

TOSCA.IT, il trial italiano di confronto tra ipoglicemizzanti orali per una cura evidence-based del diabete mellito tipo 2



M. Masulli, a nome del Gruppo di Studio TOSCA.IT¹
tosca@sidualia.it

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia - Università "Federico II" di Napoli

Parole chiave: Pioglitazone, Sulfoniluree, Mortalità cardiovascolare, RCT, Diabete mellito tipo 2
Key words: Pioglitazone, Sulphonylureas, Cardiovascular mortality, RCT, Type 2 diabetes

Il Giornale di AMD, 2013; 16:321-326

Riassunto

Scopo. La metformina è il farmaco di prima scelta per la cura del diabete tipo 2. Nei pazienti in compenso insoddisfacente in monoterapia con metformina, l'aggiunta di pioglitazone o di una sulfonilurea sono egualmente efficaci, ma questi farmaci differiscono in meccanismo d'azione, effetti collaterali ed impatto sul rischio cardiovascolare. Manca un confronto diretto tra queste due terapie sulla mortalità e morbilità cardiovascolare. Lo studio TOSCA.IT è il primo trial che valuta gli effetti dell'aggiunta di pioglitazone o di una sulfonilurea sulla mortalità cardiovascolare in pazienti con diabete tipo 2 inadeguatamente compensati con metformina. Vengono qui presentati il disegno di studio e un aggiornamento sullo stato dei lavori.

Metodi. Trial multicentrico, randomizzato, aperto, a gruppi paralleli della durata di 4 anni. Soggetti con diabete tipo 2, età 50-75 anni, IMC 20-45 kg/m², in fallimento con la monoterapia con metformina, saranno randomizzati all'aggiunta di: pioglitazone o di una sulfonilurea. L'endpoint primario è un endpoint composito di morte per tutte le cause, infarto ed ictus non fatali, rivascolarizzazione coronarica in emergenza. Il principale endpoint secondario è un outcome ischemico composito di morte improvvisa, infarto ed ictus fatali e non fatali, rivascolarizzazione su coronarie, arti inferiori o carotidi, amputazioni maggiori. Verranno valutati effetti collaterali, qualità della vita e costi.

Conclusioni. Lo studio TOSCA.IT è il primo trial di confronto di associazioni di farmaci ipoglicemizzanti in relazione ad endpoints cardiovascolari; i risultati contribuiranno ad allargare le conoscenze per operare una scelta dei farmaci per la cura del diabete basata sull'evidenza. Clinicaltrials.gov ID NCT00700856

Summary

Aims. Metformin is the first-line therapy in type 2 diabetes. In patients inadequately controlled with metformin, the addition of a sulphonylurea or pioglitazone are both plausible

options to improve glycaemic control. However, these drugs differ in their mechanism of action, side effects, and impact on cardiovascular risk factors. A formal comparison of these two therapies in terms of cardiovascular morbidity and mortality is lacking. The TOSCA.IT study is the first study exploring the effects of adding pioglitazone or a sulphonylurea on cardiovascular events in type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin. The study design and the timing report of the trial will be presented.

Methods. Multicentre, randomised, open label, parallel group trial of 48 month duration. Type 2 diabetic subjects, 50-75 years, BMI 20-45 kg/m², on failure to metformin monotherapy will be randomized to add-on a sulphonylurea or pioglitazone. The primary efficacy outcome is a composite endpoint of all-cause mortality, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, and unplanned coronary revascularization. Principal secondary outcome is a composite ischemic endpoint of sudden death, fatal and non-fatal myocardial infarction and stroke, endovascular or surgical intervention on coronary, leg or carotid arteries, and major amputations. Side effects, quality of life and economic costs will be evaluated.

Conclusions. TOSCA.IT is the only on-going study investigating the head-to-head comparison of adding a sulphonylurea or pioglitazone to existing metformin treatment on hard cardiovascular outcomes. The results will considerably enlarge current knowledge and contribute to an evidence-based choice of drugs for the treatment of type 2 diabetes. Clinicaltrials.gov ID NCT00700856.

