

# Analisi dei costi associati ai pazienti con diabete di tipo 2 a rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica o con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata

ANDREA MARCELLUSI<sup>1,2</sup>, PAOLO SCIATTELLA<sup>1</sup>, CHIARA BINI<sup>1</sup>, MARIA ASSUNTA ROTUNDO<sup>1</sup>, GIANLUCA AIMARETTI<sup>3</sup>, FRANCESCO SAVERIO MENNINI<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Economics, Economic Evaluation and HTA (EEHTA), CEIS, University of Rome "Tor Vergata", Roma; <sup>2</sup>Institute for Leadership and Management in Health, Kingston University London, London, UK; <sup>3</sup>Department of Translational Medicine, University of the Eastern Piedmont, Novara.

*Pervenuto il 28 luglio 2020. Accettato il 23 dicembre 2020.*

**Riassunto. Obiettivi.** L'obiettivo dell'analisi è stato quello di quantificare il numero e i costi dei pazienti con diabete di tipo 2 a rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica o con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata nella prospettiva del Servizio Sanitario Regionale (SSR) della Regione Marche. **Materiali e metodi.** È stato sviluppato un modello di cost of illness (COI) per la stima del burden complessivo associato alla gestione e al trattamento della popolazione con diabete a rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica o con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata nella Regione Marche. I costi considerati nell'analisi sono stati caratterizzati dal costo di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, costo per altri ricoveri, costo della specialistica, costo per farmaci (sia farmaci per il diabete che farmaci concomitanti per comorbidità). L'analisi è stata effettuata mediante i database amministrativi della Regione Marche; in particolare sono stati impiegati il Sistema informativo ospedaliero (SIO), Sistema informativo delle prescrizioni farmaceutiche e il Sistema informativo della assistenza specialistica (SIAS). I costi sono stati stimati considerando un orizzonte temporale a 1 e a 4 anni dalla data indice (primo ricovero o prescrizione per diabete). **Risultati.** L'analisi ha stimato un totale di 92.205 pazienti diabetici presenti nella Regione Marche nel 2014. Di questi, 66.306 (5,9% della popolazione residente) sono risultati pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata (13.104) o con fattori di rischio per malattia cardiovascolare aterosclerotica (53.202). Lo sviluppo del modello di COI ha portato alla stima di una spesa annua per i pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata o con fattori di rischio per malattia cardiovascolare aterosclerotica nella Regione Marche pari a circa € 98,1 milioni (costo medio per paziente € 1480), composto in gran parte (52%) da costi per le ospedalizzazioni. Considerando un orizzonte temporale di 4 anni, tale spesa è risultata pari a oltre € 301 milioni, con un costo medio per paziente pari a € 4545. Distinguendo i pazienti tra coloro che hanno effettuato un ricovero per insufficienza cardiaca e coloro che non lo hanno effettuato, il costo medio annuo per paziente è risultato rispettivamente pari a € 15.896 e € 3998. **Conclusioni.** Il peso epidemiologico ed economico dei pazienti diabetici rappresenta un burden elevato, sia a causa della malattia stessa sia a causa delle comorbidità che a essa si associano. La possibilità di prevenire i rischi di comorbidità, specialmente cardiovascolare, non rappresenta solo un vantaggio clinico ma anche una positiva riduzione di spesa. Un intervento precoce ed efficace rappresenta la migliore strategia per evitare o rallentare l'evoluzione delle complicanze della malattia.

**Parole chiave.** Costo della malattia, diabete, malattia cardiovascolare aterosclerotica, real-world evidence.

*Economic burden of diabetic patients with established atherosclerotic cardiovascular disease or risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease.*

**Summary. Objectives.** The analysis aimed to quantify the number and costs of patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease or with risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease from the Regional Health Service (RHS) perspective of the Marche region. **Materials and methods.** A cost of illness (COI) model was developed to estimate the economic burden associated with diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease or risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease. Data were extrapolated from the administrative database of the Marche region and specific inclusion criteria for enrolling patients were adapted from DECLARE-TIMI 58 clinical trial. RHS perspective (drugs, hospitalizations, monitoring cost) and 1 and 4-year time horizons were considered. **Results.** The analysis estimated a total number of 92,205 diabetic patients in Marche region in 2014. Of these, 66,306 were patients (5.9% of the resident population) with established atherosclerotic cardiovascular disease (13,104 patients) or risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease (53,202 patients). The annual expenditure associated with patients analysed amounted to € 98.8 million (average cost per patient € 1,480) in Marche region. Of these, 52% was associated with hospitalizations. Considering a 4-year time horizon, the overall economic burden rises to over € 301 million per year with an average cost per patient of € 4,545. Stratifying patients between patients hospitalized for heart failure and patients not hospitalized for heart failure, the average annual cost per patient was equal to € 15,896 and equal to € 3,998 respectively. **Conclusions.** An important epidemiological and economic burden associated with type 2 diabetes patients were estimated from the analysis due to the disease and the associated comorbidities. The ability to prevent comorbidity risks, especially cardiovascular ones, represents not only a clinical advantage but also a positive reduction in expenditure. Early and effective intervention represents the best strategy to avoid or slow down the evolution of complications of the disease.

**Key words.** Atherosclerotic cardiovascular disease, burden of illness, diabetes, real-world evidence.

## Introduzione

Il diabete mellito tipo 2 (T2DM) è una patologia in cui i livelli di glucosio nel sangue sono elevati poiché l'organismo non produce insulina a sufficienza in un contesto in cui in genere esiste anche una condizione di minore efficacia biologica dell'insulina. È una malattia cronica degenerativa associata a danni funzionali e strutturali che possono compromettere la funzionalità di organi e apparati essenziali quali soprattutto cuore, cervello, reni, occhi, nervi e vasi sanguigni<sup>1,2</sup>.

La malattia cardiovascolare aterosclerotica (atherosclerotic cardiovascular diseases - ASCVD), definita come malattia coronarica, malattia cerebrovascolare o arteriopatia periferica con origine aterosclerotica presunta, rappresenta la principale causa di morbilità e mortalità tra i pazienti con diabete<sup>3</sup>, soprattutto nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 nei quali la malattia si manifesta tipicamente 14,6 anni prima<sup>4</sup>. Condizioni comuni che coesistono con il diabete di tipo 2 (per es., ipertensione e dislipidemia) sono chiari fattori di rischio per ASCVD e il diabete stesso ne conferisce un rischio indipendente<sup>3</sup>. L'insufficienza cardiaca rappresenta un'altra delle principali cause di morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari. Recenti studi hanno mostrato come i tassi di incidenza dell'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (aggiustati per età e genere) erano due volte più alti nei pazienti con diabete rispetto ai pazienti senza diabete<sup>5,6</sup>.

