

Aspetti epidemiologici ed economici del diabete in Campania: analisi dei dati di prescrizione attraverso farmaci traccianti



Simona Cammarota ⁽¹⁾, Andrea Morsanutto ⁽²⁾, Enrica Menditto ⁽¹⁾, Anna Citarella ⁽¹⁾, Sabato Montella ⁽¹⁾, Simona de Portu ⁽¹⁾

ABSTRACT

Aim: to assess the economic and epidemiologic impact of diabetes in Campania, a region of approximately 5.7 million inhabitants in the south of Italy.

Method: we collected, from an electronic database, all prescriptions for antidiabetic drugs reimbursed in the first half year of 2005 in 8 local health authorities (60% of the overall population) of Campania. The diabetic cohort was defined as the population of subjects receiving at least 2 prescriptions of an antidiabetic agent in 6-month, classified according to their therapeutic role using Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) classification. Characterization is given of the patients and their antidiabetic medication. Subsequently, the prescription of concomitant treatment, in comparison with a control group, is presented. Drugs cost and drugs consumption were quantified using NHS prospective (expressed in Euro 2005) and Defined Daily Dose system (DDD) respectively.

Results: the diabetic cohort included 183,614 subjects (5.3% of the observed population), mean age was 65.0 years and female represented 54.8% of the sample. Total cost for diabetic patients represents 16.8% of the total drug expenditure. The average drug/cost/patient was € 355.7; only 19.0% was spent for antidiabetic drugs. The reported use of medication was higher for subjects with diabetes compared with the control population regarding overall use (2,363.5 versus 1259.8 DDD/1,000 inhabitants/die), the use of cardiovascular drugs (1,499.3 versus 663.5 DDD/1,000 inhabitants/day), use of haematologic drugs (277.1 versus 120.3 DDD/1,000 inhabitants/day), and use of ophthalmological drugs (48.3 versus 21.0 DDD/1,000 inhabitants/day).

Discussion: chronic-degenerative pathologies, such as diabetes, implies a relevant social and economic impact. Expenses that are associated to the treatment and the prevention of complications, in particular cardiovascular problems, are registered among the main items listed in the healthcare budget.

Keywords: diabetes, prescription, cost, cardiovascular drugs
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2008; 9(2): 89-94

INTRODUZIONE

Il diabete mellito con le sue complicanze è uno dei maggiori problemi sanitari dei paesi economicamente evoluti e la sua prevalenza in continuo aumento induce gli esperti a parlare di una vera epidemia mondiale [1].

In Italia, secondo i dati raccolti nel documento Annali AMD 2006 (Associazione Medici Diabetologi) e integrati con i dati ISTAT [2,3], nel 2005 è stata stimata la presenza di 2 milioni e 643 mila persone diabetiche, pari ad una prevalenza del 4,5%. Lo studio europeo CODE-2 [4] (*Costs of Diabetes in Europe - type 2*) realizzato nel 1998 in 8 nazioni europee (Belgio, Francia, Germania, Gran Bretagna, Italia, Olanda, Spagna, Svezia), riporta, invece, una prevalenza del 2-3% ad indicare la variabilità spesso associata a questo tipo di diagnosi. Inoltre è noto in

letteratura che circa il 50% dei casi di diabete rimane non diagnosticato [5].

Il diabete di tipo 2 è la forma più comune rappresentando il 92,2% del totale, ossia 2 milioni e 437 mila individui. La prevalenza della malattia aumenta con l'avanzare dell'età raggiungendo il picco del 33,35% nella coorte di 65-75 anni, per poi decrescere dopo i 75 anni. Secondo i dati ISTAT, nella fascia d'età 45-74 anni la prevalenza appare maggiore fra gli uomini, mentre nella fascia oltre i 75 anni sembrerebbe molto più alta fra le donne [3], sebbene in letteratura vengano riportati talvolta dati discordanti [6].