Introduzione e scopi

La metformina è raccomandata come farmaco di prima scelta per il trattamento dei pazienti con diabete mellito tipo 2⁽¹⁻⁵⁾. Notevole incertezza esiste invece nella scelta del secondo farmaco da aggiungere nei soggetti che non si compensano con la metformina in monoterapia. Nei pazienti inadeguatamente controllati

¹ Per la composizione del Gruppo di Studio cfr. l'elenco in calce all'articolo, pag. 325. Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

con la monoterapia con metformina, sia l'aggiunta di una sulfonilurea (SU) che l'aggiunta di pioglitazone sono opzioni terapeutiche ugualmente efficaci nel migliorare il compenso glicemico⁽⁶⁾. Questi farmaci però differiscono notevolmente nel meccanismo d'azione, effetti collaterali, e impatto sui fattori di rischio cardiovascolare (CV).

Le SUs (glibenclamide, glimepiride, gliclazide) sono disponibili sul mercato da numerosi anni e sono la classe di farmaci ipoglicemizzanti più economica. Queste molecole agiscono stimolando la secrezione insulinica attraverso il legame ai canali del potassio ATP-sensibili nelle beta cellule pancreatiche. Le SU riducono rapidamente la glicemia, ma sono associate ad incremento ponderale, aumentato rischio di ipoglicemie ed aumentato rischio di fallimento secondario della terapia orale⁽⁷⁾. Gli effetti delle SU sul rischio CV è controverso. Le SU sembrerebbero aumentare il rischio CV^(8,9) interferendo con il meccanismo del preconditionamento ischemico: studi sperimentali hanno infatti mostrato che le SU, soprattutto quelle di vecchia generazione, legando i canali del potassio ATP dipendenti del miocardio, oltre che quelli pancreatici, possono bloccare il meccanismo del preconditionamento. Le SU di più nuova generazione (gliclazide e glimepiride) sono al contrario più specifiche per i recettori pancreatici, sebbene non sia totalmente chiaro se questa perdita di interferenza cardiaca si traduca effettivamente in benefici clinicamente evidenti^(10,11).

Per quanto riguarda i tiazolidinedioni, questi sono agenti insulinosensibilizzanti, che riducono la glicemia senza causare ipoglicemie, fornendo un compenso glicemico sostenuto nel tempo, in misura maggiore rispetto ad altri farmaci, ma sono associati ad incremento ponderale⁽⁷⁾. Il pioglitazone inoltre migliora il profilo lipidico, la pressione arteriosa, l'albuminuria, ed ha effetti benefici su marcatori procoagulanti e di infiammazione. Inoltre lo studio PROACTIVE (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) ha mostrato che l'aggiunta di pioglitazone alla terapia ipo-

glicemizzante corrente in soggetti con diabete tipo 2 e concomitante malattia cardiovascolare conclamata si associa ad una riduzione significativa dell'endpoint composito di morte per tutte le cause, infarto e ictus non fatali⁽¹²⁾. Inoltre, studi recenti come lo studio CHICAGO e lo studio PERISCOPE hanno mostrato che il pioglitazone, rispetto alla glimepiride, reduce la progressione dell'ispessimento medio-intimale^(13,14). Il pioglitazone sembra associato però ad un significativo aumento degli episodi di edema e di scompenso cardiaco.

Lo scopo dello studio TOSCA.IT è quello di valutare, in pazienti con diabete tipo 2 non sufficientemente compensati con la metformina in monoterapia, gli effetti di due diverse associazioni di ipoglicemizzanti orali, metformina + pioglitazone o metformina + SU, sulla mortalità totale e CV e sulla incidenza di eventi CV fatali e non fatali. Saranno anche valutati gli effetti sul compenso glicemico, effetti collaterali ed costi. Lo studio è iniziato nel 2008, vengono qui presentati il disegno di studio ed un aggiornamento sulla conduzione dello studio.

Metodi

Lo studio TOSCA.IT è un trial di ricerca indipendente, finanziato da AIFA nell'ambito del bando per la ricerca indipendente anno 2006 (protocollo FARM6 T9CET) e da Diabete Ricerca, l'ente no profit della Società Italiana di Diabetologia. È promosso dalla Società Italiana di Diabetologia ed è condotto in collaborazione con Associazione Medici Diabetologi (AMD) ed Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). Lo studio è stato registrato su Clinical Trials.gov con ID: NCT00700856.

