

## Continuità Ospedale Territorio ai fini dell'appropriatezza prescrittiva: il Progetto Diabete della Azienda Sanitaria Locale Toscana Centro

### Integration between general practice and hospital specialty for drug prescription appropriateness: the Diabetes Project of the Local Health Service Tuscany Centre



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**E. Peluso<sup>1</sup>, P. Batacchi<sup>1</sup>, M.C. Burla<sup>1</sup>, A.L. Marigliano<sup>1</sup>, S. Mazzoni<sup>1</sup>, C. Pagliai<sup>1</sup>, R. Anichini<sup>2</sup>, M. Calabrese<sup>2</sup>, A. Leopardi<sup>2</sup>, F. Manetti<sup>2</sup>, M. Seghieri<sup>2</sup>, C. Baggio<sup>2</sup>, E. Pavone<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> SOC Governance farmaceutica e appropriatezza prescrittiva, Azienda USL Toscana Centro. <sup>2</sup> SOC Diabetologia, Azienda USL Toscana Centro.

Corresponding author: [martaseghieri@gmail.com](mailto:martaseghieri@gmail.com)

### Abstract

According to standards of medical care in diabetes, sulphonylureas and glinides are suggested to be abolished in the treatment of type 2 diabetes, due to their long-term adverse effects. In 2019, the Local Health Service – ASL Toscana Centro (TC) – promoted a collaboration among diabetologists, general practitioners (GPs) and pharmacists. In detail, the prescription of hypoglycemic drugs was retrieved through codes (ATC A10). After the presentation of the relative data and the recommendation/training of the diabetologist, the GPs were urged to abolish sulphonylureas and glinides, replacing them with newly generation drugs. Comparison with data in 2020 showed a significant drop in prescription of such drugs. Moreover, this project has allowed an estimate of the diabetic population within ASL TC additionally tracking other drugs, such as statins, which generally should be co-prescribed with hypoglycemic agents in the care of the diabetic patients.

In conclusion, this experience has increased the knowledge relating to the most recent standards of diabetic care in general practice, promoted the appropriateness in the use of newly drugs, generated epidemiological data, and helped in better planning the long-term pharmaceutical expenditure.

**KEY WORDS** general practice; educational training; standards of care; sulphonylureas and glinides; statins.

### Riassunto

In base agli standard di cura del diabete, sulfaniluree e glinidi sono farmaci che non dovrebbero essere più considerati nel trattamento del

**Citation** E. Peluso, P. Batacchi, M.C. Burla, A.L. Marigliano, S. Mazzoni, C. Pagliai, R. Anichini, M. Calabrese, A. Leopardi, F. Manetti, M. Seghieri, C. Baggio, E. Pavone (2021). Integration between general practice and hospital specialty for drug prescription appropriateness: the Diabetes Project of the Local Health Service Tuscany Centre. *JAMD* Vol. 24/3

**DOI** 10.36171/jamd21.24.3.3

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** August, 2021

**Accepted** September, 2021

**Published** October, 2021

**Copyright** © 2021 Peluso et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

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

**Funding** The Authors received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Authors declare no competing interests.

paziente con diabete di tipo 2, in quanto gravati da minore efficacia a lungo termine, rischio di ipoglicemia e mortalità maggiori delle altre classi.

Nel 2019 l'ASL Toscana Centro (TC) ha promosso un progetto formativo e di adeguamento a tali indicazioni, attraverso una collaborazione tra medici diabetologi, medici di medicina generale (MMG) e farmacisti. In particolare, mediante la lettura ottica delle ricette (classe ACT A10) sono state tracciate le erogazioni relative a tutte le classi di farmaci antidiabetici. Successivamente sono stati presentati i relativi dati e su indicazione/formazione da parte del diabetologo, i MMG sono stati esortati ad un'abolizione o sostituzione delle sulfaniluree e glinidi a vantaggio, laddove possibile, di farmaci di nuova generazione. Il confronto con i dati relativi al 2020 ha mostrato un significativo calo nella prescrizione di tali farmaci. Non ultimo, questo progetto ha permesso una stima delle persone con diabete all'interno dell'ASL TC ed il tracciamento di ulteriori farmaci, quali le statine, che dovrebbero affiancare gli antidiabetici nella cura del paziente diabetico.