Conseguentemente alla presenza di questa intersezione tra diabete, malattia cardiovascolare aterosclerotica e insufficienza cardiaca, risulta fondamentale lo sviluppo di terapie per il diabete che possano essere sicure ma anche efficaci nel ridurre il rischio cardiovascolare<sup>7-9</sup>.

Ridurre il carico associato alle malattie cardiovascolari aterosclerotiche nel diabete mellito dovrebbe rappresentare un obiettivo prioritario al fine di ridurre la mortalità prematura, migliorare la qualità della vita e ridurre gli oneri individuali ed economici derivanti dalle morbilità associate<sup>10</sup>.

Uno studio recente condotto sui database amministrativi della Regione Marche ha fatto emergere come, proiettando i risultati delle regioni su scala nazionale, su un totale pari a circa 3,5 milioni di pazienti con diabete in Italia, circa 462.100 risultavano avere solamente il diabete, mentre oltre 3,0 milioni risultavano caratterizzati da una o più comorbilità<sup>11</sup>. Assumendo inoltre a livello nazionale la stessa stima dei costi per paziente identificata per la Regione Marche, era stato possibile stimare una spesa totale in termini di soli costi diretti pari a circa € 8,1 miliardi per il trattamento dei pazienti con diabete in Italia, di cui circa il 46% risultava associato al trattamento del diabete mentre oltre l'86% risultava associato al trattamento del diabete e delle sue comorbilità<sup>11</sup>. Il modello ha fatto emergere inoltre come, con l'aumento del numero di comorbilità, il costo medio per paziente potesse

aumentare, passando da un costo pari a € 437 annui per i pazienti con diabete a un costo pari a € 7574 per i pazienti con diabete e la presenza di quattro comorbilità<sup>11</sup>.

Un ulteriore studio condotto su pazienti con diabete considerati a elevato rischio cardiovascolare mediante l'analisi delle banche dati sanitarie di Regioni e ASL, ha stimato come, sebbene i pazienti con diabete e a elevato rischio cardiovascolare rappresentassero solamente il 3,1% dell'intera popolazione con diabete e lo 0,2% dell'intera popolazione adulta, assorbissero una quota ingente di risorse sanitarie<sup>12</sup>. Infatti, dall'analisi dei costi era emerso come in media un paziente con diabete mellito di tipo 2 ed elevato rischio cardiovascolare potesse generare un costo diretto per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) di oltre € 13.500, valore almeno 4 volte più elevato rispetto al costo medio di un paziente con diabete in Italia stimato dall'Osservatorio ARNO nel suo ultimo rapporto e risultato pari a circa € 2833<sup>13</sup>.

Tali studi hanno dimostrato come l'aumento della complessità nei pazienti diabetici comporti inevitabilmente un aumento delle risorse sanitarie impiegate che si traduce in un aumento dei costi.

L'obiettivo del presente studio è stato quello di quantificare il numero e i costi dei pazienti con diabete di tipo 2 a rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica o con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata nella prospettiva del Servizio Sanitario Regionale (SSR) della Regione Marche.

## Materiali e metodi

La metodologia utilizzata per la stima dei costi associati ai pazienti con diabete di tipo 2 a rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica o con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata ha previsto lo sviluppo di un modello di cost of illness (COI). L'analisi è stata condotta dal punto di vista del SSR.

### FONTE DEI DATI

L'analisi è stata condotta utilizzando i database amministrativi della Regione Marche e considerando in particolare:

- il Sistema informativo ospedaliero (SIO), che consente di analizzare tutte le ospedalizzazioni in regime ordinario e diurno effettuate negli ospedali pubblici e privati accreditati presenti sul territorio;
- il Sistema informativo delle prescrizioni farmaceutiche, il quale contiene tutte le ricette inviate da farmacie, comunali e private, presenti sul territorio regionale e rimborsate dal SSN (farmaci di classe A) distinte per codice di Autorizzazione dell'immissione in commercio (AIC);
- Sistema informativo della assistenza specialistica (SIAS), che contiene tutte le visite ambulatoriali per i servizi diagnostici o terapeutici effettuati nel territorio.

I database risultano linkabili grazie a un codice anonimo univoco derivato dal codice fiscale ed elaborato dai responsabili della Regione Marche.

### SELEZIONE DELLA POPOLAZIONE

La popolazione oggetto di studio è stata individuata attraverso la consultazione del SIO e del Sistema informativo delle prescrizioni farmaceutiche della Regione Marche per l'anno 2014. I pazienti sono stati individuati utilizzando i criteri di selezione adottati per l'arruolamento dei pazienti nello studio clinico DECLARE-TIMI 58<sup>14</sup>, uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, di fase 3 per la valutazione dell'efficacia e degli outcome raggiunti da dapagliflozin in pazienti con diabete di tipo 2 a rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica o con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata.

In particolare, i criteri di inclusione adottati nello studio clinico DECLARE-TIMI 58 per l'arruolamento dei pazienti erano i seguenti:

- pazienti con diagnosi di diabete di tipo 2;
- età  $\geq 40$  anni;
- livello di emoglobina glicata compreso tra 6,5% e 12,0%;
- clearance della creatinina  $\geq 60$  ml/min;
- presenza di fattori di rischio per malattia cardiovascolare aterosclerotica o presenza di malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata (cardiopatía ischemica clinicamente evidente, malattia cerebrovascolare ischemica o arteriopatia periferica).

Al fine di rendere il più possibile coerente la popolazione dello studio DECLARE con i pazienti selezionati dai database amministrativi, sono stati considerati i seguenti criteri di inclusione:

- Pazienti con diagnosi di diabete secondo i criteri di seguito riportati<sup>11</sup>:
  - una diagnosi, principale o secondaria, codice ICD-9-CM 250 associata a una SDO con data di dimissione compresa tra il 1° gennaio 2014 e il 31 dicembre 2014;
  - una prescrizione farmaceutica tra il 1° gennaio 2014 e il 31 dicembre 2014 con ATC A10 (farmaci ipoglicemizzanti) o una esenzione 013 (diabete mellito) tra il 1° gennaio 2014 e il 31 dicembre 2014.
- Età  $\geq 40$  anni.

I pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica sono stati selezionati considerando i pazienti diabetici che riportavano i seguenti criteri:

- almeno un ricovero con data di dimissione compresa tra il 1° gennaio 2014 e il 31 dicembre 2014 per:
  - a. sindrome coronarica acuta (SCA);
  - b. malattia arteriosa periferica (PAD);
  - c. stroke (ischemico o TIA).

Tali ricoveri sono stati individuati mediante i DRG riportati nella tabella A in appendice. I pazienti a ri-

schio di malattia cardiovascolare aterosclerotica sono stati selezionati considerando i pazienti diabetici con nessuna delle precedenti malattie ma che riportavano i seguenti fattori di rischio:

- età  $\geq 55$  per gli uomini e  $\geq 60$  per le donne e almeno uno tra:
  - a. ipercolesterolemia, definita come almeno una prescrizione di farmaci ipolipemizzanti (tabella B in appendice);
  - b. ipertensione, definita come almeno una prescrizione di anti ipertensivi (tabella B in appendice).

### PARAMETRI DI COSTO

All'interno dello studio sono state effettuate due tipi di analisi:

- analisi trasversale, in cui sono stati individuati i costi associati ai pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica o a rischio sostenuti entro 365 giorni dalla data indice (primo ricovero o prescrizione per diabete);
- analisi longitudinale, in cui sono stati individuati i costi associati ai pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica o a rischio sostenuti fino a 4 anni dalla data indice (primo ricovero o prescrizione per diabete).

Coerentemente con la prospettiva dell'analisi, sono stati considerati tutti i costi associati a:

- farmaci per il diabete (ATC A10) erogati entro 365 giorni dalla data indice (primo ricovero/prescrizione nel periodo 2010-2013) o entro 4 anni dalla data indice (primo ricovero/prescrizione nel periodo 2008-2010);
- farmaci concomitanti per comorbilità erogati entro 365 giorni (o 4 anni) dalla data indice (tabella C in appendice);
- ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, identificata mediante il DRG 127, con data di dimissione entro 365 giorni (o 4 anni) dalla data indice;
- altri ricoveri con data di dimissione entro 365 giorni (o 4 anni) dalla data indice (tabella D in appendice);
- prestazioni specialistiche erogate entro 365 giorni (o 4 anni) dalla data indice (tabella E in appendice).

---

## Risultati

### RISULTATI EPIDEMIOLOGICI

I pazienti individuati mediante la consultazione dei sistemi informativi della Regione Marche per l'anno 2014 e mediante i criteri di selezione adottati per l'arruolamento dei pazienti nello studio clinico DECLARE-TIMI 58<sup>14</sup> sono riportati in tabella 1. In particolare, tra le 92.205 persone con diabete individuate, 66.306 (72%) sono risultate essere pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica (19,8%) o a rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica (80,2%).

**Tabella 1.** Risultati epidemiologici Regione Marche.

Parametri epidemiologici	Pazienti (N)	
	A 1 anno dalla data indice	A 4 anni dalla data indice
Popolazione diabetica Marche	92.205	
Popolazione con malattia cardiovascolare aterosclerotica o a rischio	66.306	
Pazienti con CVD accertata	13.104	
Pazienti a rischio	53.202	
Pazienti ospedalizzati per insufficienza cardiaca	1760	4270

Applicando i rischi di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca a 1 e 4 anni individuati mediante l'analisi effettuata sui sistemi informativi della Regione Marche, è stato possibile stimare un numero di pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica o a rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica ospedalizzati per insufficienza cardiaca a un 1 anno e a 4 anni rispettivamente pari a 1760 (2,7%) e pari a 4270 (6,4%) pazienti (tabella 1).

#### COSTI MEDI PER PAZIENTE

Attraverso l'analisi dei database amministrativi della Regione Marche sono stati stimati i costi medi per paziente per ciascuna voce di costo considerata sia per i pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica, sia per i pazienti a rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica a 1 e a 4 anni dalla data indice; tali costi sono stati inoltre stimati stratificando i pazienti in base alla presenza o assenza di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca (tabelle 2 e 3). L'analisi effettuata ha portato alla stima di un costo medio annuo per paziente a rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica ospedalizzato per insufficienza cardiaca

pari a € 5.833; tale costo è risultato composto per il 66,1% da costi sostenuti per ricoveri per insufficienza cardiaca.

Il costo medio annuo per paziente con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata ospedalizzato per insufficienza cardiaca è invece risultato pari a € 10.063; tale costo è risultato composto per il 40,4% da costi sostenuti per ricoveri per insufficienza cardiaca, per il 48,6% da costi per altri ricoveri mentre quote di costo inferiori sono risultate associate ai farmaci per il diabete (1,7%), agli altri farmaci (4,5%) e alla specialistica (4,8%).

Per quanto riguarda i pazienti non ospedalizzati per insufficienza cardiaca, il costo medio annuo per un paziente a rischio è risultato pari a € 885, mentre il costo medio annuo per un paziente con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata è risultato pari a € 3113.

Le differenze di costo riscontrate tra pazienti con e senza evento di insufficienza cardiaca e tra pazienti a rischio oppure con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata nell'analisi a 1 anno, sembrano essere confermate anche nel momento in cui i pazienti vengono seguiti per un orizzonte temporale di

**Tabella 2.** Costo medio e deviazione standard per paziente (a 1 anno dalla data indice).

Pazienti ospedalizzati per insufficienza cardiaca						
	Insufficienza cardiaca	Altri ricoveri	Farmaci diabete	Altri farmaci	Specialistica	Totale
A rischio	€ 3853 (€ 2464)	€ 1168 (€ 3786)	€ 138 (€ 232)	€ 379 (€ 738)	€ 295 (€ 1338)	€ 5833 (€ 5125)
CVD nota	€ 4066 (€ 2780)	€ 4894 (€ 8835)	€ 166 (€ 276)	€ 452 (€ 606)	€ 484 (€ 2159)	€ 10.063 (€ 10.091)
Pazienti non ospedalizzati per insufficienza cardiaca						
	Insufficienza cardiaca	Altri ricoveri	Farmaci diabete	Altri farmaci	Specialistica	Totale
A rischio	€ 0 (€ 0)	€ 240 (€ 1470)	€ 157 (€ 243)	€ 292 (€ 472)	€ 196 (€ 844)	€ 885 (€ 1903)
CVD nota	€ 0 (€ 0)	€ 2151 (€ 5433)	€ 183 (€ 273)	€ 391 (€ 563)	€ 388 (€ 1979)	€ 3113 (€ 6107)