L'impatto economico della patologia diabetica è molto elevato. L'analisi dei dati provenienti dal contributo italiano allo studio CODE-2 [4] ha mostrato che, già nel 1998, il diabete

⁽¹⁾CIRFF- Centro Interdipartimentale di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione, Università degli Studi di Napoli Federico II

⁽²⁾Servizio Assistenza Farmaceutica, Direzione Centrale Salute e Protezione Sociale, Regione Friuli Venezia Giulia

Corresponding author

Simona Cammarota
simona.cammarota@unina.it

assorbiva circa il 6,65% del Fondo Sanitario Nazionale. Inoltre lo studio ha evidenziato che il costo del diabete era in larga misura dovuto non alla malattia in sé bensì alle complicanze macro- e micro-vascolari. Circa il 60% della quota pro capite annua assorbita dal diabetico medio era destinato ad ospedalizzazioni per complicanze e il 22% al consumo di farmaci, tra i quali i più importanti erano i cardiovascolari (34%).

A conferma dell'ingente peso economico attribuibile al diabete e soprattutto alle sue complicanze, uno studio italiano più recente [7] ha analizzato i costi diretti sanitari sostenuti per il trattamento di 300 soggetti diabetici di tipo 2, attraverso la revisione delle cartelle cliniche di un centro diabetologico nel Veneto orientale. L'analisi dei costi ha confermato l'associazione lineare diretta esistente tra i costi e il numero di complicanze: più un paziente è complicato, maggiori sono le risorse assorbite.

Alla luce di tali evidenze ormai ben note anche a livello nazionale, come dimostra il Piano nazionale della prevenzione 2005-2007 [8] che include nei quattro ambiti di azione la prevenzione delle complicanze del diabete, e partendo dall'analisi dei dati di prescrizione farmaceutica, il presente studio si propone di:

- stimare la prevalenza del diabete farmacotrattato nella Regione Campania attraverso l'identificazione di soggetti che hanno ricevuto almeno 2 confezioni in 6 mesi di insulina e/o ipoglicemizzante orale;
- valutare i profili di trattamento, considerando le terapie concomitanti quali traccianti di comorbilità-complicanze della patologia diabetica;
- stimare i costi del trattamento farmacologico dei pazienti esposti a terapia antidiabetica, rispetto a soggetti non esposti, al fine di poter attribuire eventuali differenze alla malattia diabetica.

METODI

È stata eseguita un'analisi retrospettiva delle prescrizioni farmaceutiche erogate in regime SSN (Servizio Sanitario Nazionale) dal 1° gennaio al 30 giugno 2005, di un campione di Aziende Sanitarie Locali (AA.SS.LL.) della Regione Campania. Sono stati pertanto esclusi dal flusso i dati relativi ai farmaci di *classe C*, nonché i farmaci di *classe A* acquistati direttamente dai cittadini. Attraverso il *linkage* con la banca dati del farmaco e delle DDD (*Defined Daily Dose*), fornite rispettivamente da Farmadati e DURG-Italia, il *database* è stato arricchito con la denominazione e il codice ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification*) del farmaco, numero delle unità per confezione e relativo dosaggio, nonché del numero di DDD per confezione. Per verificarne l'affidabilità, i dati acquisiti sono stati validati

attraverso l'applicazione di diverse procedure di controllo (verifica del formato, lunghezza e schema di codifica dei campi, controllo del codice del farmaco e dell'importo lordo, controllo formale del codice fiscale, eliminazione dei record duplicati). Sono stati esclusi dall'analisi i record in cui il codice fiscale dell'assistibile era assente o non corretto (~1,5%).

La prevalenza della malattia diabetica è stata stimata attraverso l'identificazione di soggetti che nel corso del semestre hanno ricevuto almeno 2 confezioni di antidiabetici identificati attraverso il sistema di classificazione ATC (A10). Il *cut-off* di 2 prescrizioni in 6 mesi è stato stabilito al fine di escludere eventuali terapie a breve termine che non potrebbero confermare la presenza della patologia in esame. La prevalenza è stata stratificata per sesso e fascia di età (0-39; 40-49; 50-59; 60-69; 70-79; ≥80).