In conclusione, questa esperienza ha permesso di ampliare le conoscenze relative ai più recenti standard di cura favorendo una sempre maggiore collaborazione con gli specialisti ospedalieri, di promuovere l'appropriatezza d'uso dei farmaci, realizzare attività di rilevazione epidemiologica e migliorare il rapporto costo/beneficio nella spesa farmaceutica a lungo termine.

**PAROLE CHIAVE** medicina generale; formazione; standard di cura; sulfaniluree e glinidi; statine.

## Introduzione

Il diabete è una delle malattie cronic-degenerative più diffuse nella popolazione, la cui crescita risulta inarrestabile non solo nei paesi più industrializzati, ma anche in quelli emergenti e in via di sviluppo. Tale patologia è gravata da molteplici complicanze croniche che hanno un impatto significativo sulla quantità e qualità della vita dei pazienti, rappresentando così un vero problema mondiale in ambito socio-sanitario.

Secondo il Rapporto dell'Osservatorio ARNO 2019, la cui analisi è relativa ad un campione complessivo di circa 10 milioni di soggetti afferenti a 32 ASL distribuite sul territorio nazionale, la prevalenza del diabete in Italia è pari al 6,2%, un dato quasi doppio rispetto a 20 anni fa, ma che risulterebbe stabile negli ultimi due anni<sup>(1)</sup>. I dati ISTAT risalenti al 2016 riportano una prevalenza del 5,3%<sup>(2)</sup>. Altrettanto in au-

mento negli ultimi 10 anni sono state le immissioni in commercio di nuovi farmaci antidiabetici attualmente sottoposti a Piano Terapeutico (PT) (DPP4 o Gliptine, agonisti GLP1 o Incretine, Inibitori SGLT2 o Glifozine), che hanno permesso di disporre di un armamentario farmacologico variegato dal punto di vista del meccanismo d'azione, della sicurezza e della tollerabilità e, dato di particolare rilevanza clinica, con significativo impatto sulle complicanze microvascolari ed, in particolare, macrovascolari<sup>(3-6)</sup>.

La ASL Toscana Centro (TC) nel 2019 ha promosso un progetto formativo e informativo dal nome "Progetto Diabete" con l'obiettivo di adeguare il trattamento farmacologico del diabete tipo 2 secondo le indicazioni degli Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e della Società Italiana Diabetologia (SID)<sup>(7)</sup> (2018), recentemente confermate nelle Linee guida del Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (2021)<sup>(8)</sup> e, nel contempo, perseguire l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci antidiabetici.

Con questo lavoro vogliamo riportare l'esperienza della ASL TC relativa a tale progetto.

## Materiali e metodi

Il progetto, proposto e condotto dalla SOC Governance farmaceutica e appropriatezza prescrittiva in collaborazione con la SOC Diabetologia e il Dipartimento Medici di Medicina Generale (MMG) della ASL TC, ha le sue fondamenta nell'analisi retrospettiva dei dati farmaceutici dell'anno 2019.

La Classe ATC A10 identifica tutte le terapie farmacologiche attualmente disponibili per il trattamento del diabete, ragione per cui è stata usata sia per descrivere la prevalenza d'uso delle singole categorie terapeutiche incluse, che per tracciare la patologia descrivendone la prevalenza epidemiologica. Secondariamente, per l'analisi di altre categorie terapeutiche (es. statine) la ricerca è stata effettuata individuando l'ATC specifica e indagando la loro erogazione a soggetti precedentemente individuati come diabetici nel modo precedentemente descritto. La fonte di estrazione dati è Farmastat della ditta Marno, titolare della lettura ottica delle ricette per la ASL TC. I dati sono relativi alle erogazioni conseguenti a prescrizioni di ricette spedite nel canale della convenzionata, della Distribuzione Per Conto (DPC) e della distribuzione diretta.

L'analisi è stata infine affinata scorpendo i dati per le varie zone sanitarie della ASL TC in modo da po-

ter mettere in evidenza eventuali differenze di prevalenza d'uso di tutte le categorie farmacologiche oggetto di interesse. I dati generali e quelli zonal sono stati condivisi con gli Specialisti presenti nelle cinque Strutture Organizzative Semplici (SOS) di Diabetologia del territorio ASL che copre le province di Firenze, Pistoia e Prato con 8 zone sanitarie per un totale di 1 milione e 600 mila abitanti.