Il disegno dello studio è descritto in dettaglio altrove⁽¹⁵⁾. In breve, si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato, aperto, a gruppi paralleli. Per assicurare una potenza statistica dell'80% ed una significatività del 5% (test a una coda), dovranno essere reclutati 3371 pazienti.

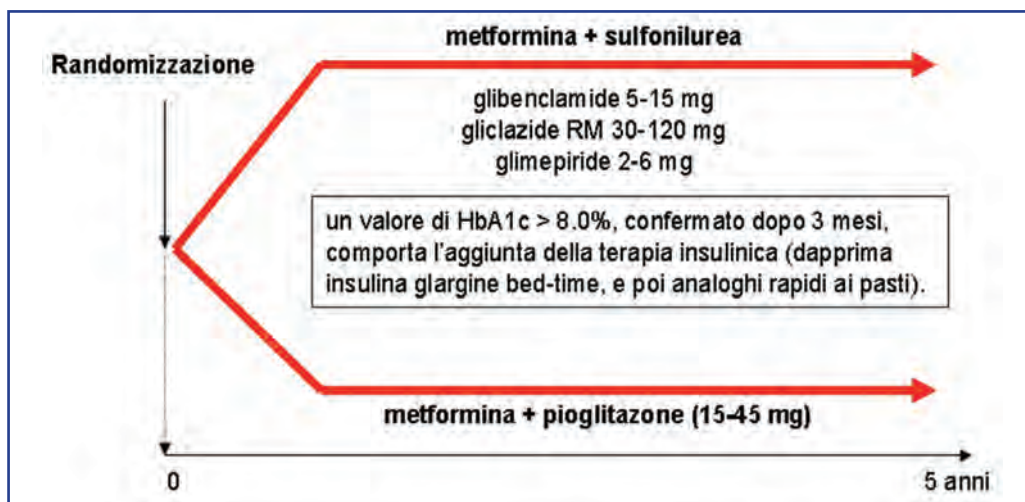


Figura 1.

Tabella 1. Criteri di eleggibilità.

Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
<ul style="list-style-type: none"> - Uomini e donne, età 50-75 anni - Diabete tipo 2 da almeno 2 anni - IMC 20-45 kg/m² - Trattamento stabile con metformina in monoterapia da almeno 2 mesi ad un dosaggio di almeno 2 gr/die - HbA1c \geq 7.0% e \geq 9.0% 	<ul style="list-style-type: none"> - Diabete tipo 1 - Trattamento con TDZs nei precedenti 6 mesi - Controindicazioni/intolleranza alla metformina, alle SUs oppure ai TZDs - Storia documentata di eventi coronarici o cerebrovascolari nei precedenti 3 mesi - Creatininemia > 1.5 mg/dl - Storia di scompenso cardiaco classe NYHA I o maggiore - Uso cronico di glucocorticoidi - Ulcera ischemica o gangrene agli arti inferiori - Cirrosi epatica o severa disfunzione epatica (ALT > 2.5 volte il limite superiore della norma) - Gravidanza o allattamento - Cancro, tossicodipendenza, o qualunque altro problema di salute che possa ridurre la adesione al protocollo di studio o l'aspettativa di vita

IMC: indice di massa corporea; HbA1c: glycated haemoglobin; SUs: sulfoniluree; TZDs: tiazolidinedioni; NYHA: New York Heart Association; ALT: Alanine aminotransferase.

I criteri di inclusione ed esclusione sono riportati nella tabella 1. Soggetti con diabete tipo 2, età 50-75 anni, IMC 20-45 kg/m², in monoterapia con metformina da almeno 2 mesi al dosaggio di almeno 2 gr/die e con HbA1c tra 7 e 9%, vengono assegnati in modo random a trattamento con metformina+sulfonilurea (glibenclamide, glicipiride o gliclazide, a scelta dell'investigatore secondo la pratica clinica locale), oppure metformina + pioglitazone (Figura 1). La randomizzazione è telefonica ed è centralizzata presso l'Unità di Epidemiologia (Consorzio Mario Negri Sud). I pazienti saranno seguiti per almeno 4 anni, e comunque fino a quando il numero prefissato di eventi si sarà verificato (analisi event-driven). Sono previste visite di follow-up a 1, 3 e 6 mesi dalla randomizzazione e poi ogni 6 mesi. Il protocollo prevede che la dose di metformina rimanga costante durante tutto lo studio. Il farmaco aggiunto viene iniziato al dosaggio minimo e poi progressivamente incrementato fino al dosaggio massimo ove necessario. Un valore confermato a distanza di 3 mesi di HbA1c >8% comporta l'aggiunta di una somministrazione serale di insulina glargine. Al basale ed annualmente, vengono effettuati, tra l'altro, un ECG standard a riposo e il dosaggio di HbA1c, colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, proteina C reattiva, creatinina e microalbuminuria. È inoltre previsto il dosaggio dell'HbA1c anche ad ogni visita semestrale. Le determinazioni di laboratorio sono centralizzate presso il Servizio Universitario di Medicina di Laboratorio dell'ospedale di Desio (MB), mentre la lettura degli ECG è centralizzata presso il Centro Studi ANMCO.