Il campione ottenuto di soggetti esposti a farmaci antidiabetici è stato poi suddiviso in tre gruppi in base al trattamento farmacologico ricevuto nell'arco del periodo di osservazione: soggetti esposti solo ad insulina (A10A), ipoglicemizzanti orali (A10B), insulina e ipoglicemizzanti orali (A10A e A10B). Ciò è stato eseguito in quanto la terapia farmacologica è, in generale, diversa a seconda della tipologia del diabete. Infatti come indicano i termini stessi, il diabete mellito insulino-dipendente (tipo 1) necessita in assoluto dell'insulina mentre il diabete non insulino-dipendente (tipo 2) di norma richiede il trattamento con ipoglicemizzanti orali, sebbene, in caso di un controllo glicemico non adeguato con tali farmaci, possa necessitare temporaneamente o stabilmente anche di una terapia insulinica (diabete mellito insulino-trattato).

Per stimare, poi, il peso economico delle terapie farmacologiche associate al diabete è stato utilizzata la metodologia *caso-controllo*. Per questo tipo di analisi è stata focalizzata l'attenzione sul sottogruppo del campione esposto ad A10 di età superiore o uguale a 40 anni, in quanto di maggiore rilevanza per quanto riguarda la profilassi e il trattamento delle complicanze. Come controlli, usati come denominatori di spesa e consumo nell'analisi, sono stati considerati tutti i soggetti ultraquarantenni non esposti ad A10 selezionati dalla popolazione residente afferente alle AA.SS.LL. considerate nello studio. L'analisi comparativa caso-controllo ha consentito di ridurre l'influenza legata ai confondenti età e sesso; in tal modo possiamo supporre che eventuali differenze in spesa e consumo registrate per le diverse categorie terapeutiche potrebbero essere attribuite al diabete.

RISULTATI

Descrizione generale del campione

Lo studio è stato condotto analizzando i dati di prescrizione farmaceutica convenzionata di 8/13 AA.SS.LL. campane. Le 8 AA.SS.LL. in

studio presentano una popolazione assistibile pari a 3.508.120 soggetti (circa il 60% della popolazione campana). Di questi, i soggetti classificabili come diabetici in base al *cut-off* stabilito sono 183.614 (~5,3% della popolazione di riferimento), di cui il 54,8% sono donne. Non sorprende che vi sia un numero maggiore di donne diabetiche esposte a terapia farmacologica: secondo i dati nazionali ISTAT 2006 [3] il 44% delle donne diabetiche sono in trattamento contro il 38% degli uomini diabetici. In base alla suddivisione per terapia antidiabetica ricevuta, circa l'85% del campione di soggetti esposto ad A10 risulta in trattamento con ipoglicemizzanti orali, impiegati da soli (~78%) o in associazione all'insulina (~7%), predittori della forma di diabete di tipo 2 (Tabella I).

Come mostrato in Figura 1, in generale, la prevalenza della malattia diabetica aumenta marcatamente dopo i 40-49 anni per raggiungere il picco nella fascia di età 70-79 anni (20,8%). L'analisi della frequenza di esposizione per terapia antidiabetica evidenzia come atteso [2,3] un aumento della frazione di diabete di tipo 2 con l'avanzare dell'età (ipoglicemizzanti orali in mono o politerapia). L'esposizione all'insulina in monoterapia appare, invece, elevata nelle diverse fasce di età, dato che potrebbe trovare spiegazione a seguito di una maggiore aderenza al trattamento antidiabetico. Tale ipotesi, tuttavia, dovrebbe essere testata ampliando l'orizzonte temporale dello studio.

| Soggetti esposti ad A10 (N=183.614) | |
|---------------------------------------|-----------|
| Età media ± DS | 65 ± 12,7 |
| Sesso (% donne) | 54,8 |
| Insulina (%) | 15,6 |
| Ipoglicemizzanti orali (%) | 77,6 |
| Insulina + Ipoglicemizzante orale (%) | 6,8 |

Tabella I

Descrizione generale del campione di soggetti esposto ad A10

L'esposizione ad antidiabetici è più alta negli uomini fino alla classe di età 50-59 anni (9,6% vs 7,9%), per poi aumentare nelle donne in età avanzata (19,7 vs 21,9%, 70-79 anni; 15,5 vs 18,5%, ≥80 anni), fenomeno probabilmente spiegabile dall'effetto combinato di due fattori: la presenza di un numero maggiore di donne anziane nella popolazione di riferimento e l'incremento con l'età della prevalenza della malattia diabetica.