Partendo dalle analisi sopra riportate sono stati organizzati incontri specifici per le 45 Aggregazioni Funzionali Territoriali (AFT) in cui si organizzano i MMG della ASL. Gli incontri sono stati inseriti nel Piano Annuale Attività Formative (PAAF) anno 2019 e accreditati con 3 crediti ECM. Gli interventi volti a mostrare e descrivere i dati raccolti sono stati esposti da un farmacista, mentre quelli clinici e farmacologici da un medico diabetologo.

Nel primo incontro sono stati presentati a ciascuna AFT i dati della ASL e delle zone sanitarie al baseline, tra cui quelli relativi a:

- prevalenza del diabete e numero assoluto delle persone con diabete
- % pazienti in trattamento con le principali classi di antidiabetici
- consumo sulfaniluree e glinidi espressi come dosi giornaliere prescritte del farmaco (DDD\*1000 abitanti/die)
- % soggetti con diabete trattati con statine.

A seguire sono stati riportati i principi fondamentali degli standard italiani della cura del diabete tipo 2 con focus su:

- obiettivi di emoglobina glicata in base alla tipologia di paziente;
- caratteristiche dei farmaci di I, II e III scelta, facilitando l'invio ai centri diabetologici in caso di richiesta di modifiche della terapia (in particolare conversione di sulfaniluree e glinidi a farmaci prescrivibili con PT).

I risultati dell'intervento del 2019 (1 gennaio-31 dicembre) sono stati confrontati con quelli rispettivi dell'anno 2020.

Le analisi proposte sono state tradotte in obiettivi specifici di appropriatezza prescrittiva inseriti nell'Accordo Integrativo aziendale con la Medicina Generale e nelle schede di budget per le Strutture di Diabetologia.

## Risultati

Nella ASL TC dall'analisi del 2019 il diabete trattato farmacologicamente risulta avere una prevalenza pari al 5,6%, i dati dimostrano che esiste una differenza di genere pari al 5,9% nei maschi contro il 5,2% nelle femmine (Figura 1). Il numero assoluto di pazienti con diabete trattati nel 2019 è pari a 90.768 su una popolazione totale di circa 1 milione e 600 mila abitanti, salendo fino a circa 91.000 nell'anno 2020.

Di seguito vengono riportati e discussi parte dei dati relativi alle terapie farmacologiche ipoglicemizzanti. L'analisi di tali dati è stata oggetto di un corso di formazione di 32 edizioni omogeneamente distri-

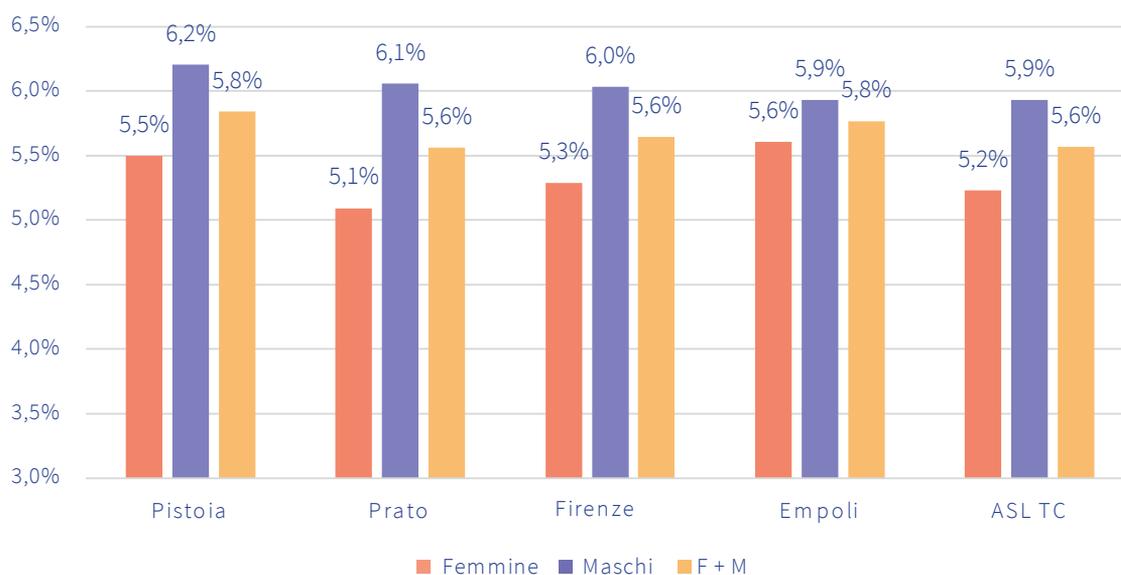


Figura 1 | Prevalenza diabete anno 2019 - ASL TC.

