

Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial

Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, Bonora E, Del Prato S, Maggioni AP, Rivellese AA, Squatrito S, Giorda CB, Sesti G, Mocarelli P, Lucisano G, Sacco M, Signorini S, Cappellini F, Perriello G, Babini AC, Lapolla A, Gregori G, Giordano C, Corsi L, Buzzetti R, Clemente G, Di Cianni G, Iannarelli R, Cordera R, La Macchia O, Zamboni C, Scaranna C, Boemi M, Iovine C, Lauro D, Leotta S, Dall'Aglio E, Cannarsa E, Tonutti L, Pugliese G, Bossi AC, Anichini R, Dotta F, Di Benedetto A, Citro G, Antenucci D, Ricci L, Giorgino F, Santini C, Gnasso A, De Cosmo S, Zavaroni D, Vedovato M, Consoli A, Calabrese M, di Bartolo P, Fornengo P, Riccardi G; Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) study group; under the mandate of the Italian Diabetes Society.

Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Sep 12. pii: S2213-8587(17)30317-0. [Epub ahead of print]

RIASSUNTO

Background: The best treatment option for patients with type 2 diabetes in whom treatment with metformin alone fails to achieve adequate glycaemic control is debated. We aimed to compare the long-term effects of pioglitazone versus sulfonylureas, given in addition to metformin, on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes.

Methods: TOSCA.IT was a multicentre, randomised, pragmatic clinical trial, in which patients aged 50–75 years with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (2–3 g per day) were recruited from 57 diabetes clinics in Italy. Patients were randomly assigned (1:1), by permuted blocks randomisation (block size 10), stratified by site and previous cardiovascular events, to add-on pioglitazone (15–45 mg) or a sulfonylurea (5–15 mg glibenclamide, 2–6 mg glimepiride, or 30–120 mg gliclazide, in accordance with local practice). The trial was unblinded, but event adjudicators were unaware of treatment assignment. The primary outcome, assessed with a Cox proportional-hazards model, was a composite of first occurrence of all-cause death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or urgent coronary revascularisation, assessed in the modified intention-to-treat population (all randomly assigned participants with baseline data available and without any protocol violations in relation to inclusion or exclusion criteria). This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00700856.

Results: Between Sept 18, 2008, and Jan 15, 2014, 3028 patients were randomly assigned and included in the analyses. 1535 were assigned to pioglitazone and 1493 to sulfonylureas (glibenclamide 24 [2%], glimepiride 723 [48%], gliclazide 745 [50%]). At baseline, 335 (11%) participants had a previous cardiovascular event. The study was stopped early on the basis of a futility analysis after a median follow-up of 57.3 months. The primary outcome occurred in 105 patients (1.5 per 100 person-years) who were given pioglitazone and 108 (1.5 per 100 person-years) who were given sulfonylureas (hazard ratio 0.96, 95% CI 0.74–1.26, $p=0.79$). Fewer patients had hypoglycaemias in the pioglitazone group than in the sulfonylureas group (148 [10%] vs 508 [34%], $p<0.0001$). Moderate weight gain (less than 2 kg, on average) occurred in both groups. Rates of heart failure, bladder cancer, and fractures were not significantly different between treatment groups.

Conclusion: In this long-term, pragmatic trial, incidence of cardiovascular events was similar with sulfonylureas (mostly glimepiride and gliclazide) and pioglitazone as add-on treatments to metformin. Both of these widely available and affordable treatments are suitable options with respect to efficacy and adverse events, although pioglitazone was associated with fewer hypoglycaemia events.

COMMENTO

TOSCA.IT è uno studio Italiano che merita attenzione e che apporta conoscenze importanti nel campo del trattamento del diabete. Le linee guida attuali offrono suggerimenti per l'individuazione del trattamento del diabete, basati sull'efficacia, gli effetti secondari e il costo dei farmaci. Ma la scelta appropriata rimane difficile per medici, pazienti e contribuenti, e i farmaci più vecchi (e meno costosi) come sulfoniluree e tiazolidinedioni rimangono in uso nonostante le preoccupazioni sugli effetti collaterali.

Lo studio di confronto tra sulfoniluree e tiazolidinedioni sugli effetti cardiovascolari TOSCA.IT è stato interrotto presto, dopo un follow-up mediano di 57,3 mesi, sulla base di un'analisi di futilità, senza differenza tra i gruppi nell'esito cardiovascolare primario. Va segnalato il basso tasso di eventi cardiovascolari, attribuibile a misure preventive efficaci, come l'uso di statine, antipertensivi e antiaggreganti. Il tasso di eventi è stato meno della metà di quello stimato, basato su quello che era stato visto nello studio PROACTIVE solo un decennio prima. Il diabete quindi non è più universalmente un equivalente di rischio cardiovascolare, e per ogni paziente è necessaria una valutazione appropriata dei rischi, sebbene siano necessari metodi migliori per la stratificazione dei pazienti.

Una conclusione che potrebbe essere tratta da TOSCA.IT è che per i pazienti con diabete non complicato (solo il 12% aveva un precedente cardiovascolare) la scelta di un farmaco di seconda linea potrebbe non essere importante rispetto ai pazienti che sono scarsamente controllati o in prevenzione secondaria. Entrambi i trattamenti sono risultati efficaci nel complesso e non si sono associati con un elevato rischio di effetti collaterali clinicamente rilevanti; i pazienti trattati con pioglitazone hanno avuta una durata maggiore di controllo della glicemia, e ipoglicemie meno frequenti, anche se il 28% dei pazienti ha interrotto il pioglitazone.

In conclusione, i risultati di questo studio pragmatico mostrano che, dopo un periodo di osservazione di quasi 5 anni, sulfoniluree (principalmente glimepiride e gliclazide) o pioglitazone hanno un effetto simile come add-on a metformina sull'incidenza di eventi cardiovascolari totali.

Marco Giorgio Baroni
Endocrinologia e Malattie Metaboliche,
Dipartimento di Medicina Sperimentale,
Sapienza Università di Roma,
V Clinica Medica, Policlinico Umberto I
00161 Roma
e-mail: marco.baroni@uniroma1.it