Analisi della terapia antidiabetica

Nel I semestre 2005, la spesa farmaceutica sostenuta dall'SSN per la popolazione diabetica in studio è stata di oltre 65 milioni di euro (pari al 16,8% della spesa totale relativa alla popolazione di riferimento). Di questi solo il 19% è attribuibile a farmaci antidiabetici, in accordo con i dati nazionali derivanti dallo stu-

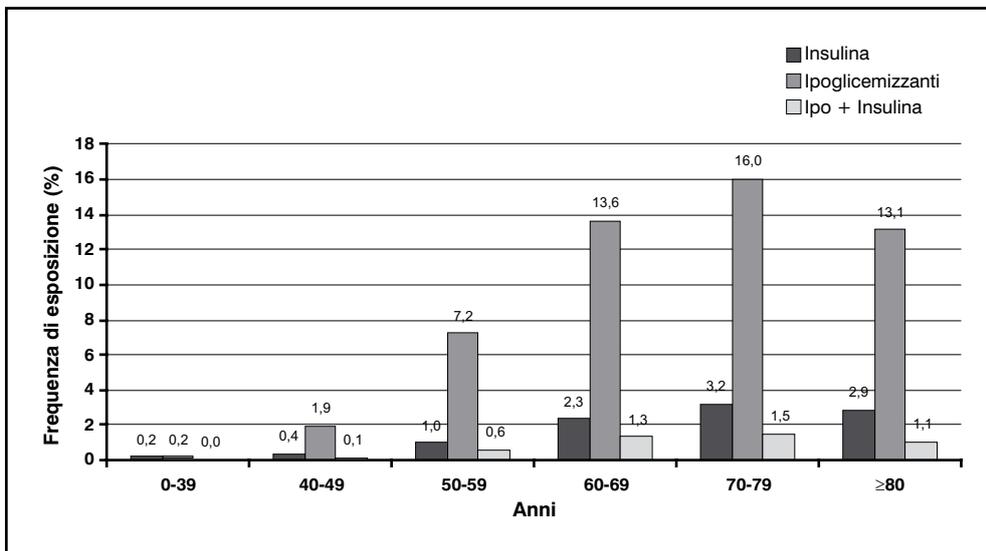


Figura 1
Frequenza di esposizione per tipo di trattamento antidiabetico e classe di età

| Soggetti esposti ad A10 (N = 183.614) | Spesa lorda | | | DDD/1.000 soggetti/die | |
|---------------------------------------|-------------------|--------------|---------------|------------------------|---------------|
| | € | €/soggetto | % sul totale* | N° | % sul totale* |
| Farmaci antidiabetici | 12.417.055 | 67,6 | 19,0 | 810 | 26,5 |
| Farmaci concomitanti | 52.901.589 | 288,1 | 81,0 | 2.279 | 73,5 |
| Totale | 65.318.644 | 355,7 | 100,0 | 3.089 | 100,0 |

Tabella II
Prescrizione per i soggetti diabetici
* calcolata sul totale della spesa lorda per i soggetti esposti ad A10

| Ipoglicemizzanti orali ^s | N. soggetti trattati* | Costo medio/die (€) |
|-------------------------------------|-----------------------|---------------------|
| Metformina | 46.387 | 0,1 |
| Glibenclamide | 7.305 | 0,1 |
| Clorpropamide | 86 | 0,1 |
| Glipizide | 207 | 0,2 |
| Gliquidone | 667 | 0,2 |
| Gliclazide | 18.016 | 0,2 |
| Glimepiride | 18.087 | 0,2 |
| Fenformina e sulfonamidi | 4.356 | 0,1 |
| Metformina e sulfonamidi | 75.873 | 0,1 |
| Acarbosio | 19 | 0,3 |
| Rosiglitazone | 3 | 0,5 |
| Repaglinide | 11.030 | 0,4 |