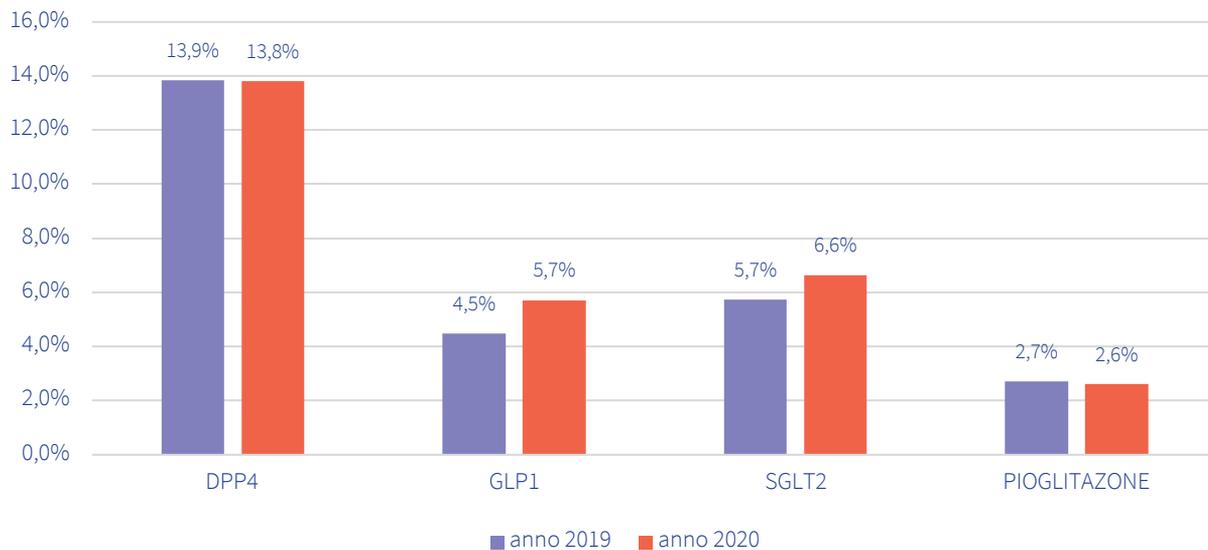
buite nei territori delle zone sanitarie di interesse. Il progetto ha ottenuto un'ampia adesione, in totale i MMG che hanno partecipato agli incontri sono stati 927, pari all'87% dei MMG convenzionati con la ASL TC. Gli specialisti diabetologi partecipanti sono stati i 5 Responsabili delle Strutture di Diabetologia. L'85% dei soggetti con diabete risulta essere in trattamento con metformina da sola o in associazione precostituita, percentuale che non subisce variazioni sostanziali nell'anno 2020. Il consumo delle sulfaniluree e delle glinidi calcolato come DDD\*1000 ab/die nell'anno 2019 si attesta su

un valore pari a 6,5 (incidenza percentuale 12.6%) per la ASL TC, scendendo a 4,4 (8.5%) nel 2020. Tale riduzione risulta evidente in tutte le zone sanitarie (Figura 2).

Nel 2019 i pazienti trattati con antidiabetici nel ASL TC sono per circa il 14% eletti a terapia con farmaco appartenente alla categoria dei DPP4 in monoterapia o in associazione precostituita, per il 5,7% ad un Inibitore SGLT2 in monoterapia o in associazione precostituita, per il 4,5% ad un agonista GLP1 e per il 2,7% al Pioglitazone in monoterapia o in associazione precostituita (Figura 3). In totale il 26,8% dei



**Figura 2** | Consumo sulfaniluree e glinidi DDD\*1000 ab/die.



**Figura 3** | Percentuali dei pazienti in trattamento con le principali classi di ipoglicemizzanti.

soggetti con diabete è trattato con queste quattro categorie di farmaci. L'uso di acarbiosio è risultato trascurabile e pertanto non riportato nella presente analisi. Nell'anno 2020 le percentuali di pazienti a cui sono state prescritte incretine e gliflozine è in aumento; il valore totale dell'uso delle 4 categorie aumenta di due punti percentuali nell'anno 2020. Relativamente all'anno 2020 è stata effettuata anche un'analisi che correla l'uso delle tre classi farmacologiche non insuliniche a PT alla fascia di età

dei pazienti (Figura 4). Mentre per la classe dei DPP4 all'aumentare dell'età aumenta la percentuale di uso, per le altre due classi il maggior uso si evidenzia nella popolazione più giovane.

