



CONVEGNO
IL DIABETE IN ITALIA
ARNO
DIABETE
E NON SOLO

Studio TOSCA:
quando il paziente è
in stretto follow-up

Olga Vaccaro

Università Federico II, Napoli



Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

20 NOVEMBRE 2019
BOLOGNA



Thiazolidinediones Or Sulphonylureas and Cardiovascular Accidents. Intervention Trial

Trial pragmatico, randomizzato, controllato www.clinicaltrial.org
NCT00700856; EudraCT number: 2008-000738-39
Finanziato da AIFA, SID, Diabete Ricerca

Scopo: Valutare gli effetti cardiovascolari a lungo termine di pioglitazone o sulfoniluree in aggiunta alla metformina

Arruolamento dei pazienti 2009-2014

Disegno dello studio

- Age 50 to 75 years,
- On metformin $\geq 2\text{g/day}$,
- HbA1c $\geq 7.0\%$ and $\leq 9.0\%$
- BMI 20-45 kg/m^2
- Creatinine $< 1.5 \text{ mg/dl}$
- No acute CV events in the past 6 mo

Metformin + Pioglitazone

Metformin + Sulphonylureas

Glibenclamide, glipizide or
glimepiride according to local
practice

End Points

- ✓ Incidenza di eventi cardiovascolari fatali e non fatali
- ✓ Controllo glicemico e durabilità dell'effetto ipoglicemizzante
- ✓ Eventi avversi

Rand omizzato, aperto, con end points aggiudicati in cieco

Determinazioni di laboratorio centralizzate

EASD 2017



National Tiles Museum, Lisbon

Lisbon – Portugal

**53rd Annual Meeting of the
European Association for the
Study of Diabetes**

11 - 15 September 2017

www.easd.org

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

Olga Vaccaro*, Maria Masulli*, Antonio Nicolucci, Enzo Bonora, Stefano Del Prato, Aldo P Maggioni, Angela A Rivellese, Sebastiano Squatrito, Carlo B Giorda, Giorgio Sesti, Paolo Rocca, Giuseppe Lucisano, Michele Sacco, Stefano Signorini, Fabrizio Cappellini, Gabriele Perriello, Anna Carla Babini, Annunziata Lapolla, Giovanna Gregori, Carla Giordano, Laura Corsi, Raffaella Buzzetti, Gennaro Clemente, Graziano Di Cianni, Rossella Iannarelli, Renzo Cordera, Olga La Macchia, Chiara Zamboni, Cristiana Scaranna, Massimo Boemi, Ciro Iovine, Davide Lauro, Sergio Leotta, Elisabetta Dall'Aglio, Emanuela Cannarsa, Laura Tonutti, Giuseppe Pugliese, Antonio C Bossi, Roberto Anichini, Francesco Dotta, Antonino Di Benedetto, Giuseppe Citro, Daniela Antenucci, Lucia Ricci, Francesco Giorgino, Costanza Santini, Agostino Gnasso, Salvatore De Cosmo, Donatella Zavaroni, Monica Vedovato, Agostino Consoli, Maria Calabrese, Paolo di Bartolo, Paolo Fornengo, Gabriele Riccardi, for the Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) study group† under the mandate of the Italian Diabetes Society

Lancet Diabetes Endocrinol 2017

Agenda

Utilizzare i dati dello studio TOSCA per

- Valutare la pratica clinica corrente di gestione del rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete tipo 2
- Valutare l'implementazione delle linee guida per la prevenzione cardiovascolare in pazienti con diabete tipo 2 in contesti assistenziali differenti

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

✓ Chi è nella nostra coorte

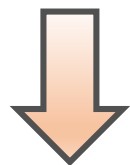
✓ Quanto sono rappresentati nella popolazione generale i pazienti arruolati nello studio TOSCA?