**Tabella 3.** Costo medio e deviazione standard per paziente (a 4 anni dalla data indice).

Pazienti ospedalizzati per insufficienza cardiaca						
	Insufficienza cardiaca	Altri ricoveri	Farmaci diabete	Altri farmaci	Specialistica	Totale
A rischio	€ 4653 (€ 3952)	€ 2785 (€ 5563)	€ 503 (€ 797)	€ 1295 (€ 1830)	€ 497 (€ 2687)	€ 9733 (€ 8736)
CVD nota	€ 5163 (€ 4487)	€ 11.456 (€ 14.253)	€ 692 (€ 988)	€ 1693 (€ 2038)	€ 1265 (€ 5848)	€ 20.269 (€ 18.641)
Pazienti non ospedalizzati per insufficienza cardiaca						
	Insufficienza cardiaca	Altri ricoveri	Farmaci diabete	Altri farmaci	Specialistica	Totale
A rischio	€ 0 (€ 0)	€ 819 (€ 2932)	€ 557 (€ 832)	€ 1055 (€ 1382)	€ 445 (€ 2131)	€ 2877 (€ 4491)
CVD nota	€ 0 (€ 0)	€ 5633 (€ 9298)	€ 659 (€ 941)	€ 1347 (€ 1685)	€ 827 (€ 4269)	€ 8466 (€ 11.662)

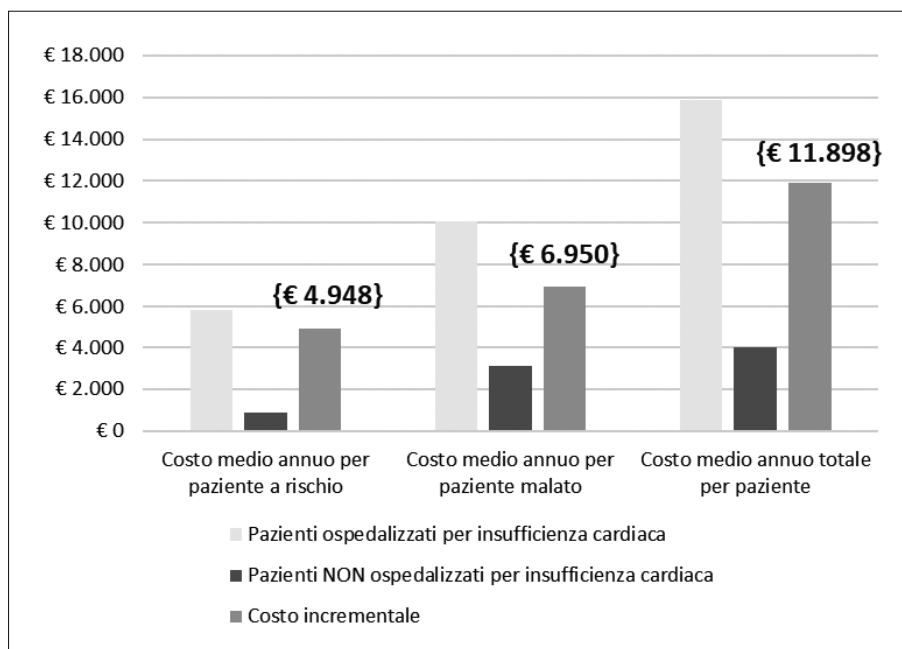
4 anni, mostrando come l'impatto economico non si esaurisca a un anno dall'evento ma le implicazioni economiche siano più che linearmente incrementali anche negli anni successivi.

Confrontando i costi medi dei pazienti sulla base della presenza/assenza dell'evento di insufficienza cardiaca, si evidenzia come il SSN debba sostenere un costo medio annuo incrementale pari a € 11.898 per paziente malato o a rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica che ha sperimentato l'evento di insufficienza cardiaca rispetto al paziente che non ha sperimentato l'evento. Tale incremento è risultato pari a € 4.948 se si considerano i soli pazienti a rischio e pari a € 6950 se si considerano i soli pazienti malati

(figura 1). A 4 anni dalla data indice, il costo incrementale medio annuo stimato per un paziente malato o a rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica che ha sperimentato l'evento di insufficienza cardiaca rispetto al paziente che non ha sperimentato l'evento è risultato pari a € 18.660 (di cui € 11.803 per un paziente malato) (figura 2).

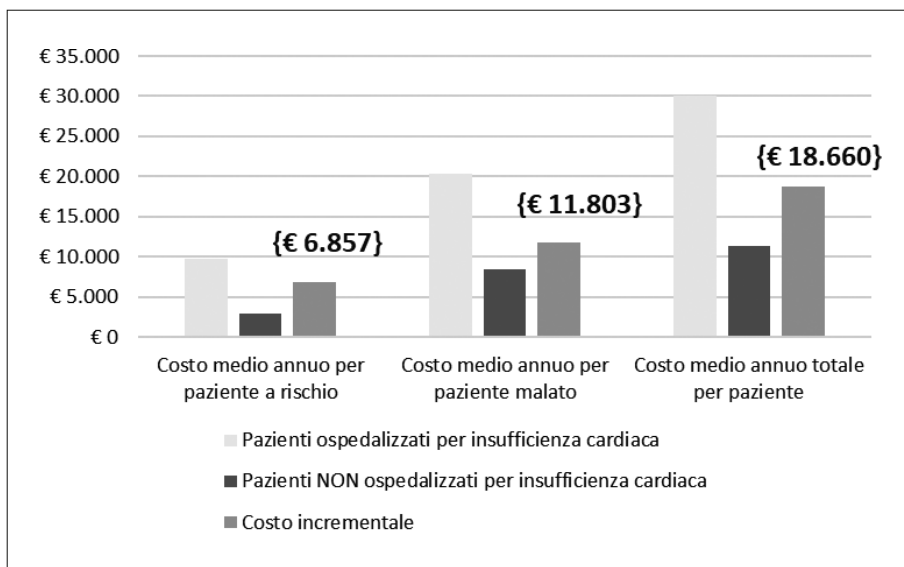
**COI**

Lo sviluppo del modello di COI a 1 anno dal primo ricovero o prescrizione per diabete ha portato alla stima di una spesa annua a carico del SSR della Re-



