono provocare l'allettamento. Sempre in virtù del loro meccanismo d'azione, questi farmaci possono essere utilizzati anche nei soggetti giovani, in quanto diversi studi hanno dimostrato un loro effetto protettivo sulla funzionalità β-cellulare, anche sul lungo termine. Questi farmaci, con un dosaggio ridotto, possono, inoltre, essere utilizzati anche nei pazienti con insufficienza renale cronica.

Dal punto di vista di un'allocazione efficiente delle risorse disponibili per la salute, l'impiego delle incretine può favorire scenari di maggiore risparmio?

L'ipoglicemia è un effetto collaterale comune e pericoloso di alcuni ipoglicemizzanti, può provocare sintomi neurologici come palpitazioni, tremore, fame, sudorazione, fino ad alterazioni dello stato di coscienza, che va dalla confusione fino alla perdita di coscienza e al coma nei casi più gravi. L'ipoglicemia può anche dare alterazioni del ritmo cardiaco ed è stata associata ad un aumento della mortalità cardiovascolare. Gli episodi ipoglicemici sono particolarmente gravi nei pazienti fragili, quali il paziente cardiopatico e il paziente anziano. Nel paziente cardiopatico un'ipoglicemia può provocare un nuovo evento anginoso, mentre nell'anziano l'ipoglicemia potrebbe provocare cadute con fratture del femore o fratture costali con possibile danno degli organi interni. Le fratture rappresentano il 61% dei costi legati alle cadute, con le fratture di bacino tra le più frequenti; queste ultime sono le più gravi in quanto vanno ad influenzare la capacità di movimento del paziente. Per queste ragioni i medici dovrebbero intraprendere ogni terapia possibile per evitare l'ipoglicemia. A questo proposito, sicuramente se facciamo un'analisi dei costi nel breve periodo, i farmaci inibitori della DPP-4 risultano perdenti rispetto alle sulfoniluree, in quanto sono più costosi. Tuttavia, se facciamo un'analisi a lungo termine e consideriamo i costi che potrebbero derivare dai numerosi ricoveri per ipoglicemia e per le conseguenze dell'ipoglicemia, gli inibitori della DPP-4 risultano sicuramente vincenti. Un paziente prima autonomo, che diventa un paziente allettato in seguito ad una caduta con frattura di femore per un'ipoglicemia, rappresenta un costo notevole per il Sistema Sanitario Nazionale, in termini di giorni di ricovero e di perdita di capacità funzionale, senza contare il notevole peggioramento della qualità di vita del paziente. Se nel computo dei costi includiamo, poi, anche i familiari costretti a perdere giorni lavorativi per assistere il parente allettato che prima, invece, era autosufficiente, le spese aumentano notevolmente. Oltre al problema dei pazienti anziani, bisogna considerare anche che iniziare una sulfonilurea in un paziente di 40/50 anni determinerà un rapido declino della sua funzionalità β-cellulare. Questo ci porterà, tra 20 anni, ad avere un sessantenne che non produce più insulina e nel quale il trattamento insulinico sarà necessario. I costi di una terapia insulinica sono sicuramente maggiori di quelli legati all'uso degli inibitori della DPP-4. Per tutti questi motivi, quindi, proprio perché viviamo in un periodo in cui le risorse economiche sono sempre più limitate, bisognerebbe avere una visione proiettata nel futuro e non solo nel presente. Quindi, utilizzare gli inibitori dell'enzima DPP-4 a discapito delle sulfoniluree potrebbe essere una strategia vincente per risparmiare notevolmente sui ricoveri ospedalieri e sui costi legati ad una terapia insulinica, oltre a migliorare la qualità di vita del paziente. ■ *ML*

Diabete di tipo 2: gli elementi di rischio sui quali intervenire

A colloquio con **Edoardo Mannucci**
Diabetologo, Ospedale Careggi, Firenze

Quali sono le caratteristiche di questa patologia e chi colpisce?

È il tipo di diabete di gran lunga più frequente nella nostra popolazione. Oltre il 90 per cento dei diabetici in Italia è diabetico di tipo 2. Colpisce in prevalenza persone adulte o anziane, più spesso sovrappeso. È in buona parte una malattia genetica ereditaria, anche se può insorgere solo in età avanzata. Ci sono però degli elementi di rischio che possono essere modificati. In particolare il sovrappeso e la sedentarietà, che sono ulteriori fattori di rischio aggiuntivo in chi ha una genetica favorevole.