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

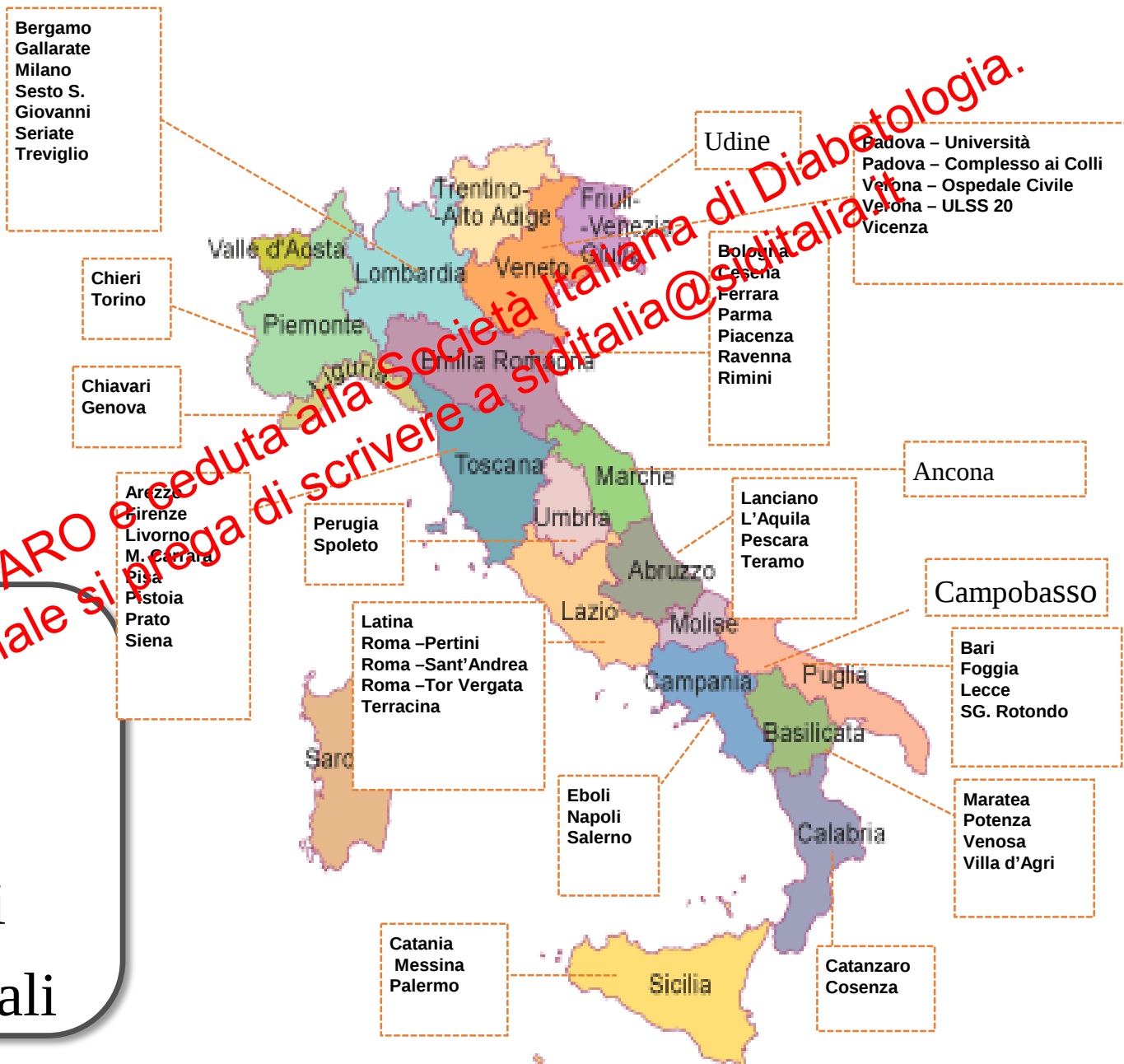


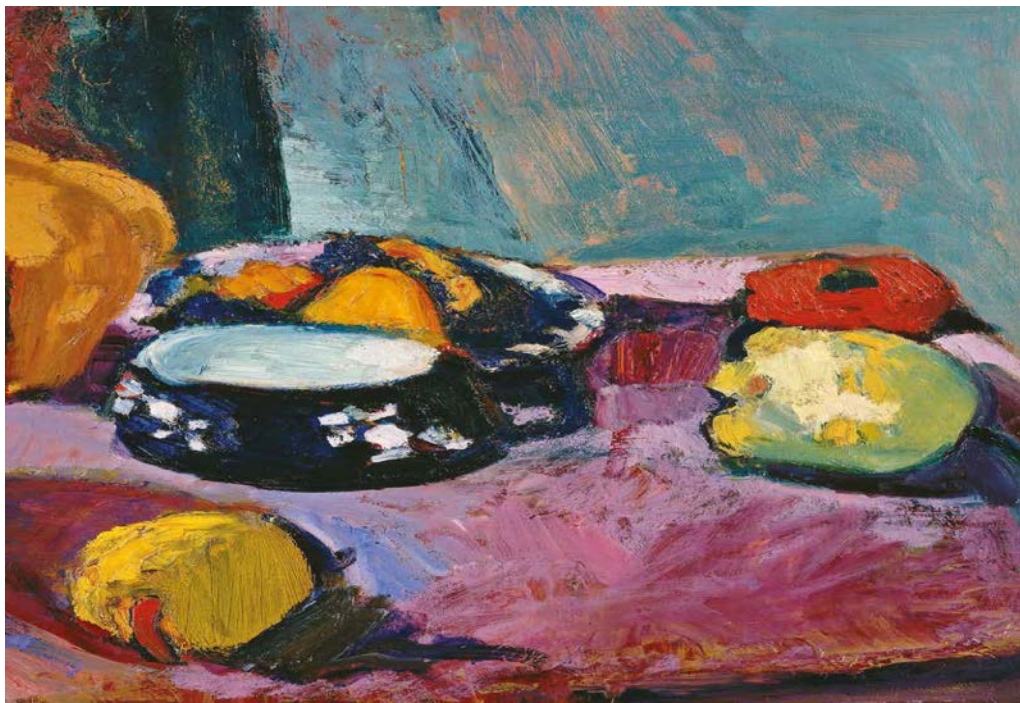
Popolazione

3028 pazienti con diabete
tipo 2 seguiti in 57 centri
distribuiti in tutta Italia



- ✓ Età 62.1 ± 6.5
- ✓ IMC 30.4 ± 3.2
- ✓ HbA1c 7.69 ± 0.50
- ✓ 12% con eventi cardiovascolari
- ✓ Terapia con ipoglicemizzanti orali