Riguardo la percentuale delle persone con diabete trattate con statine i dati del 2019 evidenziano che il 52,8% della popolazione diabetica della ASL assume statine. Nell'anno 2020, come visibile nella figura 5, i valori sono in aumento in tutte le zone, raggiungendo in alcuni casi il 58% dei pazienti, valore superiore all'atteso.

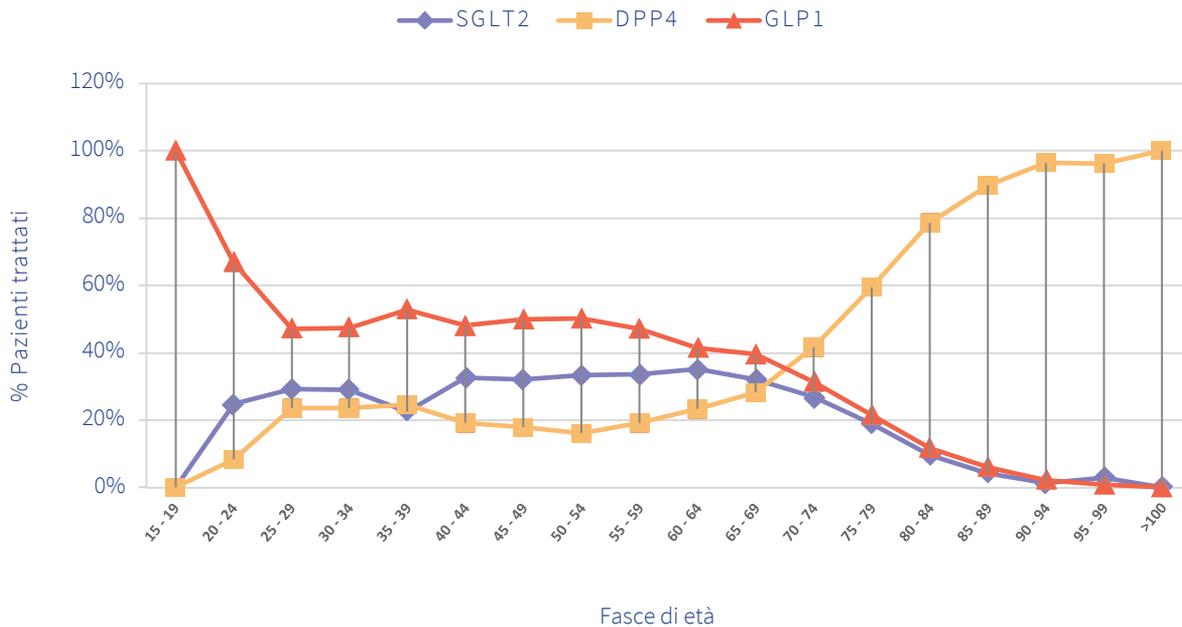


Figura 4 | Percentuali dei pazienti trattati con antidiabetici orali a PT per fascia d'età. Anno 2020.