**Figura 1.** Costi incrementali per pazienti ospedalizzati per insufficienza cardiaca (a 1 anno dalla data indice).





**Figura 2.** Costi incrementali per pazienti ospedalizzati per insufficienza cardiaca (a 4 anni dalla data indice).

gione Marche per la popolazione diabetica con malattia cardiovascolare aterosclerotica o a rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica pari a circa € 98,1 milioni (costo medio per paziente pari a circa € 1480) (tabella 4). Tale spesa è risultata composta per il 53,0% (circa € 52 milioni) da costi sostenuti per i pazienti a rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica e per il 47% (circa € 46,1 milioni) da costi sostenuti per i pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata. È possibile notare come i costi sostenuti per i pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata, pur essendo in totale inferiori rispetto a quelli stimati per i pazienti a rischio, in proporzione risultino maggiori rispetto a questi ultimi se si considera che il numero di pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata (13.104) è di molto inferiore rispetto a quello dei pazienti a rischio (53.202). Infatti, il costo medio per paziente con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata (circa € 3520) risulta di gran lunga superiore rispetto a quello di un paziente a rischio (circa € 977).

Il burden complessivo (figura 3) è risultato composto per il 44,8% da costi per altri ricoveri (circa € 43,9

milioni), mentre il costo dei ricoveri per insufficienza cardiaca è risultato pari al 7,1% del totale (circa € 6,9 milioni); la spesa sostenuta per i farmaci per il diabete è risultata pari al 10,9% (circa € 10,7 milioni), inferiore a quella per altri farmaci risultata pari al 21,2% (circa € 20,8 milioni). Il rimanente 16% (circa € 15,7 milioni) del burden complessivo è risultato composto dai costi relativi alla specialistica.

#### COI A 4 ANNI DALLA DATA INDICE

L'analisi condotta per la stima dei costi a 4 anni dal primo ricovero o prescrizione per diabete associati alla popolazione diabetica con malattia cardiovascolare aterosclerotica o a rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica nella Regione Marche ha permesso di ottenere un burden complessivo pari a circa € 301,3 milioni, con un costo medio per paziente pari a € 4545 (tabella 5). Anche in questo caso il burden complessivo è risultato composto prevalentemente dai costi sostenuti per i pazienti a rischio (circa € 171,1 milioni) e in minor misura dai costi sostenuti per i pazienti malati (circa € 130,2 milioni). Anche in

**Tabella 4.** COI Marche a 1 anno (dalla data indice).

Voci di spesa	Pazienti a rischio	Pazienti con CVD	Cost of illness
Costo ospedalizzazione per insufficienza cardiaca	€ 3.824.542	€ 3.121.158	€ 6.945.700
Costo farmaci per il diabete	€ 8.343.120	€ 2.385.383	€ 10.728.504
Costo per altri ricoveri	€ 13.663.310	€ 30.296.274	€ 43.959.584
Costo per altri farmaci	€ 15.646.344	€ 5.168.354	€ 20.814.698
Costo specialistica	€ 10.524.263	€ 5.156.430	€ 15.680.693
<b>Totale</b>	<b>€ 52.001.580</b>	<b>€ 46.127.600</b>	<b>€ 98.129.179</b>

**Tabella 5.** COI Marche a 4 anni (dalla data indice).

Voci di spesa	Pazienti a rischio	Pazienti con CVD	Cost of illness
Costo ospedalizzazione per insufficienza cardiaca	€ 12.279.569	€ 8.422.800	€ 20.702.369
Costo farmaci per il diabete	€ 29.509.172	€ 8.691.924	€ 38.201.096
Costo per altri ricoveri	€ 48.782.240	€ 83.312.667	€ 132.094.907
Costo per altri farmaci	€ 56.739.578	€ 18.217.674	€ 74.957.252
Costo specialistica	€ 23.828.435	€ 11.548.981	€ 35.377.417
<b>Totale</b>	<b>€ 171.138.994</b>	<b>€ 130.194.047</b>	<b>€ 301.333.041</b>

questo caso, guardando al costo medio per paziente, il costo medio a 4 anni associato a un paziente malato è risultato essere superiore rispetto a quello di un paziente a rischio (€ 9935 vs € 3217).

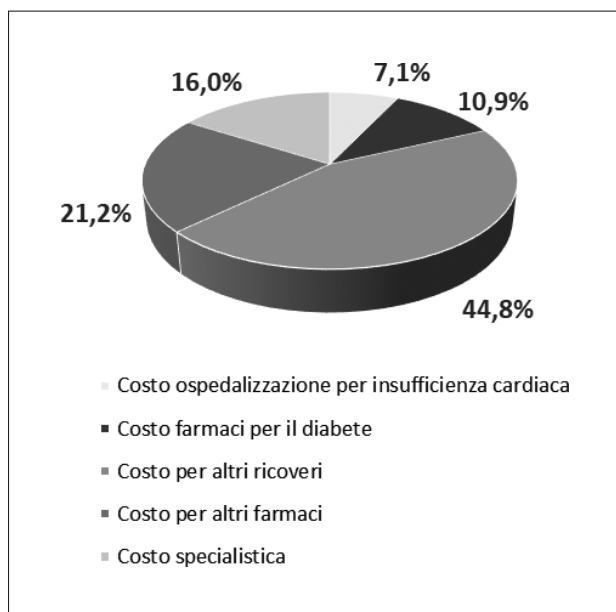
La composizione del burden complessivo in termini percentuali delle varie voci di costo considerate è risultata pressoché uguale a quella dell’analisi a un anno (43,8% costi per altri ricoveri, 6,9% costi per ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca, 12,7% costo farmaci per il diabete, 24,9% costo per altri farmaci, 11,7% costi sostenuti per la specialistica) (figura 4).