Quali benefici apportano gli incretino-mimetici, molecole di ultima generazione nella cura del diabete, sia al paziente sia al Servizio Sanitario Nazionale in termini di costi?

La moderna farmacologia ha messo a disposizione molte nuove classi farmacologiche. Le ultime arrivate sono le cosiddette incretine, delle quali esistono delle forme iniettive e delle forme orali che stanno assumendo un ruolo sempre più importante nella terapia moderna del diabete di tipo 2. Il principale e immediato vantaggio per il malato è che, a meno che non vengano somministrate in combinazione con altri farmaci particolari, le incretine non provocano ipoglicemia. Questo comporta una riduzione dei ricoveri per malattie cardiovascolari e è un grande vantaggio sia per il paziente sia per il servizio sanitario, in quanto i ricoveri sono di gran lunga la principale sorgente di spesa sanitaria in Italia. ■

Diabete di tipo 2: l'importanza della diagnosi precoce

A colloquio con **Antonio Nicolucci**
Farmacologo, Consorzio Mario Negri Sud

Nel diabete di tipo 2 è fondamentale la diagnosi precoce. Dove va effettuata?

La diagnosi precoce dovrebbe essere eseguita soprattutto negli ambulatori dei medici di medicina generale. Spesso però i sintomi del diabete di tipo 2 si manifestano in modo molto evidente nella fase tardiva della patologia e purtroppo la diagnosi viene effettuata solo in concomitanza con la comparsa di una complicanza maggiore, come un infarto del miocardio o un ictus. La diagnosi precoce andrebbe invece effettuata nelle persone a rischio di diabete.

Con l'impiego delle incretine il rapporto costi-benefici a favore del malato e del Servizio Sanitario Nazionale è sensibilmente aumentato. Vuole spiegarci perché?

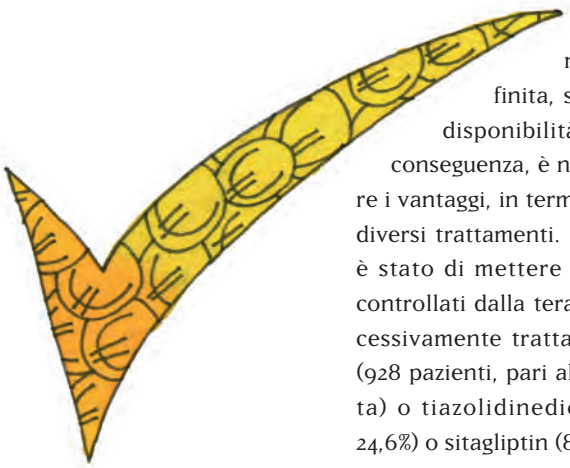
Negli ultimi anni sono state generate due nuove classi di farmaci che rientrano nel capitolo più ampio delle incretine, particolarmente promettenti soprattutto per il loro profilo di tollerabilità e per la mancanza degli effetti collaterali più importanti quali l'ipoglicemia e l'aumento di peso.
Un altro aspetto importante da sottolineare è che oggi il diabete costa in media 3000 euro per ogni persona affetta da questa patologia. Di questi 3000 euro, poco più del 6 per cento è speso per il trattamento della patologia, mentre più del 50 per cento è assorbito dai costi dell'ospedalizzazione legata alle complicanze. Intervenendo nella fase precoce della patologia e utilizzando l'ampio range di farmaci a disposizione possiamo evitare le complicanze a lungo termine. ■

Esiti clinici e costi sanitari in pazienti diabetici non controllati da metformina e avviati al trattamento con inibitori della dipeptidil-peptidasi 4, sulfonamidi o tiazolidinedioni

Il diabete mellito tipo 2 è una malattia metabolica che induce una significativa morbilità e mortalità cardiovascolare.

Le diverse linee guida raccomandano, quando l'adeguatezza dello stile di vita non è sufficiente a controllare i livelli glicemici, la metformina come farmaco orale di prima scelta. Al contrario, nel caso in cui anche la metformina non sia in grado di ottenere adeguati livelli di glicemia, non vi sono indicazioni specifiche su quale farmaco associare fra le diverse opzioni oggi presenti sul mercato.