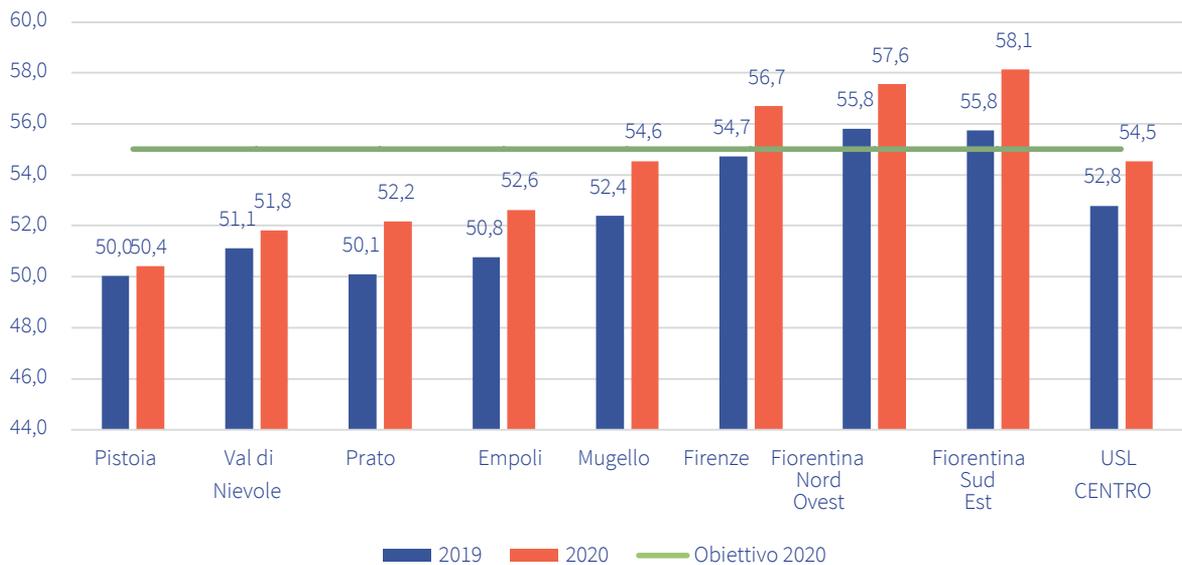


Figura 5 | Incidenza percentuale dei soggetti con diabete trattati con statine in tutte le zone sanitarie della ASL TC. Confronto 2019-2020.

## Discussione

La prevalenza del diabete rilevata nella ASL TC sembrerebbe leggermente più bassa del dato nazionale ed anche nell'elaborazione dei nostri dati è visibile una differenza di genere che vede gli uomini maggiormente affetti da patologia diabetica. Le differenze percentuali nelle diverse zone sono di minima entità.

Per quanto riguarda la terapia con farmaci antidiabetici la metformina risulta il farmaco di prima scelta nel trattamento del diabete di tipo 2. Tale farmaco, come atteso, è utilizzato dalla maggior parte dei soggetti con diabete nella ASL TC. La scelta della terapia farmacologica eventualmente da aggiungere alla metformina va effettuata tenendo conto di numerosi aspetti tra cui caratteristiche del paziente, comorbidità, rischi e benefici delle diverse categorie terapeutiche disponibili in commercio.

L'uso di sulfaniluree e glinidi nella ASL TC nell'anno 2019 ha un andamento piuttosto disomogeneo nelle varie zone sanitarie; se a Pistoia il consumo di queste categorie terapeutiche risultava residuale (2,9 DDD\*1000 ab/die) ad Empoli se ne faceva un uso molto maggiore (11 DDD\*1000 ab/die). A seguito degli incontri formativi e informativi svolti si è portato all'attenzione dei clinici le evidenze e il razionale scientifico che prevede la classificazione di questi farmaci come da sconsigliare/abolire. L'uso di sulfaniluree, infatti, si associa ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori e di mortalità cardiovascolare e/o per tutte le cause rispetto a metformina<sup>(9-11)</sup>.

Nonostante il basso costo, considerando la scarsa efficacia a lungo termine, le sulfaniluree e le glinidi sono meno convenienti nel lungo termine rispetto alle altre classi di farmaci disponibili, ragione per cui si è proposto ai MMG l'obiettivo di una riduzione dell'uso di queste molecole in favore di altre più sicure.

I risultati di questa azione sono visibili nei dati del 2020: da un valore ASL di 6,5 DDD\*1000 ab/die nel 2019 l'uso di sulfaniluree e glinidi scende a 4,4 DDD\*1000 ab/die. Analizzando i dati per singola zona sanitaria si nota l'efficacia del lavoro svolto dai clinici in tutti gli ambiti territoriali.

Una volta compreso il razionale scientifico dell'opportunità e necessità di eleggere i pazienti a terapie diverse dalle sulfaniluree e glinidi è risultato naturale per i clinici il passaggio a classi di farmaci non insulinici attualmente a PT o al pioglitazone.

Relativamente alle categorie terapeutiche dei DPP4 o Gliptine, GLP1 o Incretine, Inibitori SGLT2 o Glifozine e al pioglitazone durante gli incontri il diabetologo ha potuto discutere con i MMG delle caratteristi-

che farmacologiche di ciascuna classe e dei singoli principi attivi compresi, dell'efficacia e della sicurezza ponendo attenzione alle eventuali modifiche del dosaggio in caso di insufficienza renale e alle controindicazioni eventualmente presenti per ciascuna categoria.