### Discussione

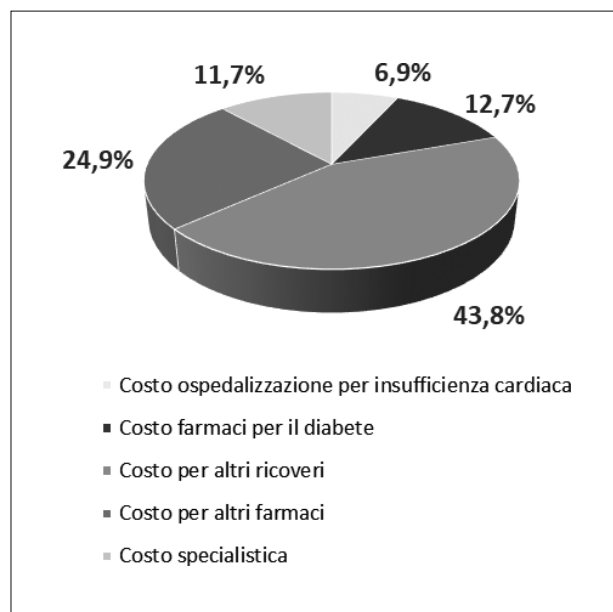
Il diabete mellito tipo 2 (T2DM) è una malattia cronica degenerativa cui risulta associato un burden economico elevato. Uno studio recente di COI condotto in Italia ha stimato, relativamente a un totale pari a circa 2,6 milioni di pazienti con diabete in trattamento farmacologico presenti in Italia nel 2012, un costo

complessivo pari a circa € 20,2 miliardi, di cui circa il 47% risultava costituito dai soli costi diretti (circa € 9,6 miliardi)<sup>15</sup>. La stima dei costi diretti emersa da tale studio è risultata inoltre coerente con quella fornita da un ulteriore studio condotto a livello nazionale<sup>16</sup> che aveva stimato un costo annuo per i pazienti diabetici in termini di soli costi diretti pari a circa € 9 miliardi. Tuttavia, le conseguenze del diabete non si esauriscono nell’utilizzo dei trattamenti e delle prestazioni direttamente correlate a esso. L’aspetto più preoccupante riguarda infatti le comorbidità a esso associate. Scopo del presente studio è stato quello di dimostrare il peso economico di tali comorbidità cercando di stimare il costo associato ai pazienti diabetici con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata o a rischio.

Riconducendo il numero di pazienti identificati mediante i database amministrativi della Regione Marche alla popolazione residente in Italia al 2014, il numero di pazienti con diabete a livello nazionale risulterebbe pari a circa 3,6 milioni di pazienti, mentre



**Figura 3.** Composizione burden complessivo a 1 anno (dalla data indice).



**Figura 4.** Composizione burden complessivo a 4 anni (dalla data indice).

la popolazione a rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica o con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata risulterebbe pari a circa 2,6 milioni (72% della popolazione diabetica presente in Italia). Dal punto di vista economico, il burden associato ai pazienti diabetici con malattia cardiovascolare aterosclerotica o a rischio risulterebbe pari a circa € 3,8 miliardi, di cui circa € 2,0 miliardi relativi ai costi sostenuti per i pazienti a rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica (2.082.081), e circa € 1,8 miliardi relativi ai costi sostenuti per i pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata (512.830). A 4 anni dalla data indice (primo ricovero o prescrizione per diabete), il burden economico associato alla popolazione a rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica o con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata risulterebbe pari a circa € 11,8 miliardi (circa € 6,7 miliardi relativi ai pazienti a rischio e circa € 5,1 miliardi relativi ai pazienti con malattia accertata).

Inoltre, osservando la composizione del burden complessivo annuale risultante dal presente studio, è possibile notare come i costi maggiori sostenuti risultino associati ai costi per altri ricoveri e ai costi sostenuti per altri farmaci, dunque in termini economici le conseguenze maggiori risultano riconducibili alle comorbidità che si associano al diabete.

Tale studio risulta inevitabilmente affetto dai limiti propri degli studi condotti sui dati amministrativi, in quanto questi, per loro natura, non consentono di replicare esattamente i criteri di inclusione adoperati nello studio clinico DECLARE-TIMI 58<sup>14</sup>. Inoltre, tali stime rappresentano ovviamente il risultato della selezione di una minima parte dei codici identificativi dei farmaci, dei ricoveri e delle prestazioni di assistenza specialistica associate a un paziente con diabete, in quanto l'obiettivo era quello di effettuare un focus sui pazienti diabetici con malattia cardiovascolare aterosclerotica o a rischio di sviluppare tale malattia. Crediamo dunque, alla luce dei limiti relativi all'analisi che è stata condotta, che questi risultati possano rappresentare un primo tentativo, del tutto conservativo, di stima dei costi associati alla popolazione dei pazienti diabetici con malattia cardiovascolare aterosclerotica o a rischio di malattia.

## Conclusioni

Il peso epidemiologico ed economico dei pazienti diabetici rappresenta un burden elevato, sia a causa della malattia stessa sia a causa delle comorbidità che a essa si associano, che rischia di diventare difficilmente sostenibile.

Lo studio ha stimato una spesa a 1 e 4 anni dal primo ricovero o prescrizione per diabete a carico del SSR della Regione Marche per la popolazione con malattia cardiovascolare aterosclerotica o a rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica rispettivamente pari a circa € 98,1 e € 301,3 milioni. Per i pazienti che incorrono in un evento di insufficienza cardiaca a 1 o a 4 anni dal primo ricovero o prescrizio-

ne per diabete, il costo medio per paziente aumenta rispettivamente di circa € 11.898 e di circa € 18.600

Per tale motivo, il controllo e la gestione dei pazienti diabetici rappresenta una componente fondamentale per il futuro dell'intera sostenibilità del SSN. La possibilità di prevenire i rischi di comorbidità, specialmente cardiovascolare, non rappresenta solo un vantaggio clinico ma anche una positiva riduzione di spesa. Un intervento precoce ed efficace rappresenta la migliore strategia per evitare o rallentare l'evoluzione delle complicanze della malattia. Tutto questo garantirebbe un miglioramento della qualità di vita e assistenziale del paziente diabetico con una riduzione dei costi tanto diretti che indiretti.