L'outcome primario è un endpoint composito di morte per tutte le cause, infarto del miocardio ed ictus

non fatali, rivascolarizzazione coronarica non programmata. Il principale outcome secondario è un endpoint ischemico comprendente la morte improvvisa, l'infarto e l'ictus (fatali e non fatali), interventi chirurgici o endovascolari su coronarie, carotidi o vasi periferici, le amputazioni maggiori di arto inferiore. Come outcomes secondari saranno inoltre valutati: lo scompenso cardiaco, lo sviluppo/progressione della nefropatia diabetica, il compenso glicemico, tempo di fallimento degli ipoglicemizzanti orali, effetto sui maggiori fattori di rischio CV (lipidi, pressione arteriosa, microalbuminuria, markers di infiammazione subclinica); effetti collaterali (incremento ponderale, edemi periferici, ipoglicemie); costi diretti ed indiretti. L'endpoint primario più lo scompenso cardiaco saranno valutati in cieco da una specifica commissione di aggiudicazione degli eventi, esterna allo studio. La condotta dello studio (i.e. timing, aderenza al protocollo etc.) di ogni centro partecipante viene monitorizzata con visite regolari di monitor professionisti. Il monitoraggio è centralizzato al Centro Studi ANMCO. Lo Steering Committee si incontra regolarmente per rivedere le fasi di avanzamento dello studio. Una commissione indipendente, il Data and Safety Monitoring Board (DSMB) è responsabile del monitoraggio della sicurezza dello studio.

Risultati

Al momento partecipano oltre 100 centri diabetologici in tutta Italia, talvolta organizzati in una rete locale di centri (Figura 2). Il reclutamento è iniziato nel 2008 nei centri pilota di Napoli e Palermo, mentre nella maggior parte degli altri centri, è iniziato tra il 2009 e il

2012. La fine del reclutamento è prevista per dicembre 2013. Al maggio 2013, sono stati screenati circa 4500 soggetti e ne sono stati randomizzati 2825 (84% del campione richiesto). La metà di questi soggetti è arrivata già al secondo anno di follow-up, e per circa il 10% dei soggetti ci sono dati a 4 anni (Tabella 3).

Le caratteristiche generali della popolazione finora arruolata sono descritte nella tabella 2. Il 57% dei partecipanti sono uomini, l'età media è 63±7 anni, la du-

rata del diabete è di circa 9±6 anni. L'IMC medio è 30.3±4.3 kg/m². In media l'emoglobina glicata è 7.7±0.5, il colesterolo LDL è 103±31mg/dl, la pressione arteriosa è 134±15/80±9 mmHg. Poco più del 10% dei soggetti finora reclutati riferisce un pregresso evento CV. Il 69% è in trattamento antipertensivo, il 56% è in terapia con statine e il 43% è in terapia antiaggregante. Circa il 20% presenta microalbuminuria.

La completezza dei dati raccolti è molto elevata, raggiungendo il 90% per la totalità delle informazioni richieste (Tabella 4). La perdita dei pazienti al follow-up è contenuta (5%).

Tabella 2. Caratteristiche generali della popolazione (n = 2825).