Le evidenze scientifiche dimostrano che per la loro efficacia, elevata tollerabilità, profilo di sicurezza cardiovascolare gli inibitori della DPP4 rappresentano, tra i farmaci che non determinano un rischio di ipoglicemia, una valida opzione terapeutica possibile ad esempio nella popolazione anziana<sup>(12)</sup> ed i dati per fasce d'età hanno confermato tale indirizzo terapeutico. Inoltre, possono essere usati, quasi tutti a dosaggio ridotto, fino a gradi estremi di insufficienza renale<sup>(13)</sup>.

Relativamente alla classe degli agonisti GLP1, è stato illustrato il loro effetto favorevole su fattori di rischio cardiovascolare quali peso corporeo e pressione arteriosa<sup>(14)</sup>. Risultano ad oggi farmaci molto adatti a pazienti ad alto rischio cardiovascolare per i numerosi studi svolti su questo tipo di popolazione in cui si evidenzia oltre la sicurezza anche una riduzione significativa di eventi cardiovascolari maggiori anche in prevenzione primaria e della mortalità<sup>(15)</sup>.

Anche per le Gliflozine è stata evidenziata una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori sia in prevenzione primaria che secondaria, in particolare dello scompenso cardiaco, e una riduzione della mortalità totale<sup>(16)</sup>. Infine, i dati di efficacia nella riduzione della velocità di progressione del danno renale hanno esteso il loro uso ad una popolazione clinicamente più compromessa<sup>(17)</sup>.

Anche il pioglitazone, come le ultime due classi di farmaci discussi, è da considerare di prima scelta in base agli standard di cura italiani 2018, in aggiunta o in alternativa alla metformina qualora non tollerata, in soggetti diabetici con pregressi eventi cardiovascolari. A differenza delle classi precedenti è controindicato in pazienti con insufficienza cardiaca<sup>(18)</sup> e determina un incremento ponderale<sup>(19)</sup>, mentre non ha controindicazioni maggiori nell'insufficienza renale.

Dopo lo svolgimento del Progetto Diabete, così come visibile dalle figure 3 e 4, l'andamento prescrittivo di queste molecole segue un razionale scientifico mostrato, discusso e condiviso con i MMG.

In merito alla terapia ipolipemizzante, il calcolo secondo le carte del rischio cardiovascolare secondo la Nota 13 AIFA<sup>(20)</sup> può non essere applicato nel caso di pazienti affetti da patologia diabetica. Il paziente diabetico, infatti, si classifica ad "alto rischio" o a "rischio molto alto" solo in base all'assenza o presenza di fattori di rischio cardiovascolare e danno

d'organo associati. La classificazione permette di individuare il target di colesterolo LDL desiderabile e di conseguenza il farmaco di I o II scelta da poter utilizzare a carico del SSN.

La terapia con statine, qualora tollerata, è sempre raccomandata per soggetti con diabete. Le evidenze scientifiche sull'efficacia del trattamento ipolipemizzante nei soggetti con diabete dimostrano una riduzione della mortalità totale, cardiovascolare e degli eventi cardiovascolari<sup>(21,22)</sup>.

Nel 2019 circa il 53% della popolazione diabetica della ASL viene trattata con statine, la variabilità di questo valore nelle diverse zone sanitarie ha indotto a porre un obiettivo che prevedesse il trattamento almeno del 55% dei soggetti con diabete. Nel 2020 i risultati zionali sono migliorati, ma non si arriva a livello generale aziendale al minimo obiettivo sperato.

Il limite delle analisi effettuate e mostrate consiste nella mancata inclusione dei dati delle prescrizioni farmaceutiche non a carico del SSN. Tali dati, infatti, non rientrano nei flussi farmaceutici, essendo la spesa a carico dell'assistito. Inoltre, relativamente all'analisi della prevalenza questa non comprende i pazienti che non assumono alcuna terapia farmacologica.

La complessità clinica della patologia diabetica, oltre alla necessità di gestire e trattare le complicanze, induce da diversi anni ad un approccio multidisciplinare del paziente. La qualità della cura del diabete risente non solo di una terapia adattata alle caratteristiche cliniche e non del paziente, ma anche della possibilità di avvalersi dell'apporto di professionisti diversi uniti nell'obiettivo di una corretta gestione del paziente.