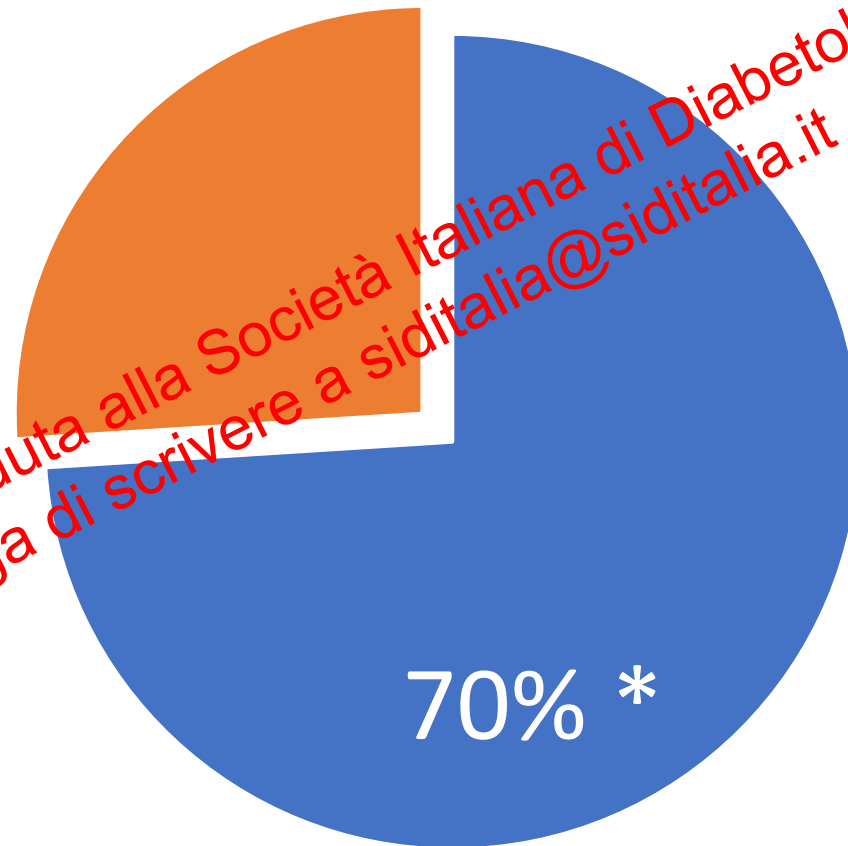
Osservatorio ARNO Diabete

Il profilo assistenziale della popolazione con diabete

11.046.609 persone

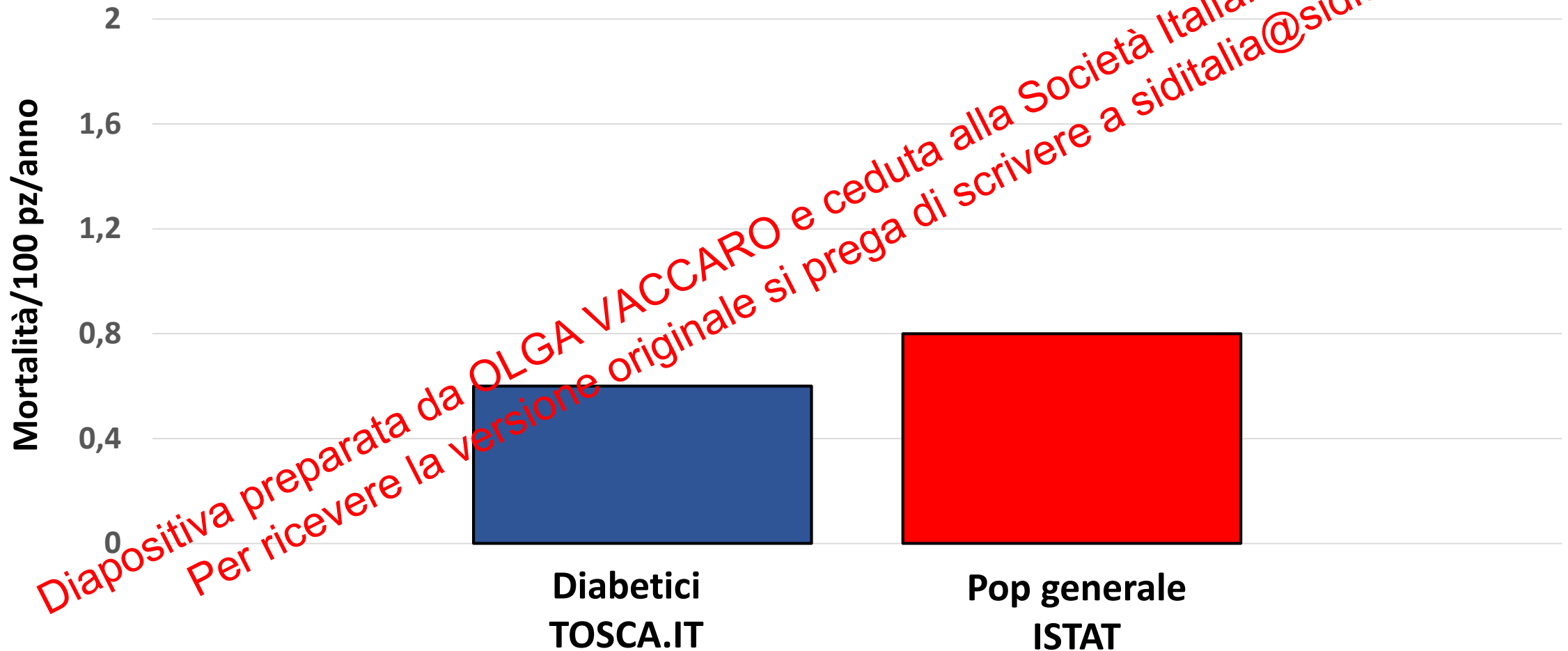
153.702 persone con diabete

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



* Pazienti senza ricoveri per eventi CV o interventi sui vasi arteriosi, non in terapia insulinica, non in terapia antiaggregante

Mortalità per tutte le cause nello studio TOSCA.IT e nella popolazione generale italiana della stessa fascia di età



La pratica clinica per la prevenzione
cardiovascolare nei pazienti con diabete è
cambiata?