Età (anni)	63±7
Maschi (%)	57
IMC (kg/m ²)	30.3±4.3
Durata del diabete (anni)	8.6±5.8
PA sistolica (mm Hg)	134±15
PA diastolica (mm Hg)	80±9
Colesterolo LDL (mg/dl)	103±31.4
Trigliceridi (mg/dl)	155±85
HbA1c %	7.7±0.5
Con microalbuminuria (%)	19.6
Con pregressi eventi CV (%)	11
In terapia con statine (%)	56
In terapia antiaggregante (%)	43
In terapia antipertensiva (%)	69

Conclusioni

Lo studio TOSCA.IT è il primo trial che confronta l'effetto di associazioni di farmaci ipoglicemizzanti in relazione ad endpoints CV; i risultati contribuiranno in maniera sostanziale ad allargare le conoscenze per operare una scelta dei farmaci per la cura del diabete

Tabella 3. Proporzioni di pazienti giunti ai differenti anni di follow-up.

Anno di follow-up completati	%
1°	82
2°	57
3°	28
4°	10

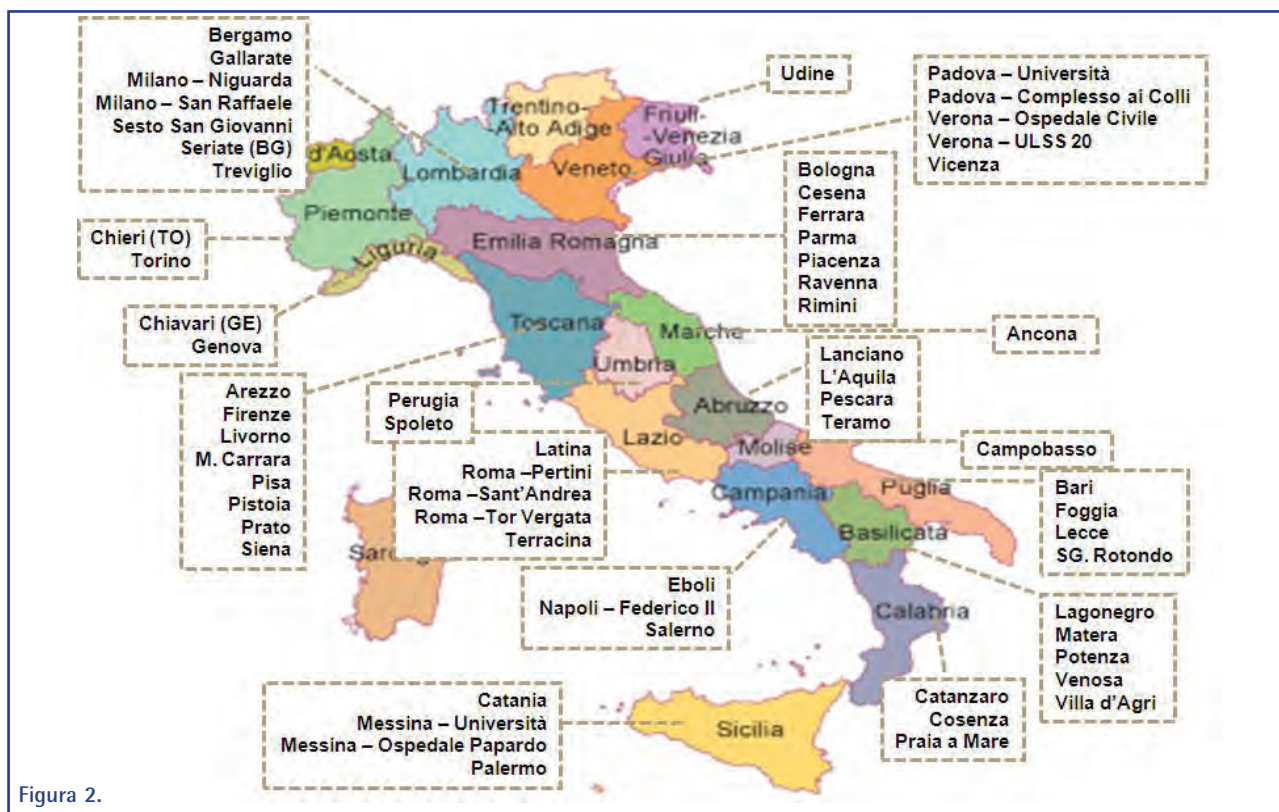


Figura 2.

Tabella 4. Completezza dei dati raccolti.