La possibilità di organizzare il Progetto Diabete ha permesso nella ASL TC il raggiungimento di numerosi obiettivi tra i quali:

- aumentare le conoscenze relative ai trattamenti farmacologici antidiabetici disponibili;
- realizzare attività di analisi di dati di real life e di rilevazione epidemiologica;
- diffondere competenza tra i clinici favorendo il confronto e la condivisione di obiettivi tra specialisti e MMG;
- promuovere l'appropriatezza d'uso dei farmaci prevenendo un utilizzo residuale di farmaci quali glicinidi e sulfaniluree a favore di farmaci di più recente introduzione in commercio perché più efficaci e sicuri;
- rendere più omogenea possibile l'assistenza farmaceutica riducendo le discordanze prescrittive esistenti nello stesso territorio ASL.

Tali obiettivi dovranno essere ancora più perseguiti alla luce della pubblicazione delle nuove linee-guida, in cui l'utilizzo delle nuove molecole è sempre più raccomandato, tanto da diventare di prima scelta (Gliflozine) nel trattamento dei pazienti con diabete tipo 2 e scompenso cardiaco.

## Conclusioni

Nell'ottica di una appropriatezza terapeutica, elaborare le informazioni relative all'utilizzo dei farmaci ha rappresentato una buona strategia per lo sviluppo del progetto volto a migliorare la qualità e la sostenibilità delle cure. I dati relativi alle prescrizioni farmaceutiche, pur essendo ampiamente disponibili a livello sanitario, sono utilizzati raramente come indicatore di qualità dell'assistenza sanitaria. Affiancare i dati alle evidenze scientifiche e alle competenze cliniche specialistiche è stato poi necessario per strutturare un Progetto da presentare e condividere su tutto il territorio della ASL TC. Infine, aspetti importanti che hanno garantito il raggiungimento di obiettivi di salute importante sono stati l'entusiasmo e l'ampia partecipazione dei MMG che gestiscono sul territorio l'ampia popolazione costituita dalle persone con cronicità e quindi anche i pazienti con diabete.

## Bibliografia

1. Osservatorio ARNO Diabete – Rapporto 2019. Volume XXXI, disponibile all'indirizzo <https://www.siditalia.it/news/2547-21-11-2019-rapporto-arno-diabete-2019> consultato il 23/04/2021.
2. EpiCentro – ISS: L'epidemiologia per la sanità pubblica, disponibile all'indirizzo <https://www.epicentro.iss.it/diabete/aggiornamenti> consultato il 23/04/2021.
3. Turner R, Holman R, Cull C, Stratton M et al., Group UPDS (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-53, 1998.
4. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E et al., PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366:1279-89, 2005.
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373:2117-28, 2015.
6. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375:311-22, 2016.

7. Standard italiani della cura del Diabete Mellito 2018 – Associazione Medici Diabetologi (AMD) – Società Italiana di Diabetologia (SID).
8. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) 2021- La terapia del diabete mellito di tipo 2.
9. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 15:938-53, 2013.
10. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 30:1160-71, 2013.
11. Liu R, Wang H, Xu B, Chen W et al. Cerebrovascular Safety of Sulfonylureas: The Role of KAPT Channels in Neuroprotection and the risk of Stroke in Patient With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 65:2795-809, 2016.
12. Avogaro A, Dardano A, de Kreutzenberg SV, Del Prato S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors can minimize the hypoglycaemic burden and enhance safety in elderly people with diabetes. *Diabetes Obes Metab* 17:107-15, 2015.
13. Hanssen NM, Jandeleit-Dahm KA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular and renal disease in type 2 diabetes: What have we learned from the CARMELINA trial? *Diab Vasc Dis Res* 16:303-09, 2019.
14. Gross JL, Kamer CK, Leitao CB, Hawkins N et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycaemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 154:672-79, 2011.
15. Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 14:390-403, 2018.
16. Zelniker TA, Braunwald E. Clinical Benefit of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 75:435-47, 2020.
17. Giorgino F, Vora J, Fenici P, Solini A. Renoprotection with SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes over a spectrum of cardiovascular and renal risk. *Cardiovasc Diabetol* 19:196, 2020.
18. Riassunto delle caratteristiche del Prodotto (RCP) a base di pioglitazone, disponibili all'indirizzo <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home> consultato il 23/04/2021.
19. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2 drug combination. *Ann Intern Med* 154:602-13, 2011.
20. Modifica alla Nota 13 di cui alla determina AIFA n. 1432/2019 del 27 settembre 2019, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana disponibili all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/nota-13>
21. Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 332:115-24, 2006.
22. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A et al.; for Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomized trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 371:117-25, 2008.