Tabella III

Profilo di trattamento con ipoglicemizzanti orali

^s con o senza insulina

* lo stesso soggetto può essere trattato con più farmaci o può aver cambiato il farmaco nel periodo di osservazione

| Insulina ^s | N. soggetti trattati* | Costo medio/die (€) |
|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| Rapida | 35.768 | 0,7 |
| Intermedia | 13.514 | 0,4 |
| Miscelata | 20.702 | 0,5 |
| Lenta | 437 | 0,3 |

Tabella IV

Profilo di trattamento con insulina

^s con o senza ipoglicemizzanti orali

* lo stesso soggetto può essere trattato con più farmaci o può aver cambiato il farmaco nel periodo di osservazione

dio CODE-2. In termini di volumi prescrittivi, il 26,5% delle dosi consumate da un soggetto diabetico è dovuto al trattamento specifico della patologia (Tabella II).

In Tabella III e IV sono mostrati i profili di trattamento con insulina e ipoglicemizzanti orali. È interessante notare che a fronte di 157.641 soggetti che hanno assunto ipoglicemizzanti, da soli o in associazione all'insulina, i relativi trattamenti (principi attivi diversi utilizzati) rilevati sono stati 182.036, circa l'86% dei soggetti

| | Casi (N=177.066) | Controlli (N=1.411.761) | P value |
|--------------------------|---------------------|----------------------------|---------|
| Spesa lorda/soggetto (€) | 298,8 | 179,1 | <0,0001 |
| DDD/1.000 soggetti/die | 2.363,4 | 1.259,8 | |

Tabella V

Analisi comparativa caso-controllo in soggetti con età ≥ 40 anni

hanno ricevuto un solo ipoglicemizzante orale. Circa i 2/3 dei soggetti in terapia con ipoglicemizzanti è trattato con metformina, da sola o in associazione alle sulfonamidi in formulazione unica. Ciò indica un recepimento dei risultati di diversi studi pubblicati [9], che hanno dimostrato ampiamente come l'efficacia e la sicurezza della metformina, soprattutto in pazienti diabetici obesi, sia associata ad una ridotta mortalità per eventi cardiovascolari.

I pazienti in terapia con insulina, da sola o in associazione agli ipoglicemizzanti, sono 41.201 (Tabella IV), mentre i trattamenti sono stati pari a 70.421. Infatti, circa il 60% dei soggetti è trattato con almeno due diversi tipi di insulina.

Analisi "caso-controllo" delle terapie concomitanti

Il sottogruppo di soggetti esposti ad A10 con età superiore o uguale a 40 anni, usati come denominatore di spesa e consumo nell'analisi, sono stati 177.066. I controlli, ossia gli assistibili afferenti alle 8 AA.SS.LL in esame non esposti ad A10, sono 1.411.761. Al fine di effettuare un confronto corretto tra i due gruppi, nei casi è stata esclusa la spesa e DDD relativa alla terapia antidiabetica.

Dai risultati riportati in Tabella V si osserva che per un soggetto diabetico di età superiore o uguale a 40 anni in media è stata sostenuta una spesa e un consumo farmaceutico circa 2 volte superiore rispetto ad un soggetto non diabetico (298,8 vs 179,1 €/soggetto; 2.363,4 vs 1.259,8 DDD/1.000 soggetti/die).

Stratificando il dato di spesa e di consumo farmaceutico per classi di età risulta una differenza caso-controllo sia in spesa sia in dosi dispensate che è massima nella fascia di età 40-49 anni (173,4 vs 78,7 €/soggetto; 1.786 vs 767 DDD/1.000 soggetti/die), dove i casi presentano un carico farmacologico di circa 2,6 volte più elevato dei controlli. Negli ultrasettantenni il dato diventa sovrapponibile poiché anche nel gruppo dei controlli vi è un maggior consumo farmaceutico con l'avanzare dell'età (Figura 2). In altre parole ciò significa che nella prospettiva dell'SSN solo per la terapia farmacologica un soggetto diabetico quarantenne genera un consumo in risorse pari ad un soggetto non diabetico sessantenne.