	Basale	A 1 anno	A 2 anni
Completezza ECG (%)	98,1	96,3	92,2
Completezza dati antropometrici (%)	99,4	96,1	96,2
Completezza dati clinici (%)	99,7	96,7	96,7
Completezza dati di laboratorio (%)	98,2	95,2	95,1

basata sull'evidenza. Attualmente questo è l'unico trial in corso che si propone il confronto testa a testa tra i due regimi di trattamento più largamente utilizzati nella pratica clinica per il trattamento del diabete tipo 2. I risultati potranno dare informazioni di grande rilievo, la cui esigenza è fortemente sentita dalla comunità scientifica^(16,17).

Il reclutamento dei pazienti è quasi al 90% del campione totale, la completezza dei dati e la percentuale dei pazienti che hanno interrotto lo studio sono in linea con gli elevati standard qualitativi richiesti ai maggiori trials internazionali.

Conflitto di interessi: nessuno.

Gruppi di Studio TOSCA.IT

Centri partecipanti

Ancona - INRCA - IRCCS: M. Boemi, F. D'Angelo, R. Giansanti.
Arezzo - Ospedale San Donato: L. Ricci.
Atri (TE) - Ospedale di Atri: V. Montani, E. Cannarsa.
Bari - Policlinico Consorziale: F. Giorgino, L. Tarantino, C. Ippolito.
Bergamo - Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII: R. Trevisan, C. Scaranna.
Bologna - Policlinico S. Orsola Malpigli: G. Forlani, L. Montesi, N. Mazzella.
Campobasso - Presidio Ospedaliero A.S.RE. Molise: A. Aiello, A. Barrea.
Catania - Ospedale Garibaldi-Nesima: S. Squatrito, T. Sinagra, S. Longhitano, V. Tropea.
Catanzaro - "Università Magna Graecia": A. Gnasso, C. Carrallo, C. Scicchitano.
Cesena - Ospedale M. Bufalini: C. Santini, G. Calbucci, C. Caselli.
Chiavari (GE) - ASL Chiavarese: L. Corsi, S. Corsi.
Chieri (TO) - Ospedale San Lorenzo: C.B. Giorda, F. Romeo, C. Bonetto.
Cosenza - Azienda Sanitaria Provinciale (Distretti di Castrovillari, Diamante e Scalea): V. Asprino.
Eboli (SA) - Distretto 64: B. Tizio, G. Clemente.
Ferrara - Arcispedale "S. Anna": F. Tomasi, N. Dozio.
Firenze - Ospedale Careggi - Pontenuovo: E. Mannucci, C. Lamanna.
Foggia - OORR di Foggia: M. Cignarelli, O. La Macchia, S. Fariello.
Gallarate - Azienda Ospedaliera "S. Antonio Abate" di Gallarate: I. Franzetti, R. Radin.
Genova - DISEM - Università di Genova: R. Cordera, C. Maz-zucchelli.
Gaeta - Ospedale di Gaeta: F. Tuccinardi, F. De Meo.
Lanciano (CH) - Presidio Ospedaliero di Lanciano: E. D'Ugo, A. Zugaro, L. Santarelli, A. Bosco.
L'Aquila - Ospedale San Salvatore: R. Iannarelli, F. Sciarretta.
Latina - Ospedale S. Maria Goretti di Latina: R. Buzzetti, C. Venditti, S. Carbone, C. Foffi.