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Multifactorial Intervention in Type 2 Diabetes – Italy

(MIND.IT)

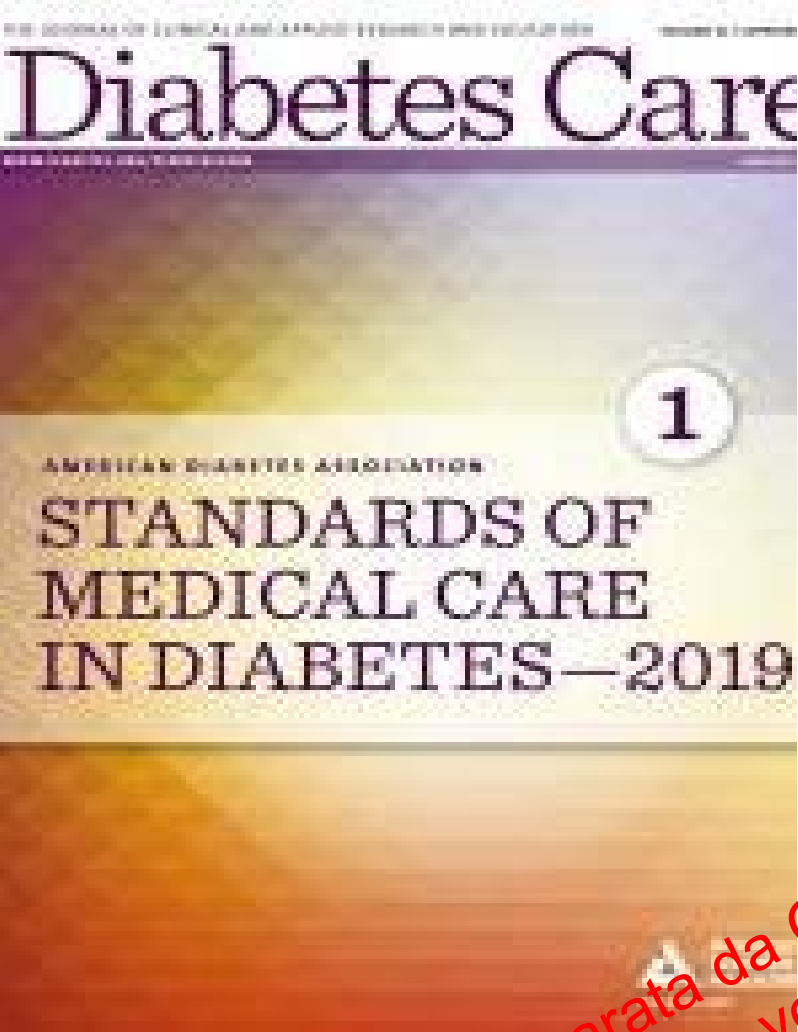
Multicenter, pragmatic, cluster randomized,
controlled trial on the feasibility and efficacy of a
multifactorial intervention in type 2 diabetes
in clinical practice

Anni 2000-2004

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Profilo di rischio cardiovascolare nello studio TOSCA.IT (2009-13) e nello studio MIND.IT (2004)

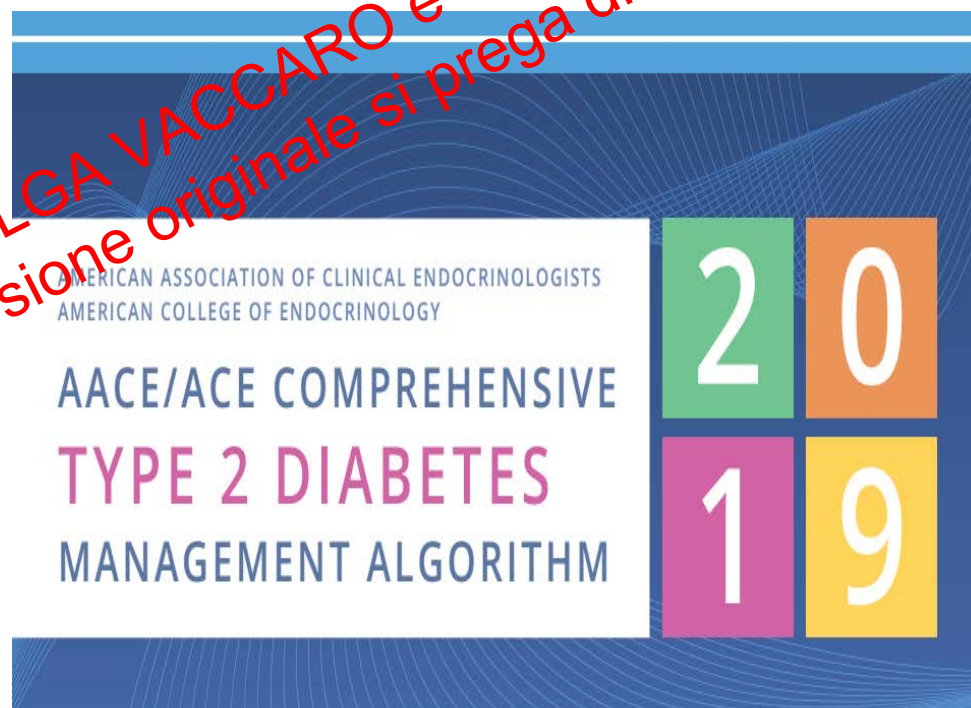
	TOSCA.IT (N=3028)	MIND.IT (N=2465)
Età (anni)	62.1±6.5	61.0±5.9
Durata Diabete (anni)	8.5±5.7	7.9±8.6
IMC (Kg/m ²)	30.3±4.5	29.7 ±5.4
PA Sistolica (mmHg)	135±15	141±21*
PA Diastolica (mmHg)	80±9	84 ±10*
LDL-Colesterolo (mg/dl)	103±31	130±34*
Trigliceridi (mg/dl)	151 ± 75	164 ± 90
Uso di ipolipidizzanti %	62.1	27.3*
Uso di antiipertensivi %	82.5	66.4*
Uso di antiaggreganti %	47	23.0*