La tendenza all'incremento dell'incidenza del diabete tipo 2 e la disponibilità di nuove e più costose classi di farmaci per il suo trattamento rendono quanto mai attuali le valutazioni economiche alla luce della definita, spesso non incrementabile, disponibilità di risorse finanziarie. Di conseguenza, è necessario cercare di definire i vantaggi, in termini di efficacia, e i costi dei diversi trattamenti. Lo scopo di questo lavoro* è stato di mettere a confronto pazienti non controllati dalla terapia con metformina e successivamente trattati associando sulfonamidi (928 pazienti, pari al 69,2% della coorte valutata) o tiazolidinedioni (330 pazienti, pari al 24,6%) o sitagliptin (83 pazienti, pari al 6,2%).



Integrando database amministrativi (farmaceutico territoriale, farmaceutico in erogazione diretta, nosologica ospedaliera, specialistica ambulatoriale) e clinici (laboratorio analisi), abbiamo costruito un database cronologico individuale al fine di caratterizzare i pazienti (età, genere, pregressi eventi cardiovascolari e/o motivi correlati direttamente alla malattia diabetica, concomitanti terapie con farmaci antipertensivi, ipolipemizzanti, antinfiammatori e farmaci per le vie ostruttive delle vie respiratorie) e di definire, in un follow-up di 18 mesi successivi all'instaurazione di una terapia ipoglicemizzante di associazione, l'aderenza al trattamento farmacologico e gli esiti clinici (ricoveri ospedalieri e visite ambulatoriali).

Il livello di aderenza è stato calcolato utilizzando il '*medication possession ratio*' (MPR), che rappresenta la proporzione di giorni nel periodo in valutazione in cui i pazienti hanno assunto il farmaco. Aderenti sono stati definiti i pazienti con un MPR ≥80%. I pazienti trattati con sitagliptin, a confronto con i pazienti trattati con sulfonamidi e tiazolidinedioni, erano più giovani (età media 56,2 anni versus 66,1 anni e 63,2 anni, rispettivamente), avevano una minore prevalenza di precedenti eventi cardiovascolari e/o motivi correlati direttamente alla malattia diabetica (4,8% versus 15,2% e 10,9%, rispettivamente) e avevano usato più classi di antidiabetici orali (1,6 versus 1,2 e 1,3, rispettivamente). Non erano invece presenti differenze significative di genere, di prevalenza di trattamento con farmaci antipertensivi, ipolipemizzanti, antinfiammatori e farmaci per le vie ostruttive delle vie respiratorie, di livelli, glicemia ed emoglobina glicata (8,3% versus 8,1% e 8,0%, rispettivamente). Gli esiti valutati sono stati la variazione dei livelli di emoglobina glicata, il ricorso a prestazioni ambulatoriali specialistiche e/o laboratoristiche-strumentali e a ospedalizzazioni per motivi direttamente correlati alla malattia diabetica e/o per motivi cardiovascolari. I costi sono stati determinati come prezzo di acquisto per i trattamenti farmacologici e come tariffa per le prestazioni ambulatoriali e le ospedalizzazioni. Il trattamento farmacologico ha portato ad una significativa riduzione dei livelli di emoglobina glicata nelle tre modalità di terapia di associazione alla metformina valutate (da 8,2% ± 1,3% a 7,5% ± 0,9% nei pazienti trattati con sitagliptin, da 8,1% ± 1,6% a 7,5% ± 1,2% nei pazienti trattati con sulfonamidi, e da 8,0% ± 1,3% a 7,3% ± 1,0% nei pazienti trattati con tiazolidinedioni).