Lecce - Poliambulatorio Cittadella della Salute: R. Serra, F. Petrachi.
Livorno - ASL 6 Livorno: G. Di Cianni, L. Russo.
Massa Carrara - Ospedale di Massa: M. A. Dolci, L. Bruselli, M. Mori, F. Baccetti, G. Gregori.
Matera - Ospedale di Matera: A. Venezia
Messina - Policlinico G. Martino: D. Cucinotta, M.C. Ruffo, A. Di Benedetto
Messina - Ospedali Riuniti Papardo - Piemonte" di Messina: F. Ragonese, P. Pata, G. Lettina.
Milano - Istituto Scientifico San Raffaele: P.M. Piatti, L. Monti, M. Stuccillo, E. Setola.
Milano - Ospedale Maggiore Ca' Grande in cooperazione con Ospedale di Treviglio: E.Orsi
Milano - Ospedale Niguarda Ca' Granda": M. Bonomo, L.Menicatti.
Napoli - Università "Federico II" A.A. Rivellese, A.A. Turco, O. Ciano, M. Vitale.
Napoli - ASL NA1 in cooperazione con Università Federico II di Napoli G.Corigliano.
Napoli - ASL NA2 - in cooperazione con Università Federico II di Napoli: G. Capobianco, E. Petraroli, C. Scurini, C. Pentangelo, O. Carbonara, P. Auletta.
Napoli - ASL NA3 - in cooperazione con Università Federico II di Napoli: - G. Caiazzo, B. Angiulli, G. De Simone, M. Cutolo, V. Mastrilli, P. Nunziata, G. Romano, S. Sorrentino
Napoli - Presidio Ospedaliero S. Rocco di Sessa Aurunca - in cooperazione con Università Federico II di Napoli: G. Rota
Padova - Policlinico di Padova: A. Avogaro, M. Vedovato.
Padova - Complesso Socio-Sanitario ai Colli: A. Lapolla, G. Sartore, S. Burlina, N. C. Chilelli.
Palermo - Università degli Studi di Palermo: A. Galluzzo†, C. Giordano, V. Torregrossa.
Parma - AOU di Parma E. Dall'Aglio, G. Moncastroppa.
Perugia - Università di Perugia: G. Perriello, A. Timi.
Pescara - Ospedale Civile di Pescara: A. Consoli, F. Ginestra, R. Di Biagio.
Piacenza - Ospedale Guglielmo da Saliceto: D. Zavaroni, S. Livraga.
Pisa - Ospedale di Cisanello: S. Del Prato, R. Miccoli, C. Bianchi, M. Garofolo.
Pistoia - Spedali Riuniti di Pistoia: R. Anichini, A. Tedeschi.
Potenza - Rete ASP - Potenza - Villa d'Agri - Lagonegro: G. Citro, M. Natale, A. Zampino, R. Sinesi, C. Lombardi Giocoli, E. Caruso.
Praia a Mare (CS) - Presidio ospedaliero di Praia a Mare: L. Tramontano, A. Imbroinise, C. Di Perna.
Prato - Ospedale di Prato: M. Calabrese, A. Zogheri.
Ravenna - Ospedale Santa Maria Delle Croci: P. Di Bartolo, A. Luberto.
Rimini - Ospedale Infermi di Rimini: G. Ballardini, A. C. Babini, R. Ripani.
Roma - Azienda Ospedaliera S. Andrea: G. Pugliese, L. Salvi.
Roma - Ospedale Fatebenefratelli in cooperazione con Azienda Ospedaliera S. Andrea di Roma: S. Frontoni, A. Ventricini.
Roma - Policlinico di Tor Vergata: D. Lauro, A. Galli, M. E. Rinaldi.
Roma - Ospedale Pertini: S. Leotta, L. Fontana.

Roma - Campus Biomedico in cooperazione con Ospedale S. Maria Goretti: P. Pozzilli

Roma - Policlinico Umberto I in cooperazione con Ospedale Pertini di Roma: S. Morano, S. Filetti.

San Giovanni Rotondo - Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza: S. De Cosmo, S. Bacci, A. P. Palena.

Salerno - ASL di Salerno in cooperazione con Università di Napoli "Federico II" U. Amelia, P. Calatola, G. Capuano, S. Masi.

Sesto San Giovanni - IRCCS Multimedica: S. Genovese.

Siena - Policlinico "Le Scotte": F. Dotta, E. Ceccarelli.

Spoleto - Ospedale San Matteo degli infermi: C. Lalli, M. Scarpioni, G. Di Vizia.

Terracina (LT) - Polo Sud ASL di Latina: E. Forte, S. Potenziani, L. Tamburo.

Torino - Ospedale Molinette di Torino: P. Cavallo Perin, C. Zucco.

Treviglio - Ospedale di Treviglio. A. Bossi, F. Coletti.

Udine - Azienda Ospedaliero Universitaria "S. Maria della Misericordia" - Unità di Endocrinologia: F. Grimaldi, L. Tonutti, S. Pagnutti, G. Venturini.

Udine - Azienda Ospedaliero Universitaria "S. Maria della Misericordia" - Unità di Diabetologia: A. Cavarape, M.L. Casagrande.