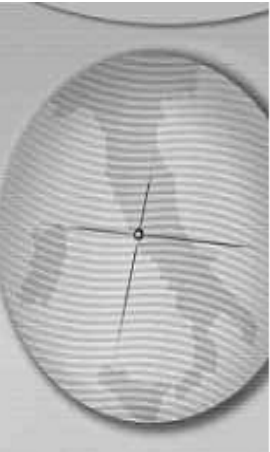
European Heart Journal (2016) 37, 2315–2381
doi:10.1093/eurheartj/ehw106

JOINT ESC GUIDELINES

2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice



Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



IJPH - YEAR 5, VOLUME 4, NUMBER 2, 2007

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

The Moli-Sani Project, a randomized, prospective cohort study in the Molise region in Italy; design, rationale and objectives

Licia Iacoviello MD, PhD, Americo Bonanni BcSc, Simona Costanzo MSc, Amalia De Curtis BSc, Augusto Di Castelnuovo MSc, Marco Olivieri BSc, Francesco Zito MD, Maria Benedetta Donati MD, PhD, and Giovanni de Gaetano MD, PhD, on Behalf of the Moli-sani Project investigators

Arruolamento 2008-2010, campionamento casuale dalle liste elettorali

Caratteristiche generali dei partecipanti allo studio TOSCA ed allo studio Moli-Sani

	Diabete		No Diabete
	TOSCA.IT	Moli-Sani	Moli-Sani
N	3028	742	6753
Uomini (%)	58.6	60.2	60.4
Eta (anni)	62.6±7.4	63.6±6.4	60.2±6.9*
IMC (Kg/m ²)	30.3±4.5	31.0±5.4	27.9±4.5*
Durata del diabete (anni)	8.5±5.7	8.9±7.0	-
Precedenti eventi CV (%)	12.5	13.2	4.0*

Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2018

Dislipidemia

- Il colesterolo LDL è l'obiettivo primario della terapia
- Nei soggetti in prevenzione cardiovascolare primaria l'obiettivo terapeutico per il colesterolo LDL è <100mg/dl
- Nei soggetti in prevenzione cardiovascolare secondaria l'obiettivo terapeutico per il colesterolo LDL è <70 mg/dl

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

profilo lipidico ed utilizzo di farmaci ipolipidemizzanti nei pazienti senza precedenti eventi cardiovascolari (prevenzione primaria)

	Diabetes		No Diabetes
	TOSCA.IT	Moli-Sani	Moli-Sani
N	2747	642	6469
Colesterolo HDL (mg/dL)	46.8±12.6	51.1±13.2*	59.2±14.9*
Colesterolo LDL (mg/dL)	104.6±31.5	115.8±35.1*	133.3±33.4*
Trigliceridi (mg/dL)	151.6±82.3	160.4±88.9*	120.1±65.0*
Colesterolo non-HDL (mg/dL)	134.1±36.6	147.1±38.4*	157.1±36.7*
In terapia ipolipemiz(%)	54.5	23.6*	6.7*

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Profilo lipidico ed uso di farmaci ipolipidemizzanti nei pazienti con precedente evento CV (prevenzione secondaria)

	Diabete		No Diabete
	TOSCA.IT	Moli-Sani	Moli-Ssani
N	258	258	273
Colesterolo HDL (mg/dL)	42.9±10.0	49.2±11.7 *	53 ±13*
Colesterolo LDL (mg/dL)	90±32	99±28 *	109 ±34*
Trigliceridi (mg/dL)	102 ±84	152 ±84 *	129 ±62 *
Colesterolo Non-HDL (mg/dL)	122±37	130 ±32*	135 ± 38 *
In terapia ipolipid (%)	84.5	66.0 *	55.1 *

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2018

Pressione arteriosa

- L'obiettivo pressorio è $<140/90$ mmHg
- Un obiettivo $<130/80$ è raccomandato nei pazienti con micro o macroalbuminuria

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Pressione arteriosa e uso di farmaci antiipertensivi nei pazienti senza precedenti eventi cardiovascolari (prevenzione primaria)

	Diabetes		No Diabetes
	TOSCA.IT	Moli-Sani	Moli-Sani
N	2747	642	6469
PA Sistolica (mmHg)	134.0±14.6	151.0±19.7*	142.8±19.6*
PA Diastolica (mmHg)	79.6±8.3	82.7±8.8*	82.8±9.3*
In terapia antiipertensiva (%)	67.1	60.2*	30.8*