Analizzando le terapie concomitanti per gruppo anatomico principale (ATC I livello) è interessante notare che nei casi il consumo in farmaci cardiovascolari ed ematologici risulta essere due volte superiore rispetto ai controlli (1.499 vs 663 per cardiovascolari; 277 vs 120 per ematologici). Ciò è giustificato dal fatto che, come dimostrato in diversi studi, un soggetto diabetico ha un rischio maggiore (da 2 a 4 volte in più) di avere un primo evento cardiovascolare rispetto ad un non diabetico. Poiché tale rischio è stato stimato addirittura sovrapponi-

bile a quello di un paziente non diabetico con malattia coronarica, i pazienti diabetici devono essere inseriti in programmi di prevenzione secondaria che prevede di norma l'associazione di una terapia antiaggregante, ipolipemizzante e, se necessaria, antipertensiva. Doppia rispetto ai controlli risulta essere anche l'esposizione ai farmaci usati per gli organi di senso, integralmente attribuibile ai farmaci oftalmologici (ATC: S01). È noto, infatti, che il diabete aumenta il rischio di sviluppare complicanze a livello oculare quali retinopatie e glaucoma. In un soggetto diabetico il rischio di cecità è stimato quattro volte superiore rispetto ad un soggetto non affetto da tale patologia [10].

L'analisi comparativa caso-controllo non evidenzia differenze circa il consumo registrato per gli antimicrobici e i farmaci agenti a livello del sistema nervoso centrale (Tabella VI).

DISCUSSIONE

L'analisi delle prescrizioni farmaceutiche attraverso i farmaci antidiabetici usati come traccianti ha consentito di realizzare una fotografia dell'epidemiologia della malattia diabetica in terapia farmacologica a livello locale. Nonostante i limiti legati all'assenza di una specifica indicazione, attraverso i farmaci traccianti è stato possibile anche ottenere informazioni riguardo i costi e i profili di trattamento impiegati in soggetti diabetici.

Confrontando il peso economico e il carico farmacologico complessivo della popolazione diabetica rispetto alla non diabetica, è risultato che:

- un soggetto diabetico assorbe quasi il doppio in termini di consumo e spesa, con la differenza massima nel sottogruppo con età compresa tra i 40 e 49 anni;
- solo un quinto del costo medio farmacologico di un soggetto diabetico è attribuibile a farmaci antidiabetici;
- il consumo in termini di farmaci cardiovascolari, ematologici e oftalmologici risulta essere più del doppio rispetto ai soggetti non diabetici.

Con l'introduzione del concetto di aziendalizzazione in sanità [11,12] il compito di stabilire priorità e allocare le risorse è oggi affidato ai decisori locali (*decisor maker*). È evidente che le informazioni derivanti da studi di questo tipo costituiscono uno strumento utile per i *decisor maker* nel processo di allocazione delle risorse, identificazione di aree di criticità nella pratica prescrittiva e, opportunamente implementate, nella programmazione di strategie assistenziali e interventi correttivi. Attraverso tecniche di *record linkage* è, infatti, possibile legare alla prescrizione farmaceutica effettuata su un determinato paziente informazioni riguardanti: mortalità e ospedalizzazione causa-specifica,