I pazienti trattati con sitagliptin hanno evidenziato dei livelli di aderenza uguali o superiori all'80% significativamente maggiori rispetto ai pazienti trattati con gli altri farmaci (Tabella 1). Un'analisi multivariata, che ha considerato i possibili fattori confondenti (età, genere, indice di Charlson, pregresse ospedalizzazioni, presenza di trattamento con ipolipemizzanti e/o

*Degli Esposti L, Saragoni S, Degli Esposti E, Buda S. Clinical outcomes and health care costs evaluation of sulfonamides and thiazolinediones compared with dipeptidyl peptidase 4 inhibitors for the treatment of uncontrolled diabetes. Presentato all'Ispor, 16th Annual European Congress, Dublino, 2-6 novembre 2013.

antipertensivi, antifiammatori e farmaci per le vie ostruttive delle vie respiratorie, livelli di emoglobina glicata all'inizio del trattamento ipoglicemizzante in associazione, numero di farmaci ipoglicemizzanti utilizzati precedentemente) ha confermato la migliore aderenza al trattamento con sitagliptin. I pazienti in terapia con sitagliptin hanno mostrato nei 18 mesi di osservazione un rischio di comparsa di evento combinato (ricoveri per motivi cardiovascolari e/o motivi correlati direttamente alla malattia diabetica) inferiore rispetto ai pazienti trattati con sulfonamidi e tiazolidinedioni (1,64 eventi per anno-persona vs 10,42 e 7,16 eventi per anno-persona, rispettivamente). Un profilo simile è stato osservato anche considerando separatamente i ricoveri per motivi cardiovascolari (1,64 eventi per anno-persona nei pazienti trattati con sitagliptin versus 6,41 eventi per anno-persona nei pazienti trattati con sulfonamidi e 5,54 nei pazienti trattati con tiazolidinedioni). La regressione multivariata di Poisson, dopo avere corretto per i possibili fattori confondenti, ha confermato il rischio inferiore di eventi nei pazienti trattati con sitagliptin rispetto alle altre due modalità di trattamento. Il costo annuale di utilizzo di risorse inerenti alla patologia diabetica nel primo anno di osservazione è stato di euro 972,27 nel gruppo sitagliptin; euro 706,62 nel gruppo sulfonamidi, e di euro 907,55 nel gruppo tiazolidinedioni (Tabella 2). Dopo aver aggiustato per i fattori confondenti, il modello lineare generalizzato ha evidenziato che, rispetto al costo medio del gruppo sitagliptin, i costi medi degli altri due gruppi non sono risultati significativamente inferiori. Va segnalato che il costo medio calcolato non include i costi dei dispositivi medici per il controllo della glicemia. Il costo annuale del trattamento farmacologico con sitagliptin è risultato superiore a quello con sulfonamidi o tiazolidinedioni (Tabella 2); mentre la riduzione di ospedalizzazioni osservata implica minori costi per i ricoveri ospedalieri. In conclusione, nei pazienti con diabete tipo 2 trattati con metformina e non adeguatamente controllati dalla terapia in atto, l'associazione con sitagliptin, sulfonamidi o tiazolidinedioni riduce in modo significativo e simile i livelli di emoglobina glicata. Il sitagliptin, rispetto alle altre due modalità di trattamento, sembra ridurre l'incidenza di ricoveri ospedalieri sia legati alla gestione della malattia diabetica sia dovuti alla comparsa di complicanze cardiovascolari. In termini di costi, anche se il periodo di valutazione è stato di un solo anno, abbiamo osservato un'entità di costi diretti, a carico quindi del Servizio Sanitario Nazionale, non significativamente differente nei tre gruppi.

TABELLA 1 ADERENZA AL TRATTAMENTO NEL PERIODO DI OSSERVAZIONE

Aderenza	Pazienti in trattamento con metformina associata con		
	sitagliptin	sulfonamidi	tiazolidinedioni
<40%	6,0	10,0	9,0
40-79%	14,5	36,2	28,2
>80%	79,5	53,9	62,8

TABELLA 2 COSTI MEDI ANNUALI INERENTI (ESPRESSI IN EURO) PER ANNO DI OSSERVAZIONE

Costi	Pazienti in trattamento con metformina associata con		
	sitagliptin	sulfonamidi	tiazolidinedioni
Farmaci	765,62	186,43	449,78
Prestazioni ambulatoriali	138,05	147,96	129,12
Ricoveri ospedalieri	68,43	372,22	328,64
Totale	972,27	706,62	907,55

Luca Degli Esposti, Stefania Saragoni, Ezio Degli Esposti, Stefano Buda
CliCon, Health, Economics and Outcomes Research, Ravenna