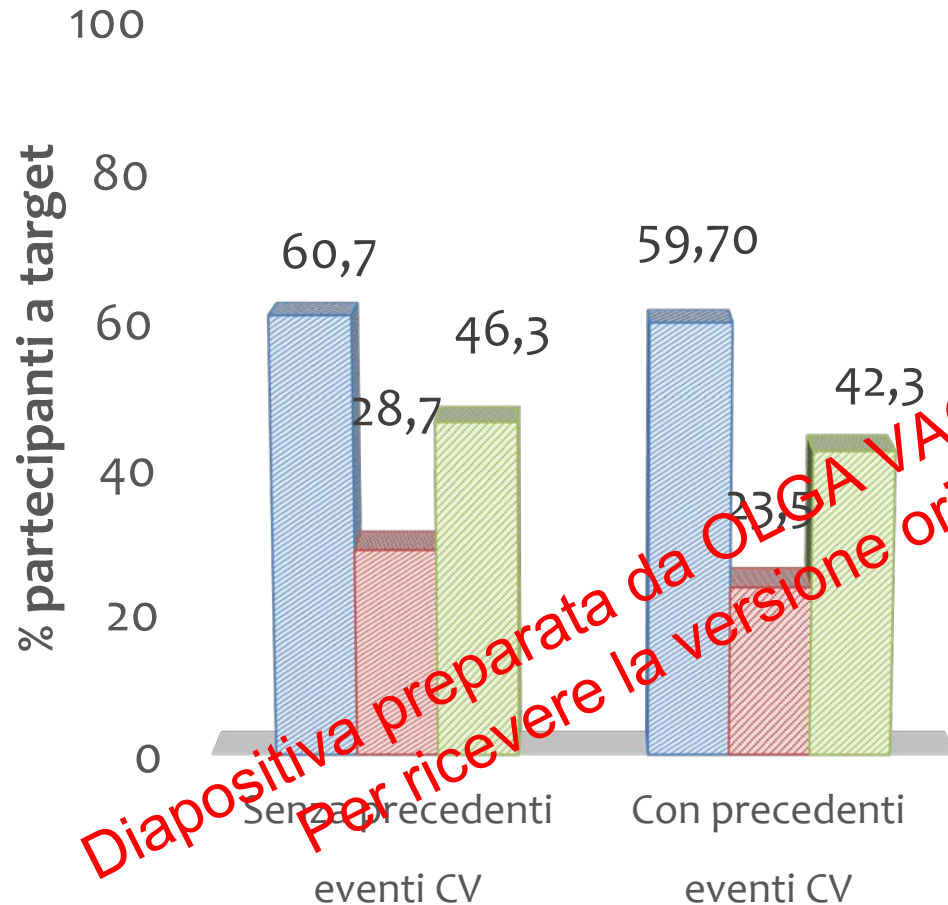
Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Pressione arteriosa e uso di farmaci antiipertensivi nei pazienti con precedenti eventi cardiovascolari (prevenzione secondaria)

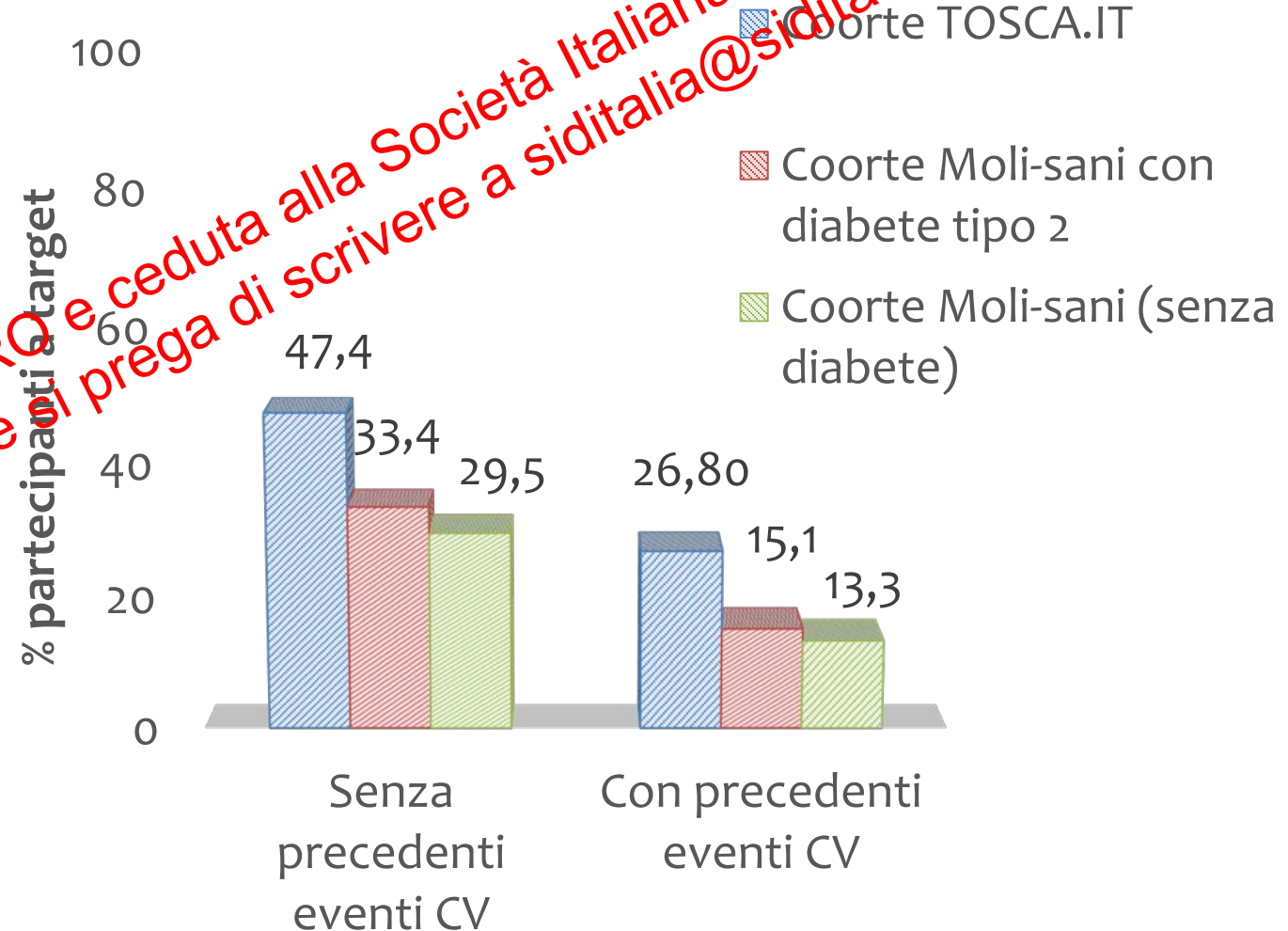
	Diabete		No Diabete
	TOSCA.IT	Moli-Sani	Moli-Sani
N	258	98	273
PA Sistolica (mmHg)	134.0±14.9	152.4±18.8*	144.8±19.7*
PA Diastolica (mmHg)	79.0±8.8	80.1±9.6*	80.8±9.2*
In terapia antiipertensiva (%)	89.9	79.6*	63.4*