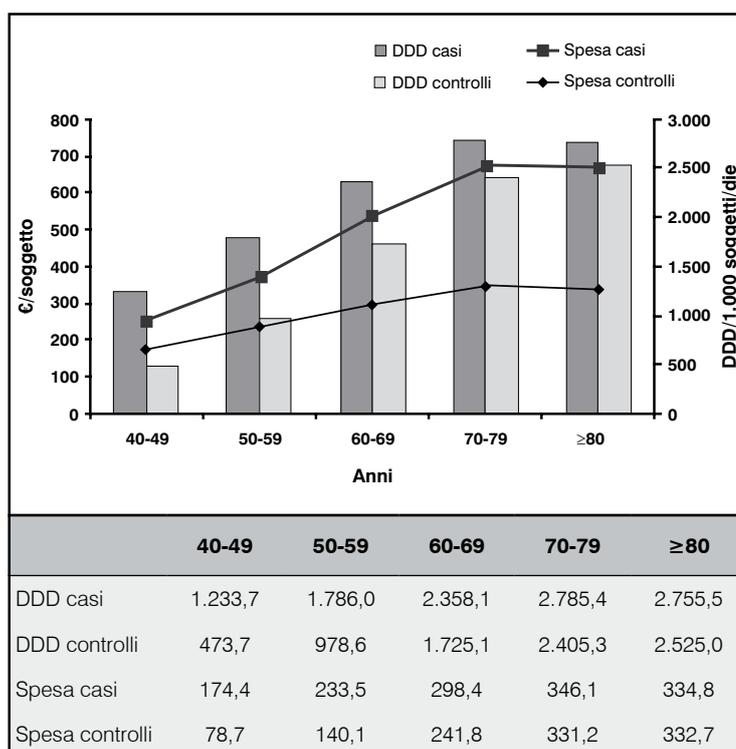


Figura 2
Andamento della spesa e consumo per classe di età

prestazioni specialistiche ambulatoriali ed esenzioni per patologia o invalidità. In tal modo è possibile identificare i pazienti e sviluppare una serie di indicatori che, a fronte di un miglioramento della qualità della cura, siano anche in grado di razionalizzare i costi della terapia.

| | | DDD/1.000 soggetti/die | |
|---|-----------------------------------|------------------------|----------------------------|
| | | Casi (N=177.066) | Controlli (N=1.411.761) |
| C | Cardiovascolare | 1.499,3 | 663,5 |
| B | Ematologici | 277,1 | 120,3 |
| A | Gastrointestinale e metabolismo | 106,9 | 78,0 |
| M | Muscolo-scheletrico | 104,9 | 81,3 |
| R | Respiratorio | 94,2 | 85,4 |
| N | SNC | 59,2 | 53,6 |
| G | Genito-urinario e ormoni sessuali | 50,8 | 49,8 |
| S | Organi di senso | 48,3 | 21,0 |
| J | Antimicrobici | 43,1 | 41,6 |
| H | Ormoni sistemici | 42,9 | 50,3 |
| L | Antineoplastici | 9,9 | 8,3 |
| D | Dermatologici | 8,0 | 6,1 |
| P | Antiparassitari | 0,6 | 0,6 |
| V | Vari | 0,5 | 0,2 |

Tabella VI
Analisi caso-controllo delle terapie concomitanti

Appare pertanto evidente che la diffusione di tali informazioni potrebbe essere di estremo interesse non solo per i politici che devono implementare e valutare programmi di sanità pubblica, ma anche per gli stessi medici in quanto possono promuovere, di fatto, il dialogo tra specialisti diabetologi e medicina territoriale necessario per il raggiungimento di processi di cura condivisi.

BIBLIOGRAFIA

1. Bruno G, Rivetti M. Epidemiologia del diabete mellito. In: Manai M (ed). *Aspetti attuali del diabete mellito 2002*. Quartu Sant'Elena: Graf and Graf, 2002
2. *Annuali AMD 2006*
3. *Annuario statistico ISTAT 2006*
4. Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M, Mazzi S, Serra G. Il costo sociale del diabete di tipo 2 in Italia: lo studio CODE-2. *Pharmacoeconomics It Res Articles* 2000; 2: 1-21
5. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Löwel H, Meisinger C, Holle R, Giani G. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 2003; 46: 182-9
6. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global diabetes prevalence by age and sex for 2000. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53
7. Morsanutto A, Berto P, Lopatriello S, Gelisio R, Voinovich D, Cippo PP, Mantovani LG. Major complications have an impact on total annual medical cost of diabetes: results of a database analysis. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 163-9
8. *Piano nazionale della prevenzione 2005-2007*
9. Macfarlane DP, Paterson KR, Fisher M. Oral antidiabetic agents as cardiovascular drugs. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 23-30
10. Bamashmus MA, Matlhaga B, Dutton GN. Causes of blindness and visual impairment in the west of Scotland. *Eye* 2004; 18: 257-61
11. D.Lgs. 30 dicembre 1992, n. 502, pubblicato nella Gazz. Uff. 30 dicembre 1992, n. 305
12. D.Lgs. 7 dicembre 1993, n. 517, pubblicato nella Gazz. Uff. 15 dicembre 1993, n. 293