Verona - Ospedale Civile di Verona: E. Bonora, M. Cigolini, I. Pichiri, C. Brangani, E. Tomasetto

Verona - Ospedale Civile "G. Fracastoro" di San Bonifacio: C. Capra, M. Cigolini

Comitato Esecutivo: G. Riccardi, Università di Napoli Federico II; E. Bonora, Università di Verona; S. Del Prato, Università di Pisa; C. B. Giorda, Ospedale Maggiore di Chieri (TO); A. P. Maggioni, centro studi ANMCO, Firenze, P. Mocarrelli, ospedale di Desio, Monza-Brianza; A. Nicolucci, Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro (CH), A. A. Rivellese, Università di Napoli Federico II; S. Squatrito, ospedale Garibaldi-Nesima, Catania; O. Vaccaro, Università di Napoli Federico II.

Centro di Coordinamento: O. Vaccaro, M. Masulli, N. Garofalo, Università di Napoli Federico II.

Laboratorio centralizzato. P. Mocarrelli, P. Brambilla, S. Signorini, F. Cappellini, L. Bani, Servizio Universitario di Medicina di Laboratorio, Ospedale di Desio, Monza-Brianza.

Centro Gestione Dati. A. Nicolucci, D. D'Alonzo, B. Di Nardo, S. Ferrari, M. Franciosi, R. Pecce, M. Valentini. Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro, (CH).

Centro di Monitoraggio. M. Ceseri, F. Bianchini, E. Baldini, A. Atzori. Centro studi ANMCO, Firenze.

zies Centre for Health Policy, The University of Sydney. For the Diabetes Australia Guideline Development Consortium. Available from http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/publications/synopses/di19-diabetes-blood-glucose-control.pdf.

6. Bruno G, De Micheli A, Frontoni S, Monge L. Società Italiana di Diabetologia-Associazione Medici Diabetologi (SID-AMD) Working Group on the Standards of Care for Diabetes. Highlights from Italian Standards of Care for Diabetes Mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 21: 302-14, 2011.
7. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355: 2427-2443, 2006.
8. Cleveland Jr JC, Meldrum DR, Cain BS, Banerjee A, Harken AH. Oral sulfonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited. *Circulation* 96: 29-32, 1997.
9. Klepzig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH, et al. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning; a double-blind, placebo controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J* 20: 439-446, 1999.
10. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, et al. Increase in Overall Mortality Risk in Patients with Type 2 Diabetes Receiving Glipizide, Glyburide, or Glimepiride Monotherapy vs. Metformin: A Retrospective Analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012. Apr 6 doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01604.x.
11. Zeller M, Danchin N, Simon D, et al. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4993-5002, 2010.
12. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. on behalf of the 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 randomized controlled trial. *Lancet* 366: 1279-1289, 2005.
13. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB, et al. Effect of Pioglitazone Compared With Glimepiride on Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes. A Randomized Trial. *JAMA* 296: 2572-2581, 2006.
14. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, et al, for the PERISCOPE Investigators. Comparison of Pioglitazone vs Glimepiride on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes The PERISCOPE Randomized Controlled Trial. *JAMA* 299(13): 1561-1573, 2008.
15. Vaccaro O, Masulli M, Bonora E, Del Prato S, Nicolucci A, Rivellese AA, Riccardi G. TOSCA.IT Study Group. The TOSCA.IT trial: a study designed to evaluate the effect of pioglitazone versus sulfonylureas on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 35(12): e82, 2012.
16. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 55(6): 1577-96, 2012.
17. Vaccaro O, Masulli M, Bonora E, Del Prato S, Nicolucci A, Rivellese AA, Riccardi G; TOSCA.IT Study Group. The TOSCA.IT trial: a study designed to evaluate the effect of pioglitazone versus sulfonylureas on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Dec; 35(12): e82. doi: 10.2337/dc12-0954.

BIBLIOGRAFIA

1. IDF Clinical Guidelines Task Force Global guideline for type 2 diabetes. International Diabetes Federation, Brussels (2005).
2. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 15: 540-559, 2009.
3. Berard LD, Booth G, Capes S, Quinn K, Woo V. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 32: S1-S201, 2008.
4. NICE. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes: NICE Clinical Guideline 87: National Institute for Health and Clinical Excellence (2009).
5. National Evidence Based Guideline for Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. Prepared by The Boden Institute of Obesity, Nutrition and Exercise, The University of Sydney In collaboration with The Diabetes Unit, Men-