Proporzione di partecipanti che raggiungono il target raccomandato per pressione arteriosa e colesterolo LDL

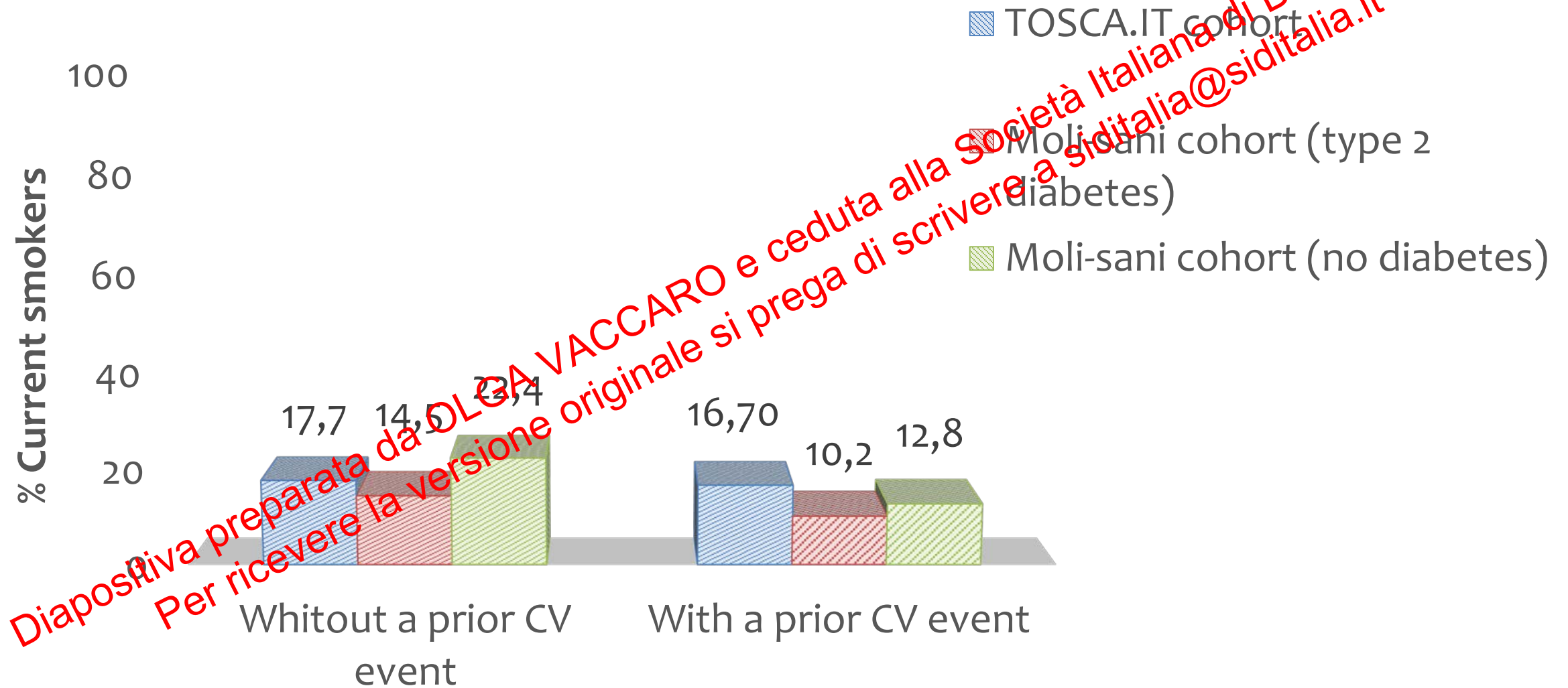
Pressione arteriosa