### Take home messages.

- Le comorbidità associate ai pazienti diabetici dovrebbero rappresentare un obiettivo primario di salute pubblica in quanto risultano avere un peso notevole da un punto di vista clinico ed economico.
- Tale studio, attraverso l'analisi dei database amministrativi della Regione Marche, ha tentato di stimare, da un punto di vista epidemiologico ed economico, il burden associato ai pazienti diabetici con malattia cardiovascolare aterosclerotica o a rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica.
- Osservando la composizione del burden economico complessivo risultante dalla presente analisi, i costi maggiori sono risultati in corrispondenza degli altri ricoveri e degli altri farmaci associati ai pazienti diabetici, dunque in termini economici le conseguenze maggiori sembrerebbero riconducibili alle comorbidità che si associano al diabete.
- I costi a carico del SSN stimati per i pazienti diabetici con malattia cardiovascolare aterosclerotica o a rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica sono risultati inoltre più elevati per i pazienti che hanno sperimentato ricoveri per insufficienza cardiaca come conseguenza della presenza o meno del rischio di comorbidità.
- La possibilità di prevenire i rischi di comorbidità, specialmente cardiovascolare, potrebbe tradursi in un vantaggio non solo clinico ma anche economico.

*Funding:* this study was supported by an unconditional grant from AstraZeneca Italy.

*Conflict of interests:* the authors have no conflict of interests to declare.

## Bibliografia

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
3. American Diabetes Association. *10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2020*. *Diabetes Care* 2020; 43 (Suppl 1): S111-S134.



4. Booth GL, Kapral MK, Fung K, et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368: 29-36.
5. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *Circulation* 2015; 132: 923-31.
6. McAllister DA, Read SH, Kerssens J, et al. Incidence of hospitalization for heart failure and case-fatality among 3.25 million people with and without diabetes mellitus. *Circulation* 2018; 138: 2774-86.
7. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl 1): S86-S104.
8. American Diabetes Association, 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl 1): S73-S85.
9. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Diabetes mellitus - evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Food and Drug Administration 2008. Disponibile su: <http://bit.ly/386vyhB> [ultimo accesso 3 marzo 2021].
10. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, et al. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus - mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation* 2016; 133: 2459-502.
11. Marcellusi A, Viti R, Sciattella P, et al. Economic aspects in the management of diabetes in Italy. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2016; 4: e000197.
12. Piccinni C, Dondi L, Ronconi G, et al., Burden of disease, healthcare pathways and costs of cardiovascular high-risk patients with type 2 diabetes: a real world analysis. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2018; 5: 1-10.
13. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2019. Disponibile su: <http://bit.ly/382C9tm> [ultimo accesso 3 marzo 2021].
14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-57.
15. Marcellusi A, Viti R, Mecozzi A, et al. The direct and indirect cost of diabetes in Italy: a prevalence probabilistic approach. *Eur J Health Econ* 2016; 17: 139-47.
16. Grimaccia F, Kanavos P. Cost, outcomes, treatment pathways and challenges for diabetes care in Italy. *Global Health* 2014; 10: 58.

---

Corresponding author:  
Dr. Andrea Marcellusi  
Economic Evaluation and HTA (EEHTA)  
Faculty of Economics  
University of Rome "Tor Vergata"  
Via Columbia 2  
00133 Rome, Italy  
E-mail: [andrea.marcellusi@uniroma2.it](mailto:andrea.marcellusi@uniroma2.it)

## Appendice

Tabella A. DRG impiegati per l'arruolamento dei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica.		
ASCVD	DRG	Descrizione
SCA	121	Malattia cardiovascolare con infarto miocardico acuto e complicanze maggiori, dimessi vivi
	122	Malattia cardiovascolare con infarto miocardico acuto senza complicanze maggiori, dimessi vivi
	123	Malattia cardiovascolare con infarto miocardico acuto, morti
	124	Malattie cardiovascolari eccetto infarto miocardico acuto, con cateterismo cardiaco e diagnosi complicata
	140	Angina pectoris
	106	Bypass coronarico con PTCA
	145	Altre diagnosi relative all'apparato circolatorio senza CC
	548	Bypass coronarico con cateterismo cardiaco senza diagnosi cardiovascolare maggiore
	550	Bypass coronarico senza cateterismo cardiaco senza diagnosi cardiovascolare maggiore
	555	Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea con diagnosi cardiovascolare maggiore
	557	Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea con stent medicato con diagnosi cardiovascolare maggiore
558	Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea con stent medicato senza diagnosi cardiovascolare maggiore	
PAD	110	Interventi maggiori sul sistema cardiovascolare con CC
	113	Amputazione per disturbi circolatori eccetto amputazione arto superiore e dita piede
	130	Malattie vascolari periferiche con CC
	131	Malattie vascolari periferiche senza CC
	479	Altri interventi sul sistema cardiovascolare senza CC
	515	Impianto di defibrillatore cardiaco senza cateterismo cardiaco
	553	Altri interventi vascolari con CC con diagnosi cardiovascolare maggiore
	554	Altri interventi vascolari con CC senza diagnosi cardiovascolare maggiore
	558	Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea con stent medicato senza diagnosi cardiovascolare maggiore
STROKE	14	emorragia intracranica o infarto cerebrale
	12	Malattie degenerative del sistema nervoso
	524	Ischemia cerebrale transitoria
	534	Interventi vascolari extracranici senza CC
	533	Interventi vascolari extracranici con CC
	541	Ossigenazione extracorporea a membrane o tracheostomia con ventilazione meccanica a 96 ore
	542	Tracheostomia con ventilazione meccanica 96 ore
	16	Malattie cerebrovascolari aspecifiche con CC
	15	Malattie cerebrovascolari acute aspecifiche
	559	Ictus ischemico acuto con uso di agenti trombolitici

**Tabella B.** ATC impiegati per la selezione della popolazione a rischio.

Fattore di rischio	ATC	Descrizione
Ipercolesterolemia	C10A	Agenti modificanti i lipidi, semplici
Ipertensione	C03A	Diuretici (tiazidici)
	C03C	Diuretici dell'ansa
	C03D	Diuretici antialdosteronici
	C07A	Beta bloccanti
	C08C	Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare
	C09B	ACE-inibitori
	C09C	Antagonisti recettoriali dell'AT II
	C02C	Alfa-bloccanti

**Tabella C.** Altri farmaci associati al diabete.

Fattore di rischio	ATC	Descrizione
Malattie neuropatiche	N02A	Oppioidi - nella neuropatia diabetica
	N02BE01	Paracetamolo - nella neuropatia diabetica
	N03AX12	Gabapentin - nella neuropatia diabetica
	N03AX16	Pregabalin - nella neuropatia diabetica
	N06AX21	Duloxetina - nella neuropatia diabetica
	N07BC02	Metadone - nella neuropatia diabetica
	J01	Antibatterici per uso sistemico - nel piede diabetico
Malattie renali (nefropatie)	A02AD	Associazioni tra composti di alluminio, calcio e magnesio
	A12AA04	Calcio carbonato
	A12AA12	Calcio acetato anidro
	B03A	Preparati a base di ferro
	B03BB	Acido folico e derivati
	B03X	Altri preparati antianemici
	H05BX	Altre sostanze antiparatiroidi
	V03AE	Farmaci per il trattamento di iperkaliemia e iperfosfatemia
Ipercolesterolemia	C10A	Agenti modificanti i lipidi, semplici
Malattie cardiache	C03A	Diuretici (tiazidici)
	C03C	Diuretici dell'ansa
	C03D	Diuretici antialdosteronici
	C07A	Beta bloccanti
	C08C	Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare
	C09B	ACE-inibitori
	C09C	Antagonisti recettoriali dell'AT II
	C02C	Alfa-bloccanti

**Tabella D.** Altri ricoveri.

MDC	Descrizione
2	Malattie e disturbi dell'occhio
5	Malattie e disturbi dell'apparato cardiocircolatorio
10	Malattie e disturbi endocrini, metabolici e nutrizionali
11	Malattie e disturbi del rene e delle vie urinarie

**Tabella E.** Prestazioni specialistiche.

Codice	Descrizione
91.49.2	PRELIEVO DI SANGUE VENOSO
90.27.1	GLUCOSIO /S /U
89.01	ANAMNESI E VALUTAZIONE, DEFINITE BREVI
90.28.1	EMOGLOBINA GLICOSILATA (HbA1c) /Sg
90.62.2	EMOCROMO ESAME CITOMETRICO E MORFOLOGICO /Sg
90.16.3	CREATININA /S /U
89.7	VISITA GENERALE
90.44.3	URINE ESAME COMPLETO
90.14.3	COLESTEROLO TOTALE /S
90.04.5	TRANSAMINASI GLUTAMMICO-PIRUVICA (GPT-ALT) /S
90.09.2	TRANSAMINASI GLUTAMMICO-OSSALACETICA (GOT-AST) /S
90.43.2	TRIGLICERIDI /S
90.14.1	COLESTEROLO HDL /S
90.37.4	POTASSIO /S /U
90.44.1	UREA /S /U
90.25.5	GAMMA-GLUTAMIL-TRANSPEPTIDASI (GAMMA -GT) /S
90.40.4	SODIO /S /U
90.33.4	MICROALBUMINA /U
93.82.1	TERAPIA EDUCAZIONALE DEL DIABETICO
89.52	ELETTROCARDIOGRAMMA
91.49.1	PRELIEVO DI SANGUE CAPILLARE
90.42.1	TIREOTROPINA (TSH) /S
90.22.5	FERRO /S
90.10.4	BILIRUBINA TOTALE /S
90.10.5	BILIRUBINA DIRETTA /S
90.11.4	CALCIO /S / U
90.15.4	CREATIN CHINASI (CK) /S
90.72.3	PROTEINA C REATTIVA QUANTITATIVA /S
90.23.5	FOSFATASI ALCALINA /S /U

segue **Tabella E.**

Codice	Descrizione
89.03	ANAMNESI E VALUTAZIONE, DEFINITE COMPLESSIVE
90.22.3	FERRITINA /S
95.02	ESAME COMPLESSIVO DELL'OCCHIO
96.59	ALTRA IRRIGAZIONE DI FERITA
90.94.2	COLTURALE URINA (URINOCOLTURA) PER BATTERI AEROBI/MICETI e CONTA BATTERICA
90.13.3	CLORURI /S /U
89.39.3	VALUTAZIONE DELLA SOGLIA DI SENSIBILITÀ VIBRATORIA
93.56.1	FASCIATURA SEMPLICE
39.95.4	EMODIALISI IN BICARBONATO E MEMBRANE MOLTO BIOCOMPATIBILI
88.77.2	ECO(COLOR)DOPPLERGRAFIA DEGLI ARTI SUPERIORI O INFERIORI O DISTRETTUALE,
90.38.5	PROTEINE TOTALI /S /U
90.29.2	LATTATO DEIDROGENASI (LDH) /S
88.73.5	ECO(COLOR)DOPPLER DEI TRONCHI SOVRAAORTICI
88.76.1	ECOGRAFIA ADDOME COMPLETO
90.06.4	AMILASI /S / U
95.12	ANGIOGRAFIA CON FLUORESCINA O ANGIOSCOPIA OCULARE
90.24.3	FOSFATO INORGANICO /S /U
90.30.2	LIPASI /S
90.82.3	TROPONINA I e T /S / P
88.74.1	ECOGRAFIA DELL'ADDOME SUPERIORE
95.09.1	ESAME DEL FUNDUS OCULI
89.13	VISITA NEUROLOGICA
54.98.1	DIALISI PERITONEALE AUTOMATIZZATA (CCPD)
86.22	RIMOZIONE ASPORTATIVA DI FERITA, INFEZIONE O USTIONE
90.05.1	ALBUMINA /S / U
88.28	RADIOGRAFIA DEL PIEDE E DELLA CAVIGLIA
90.85.2	BATTERI ANTIBIOGRAMMA DA COLTURA MIC almeno 10 antibiotici
90.35.5	PARATORMONE (PTH) /S MOLECOLA INTATTA
90.86.1	BATTERI NAS IDENTIFICAZIONE BIOCHIMICA
90.69.4	IMMUNOGLOBULINE (IgG-IgA-IgD-IgM) /S /U (cadauno)
88.72.3	ECOCOLORDOPPLERGRAFIA CARDIACA
90.13.5	VITAMINA B12 /S
90.23.2	FOLATI /S
90.24.5	FOSFORO/FOSFATI /S
90.33.5	MIOGLOBINA /S /U
90.51.4	ANTICORPI ANTI TIREOPEROSSIDASI
90.54.4	ANTICORPI ANTI TIREOGLOBULINA /S
93.20.1	PRESTAZIONI AMBULATORIALI INDIVIDUALI