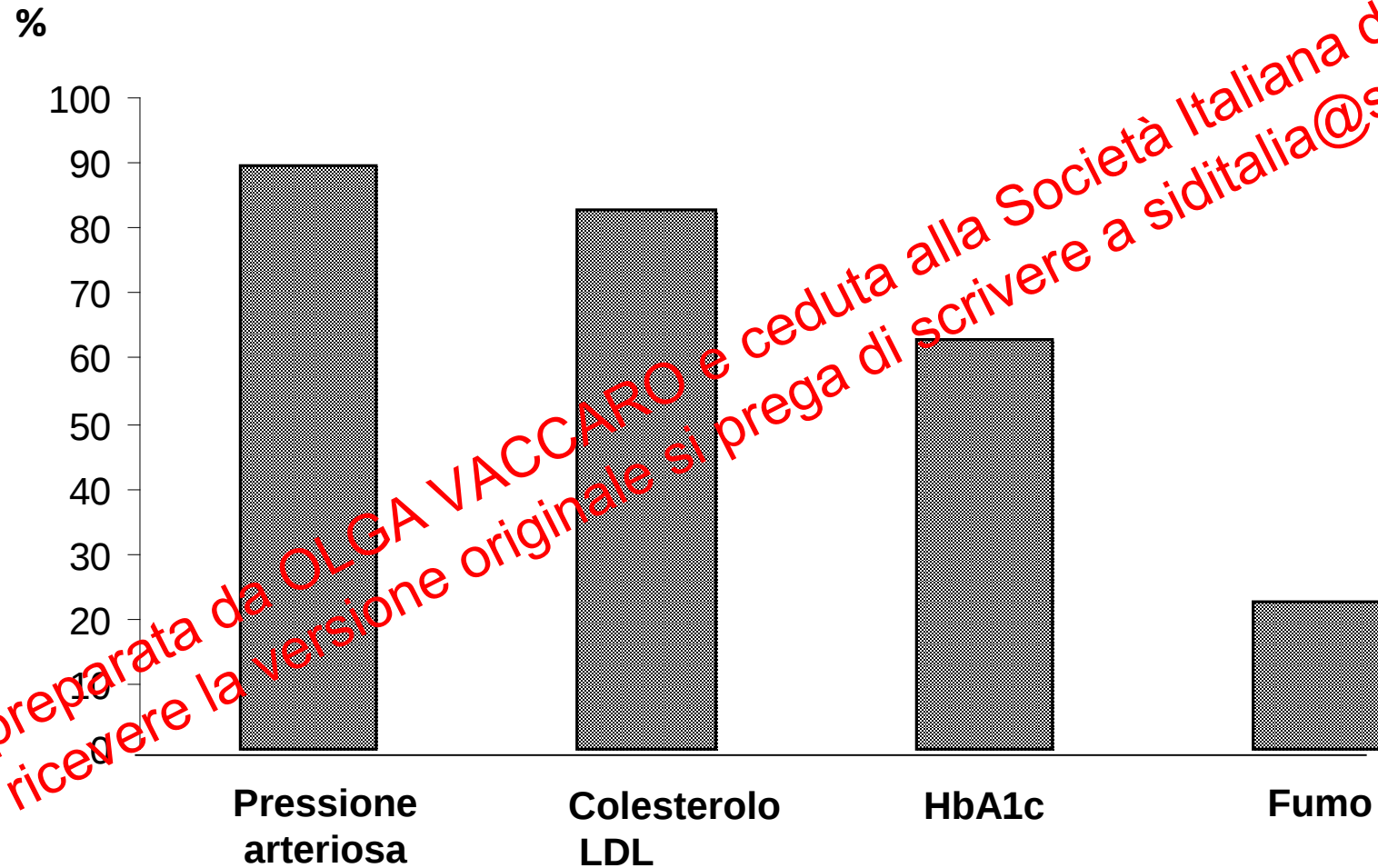
Colesterolo LDL



Proporzione di fumatori nei partecipanti senza precedenti eventi CV o con precedenti eventi CV

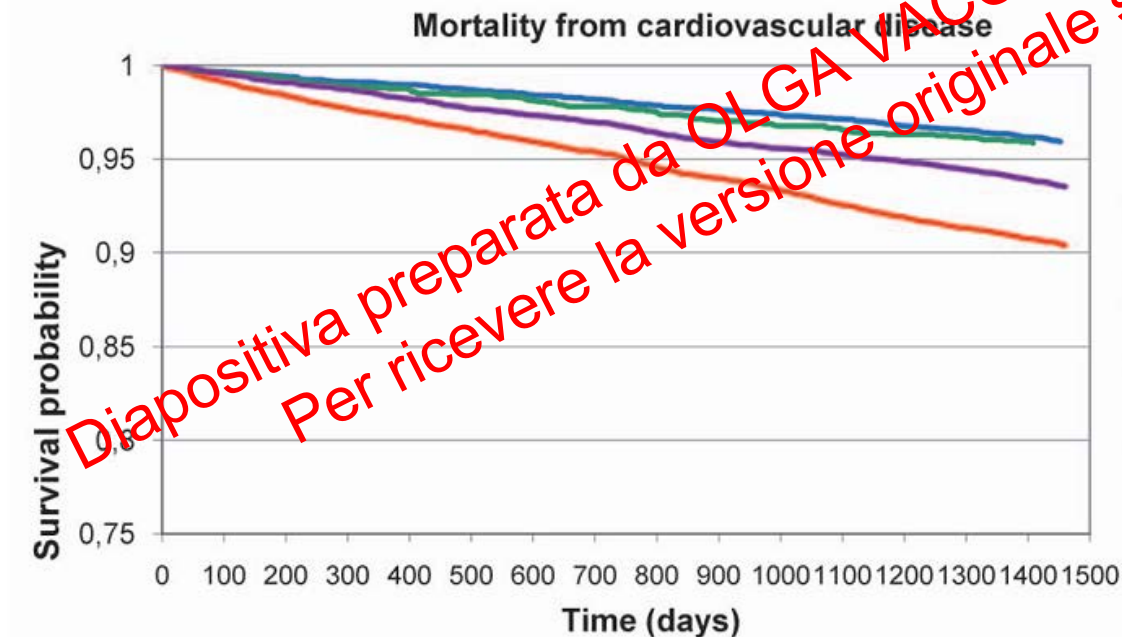
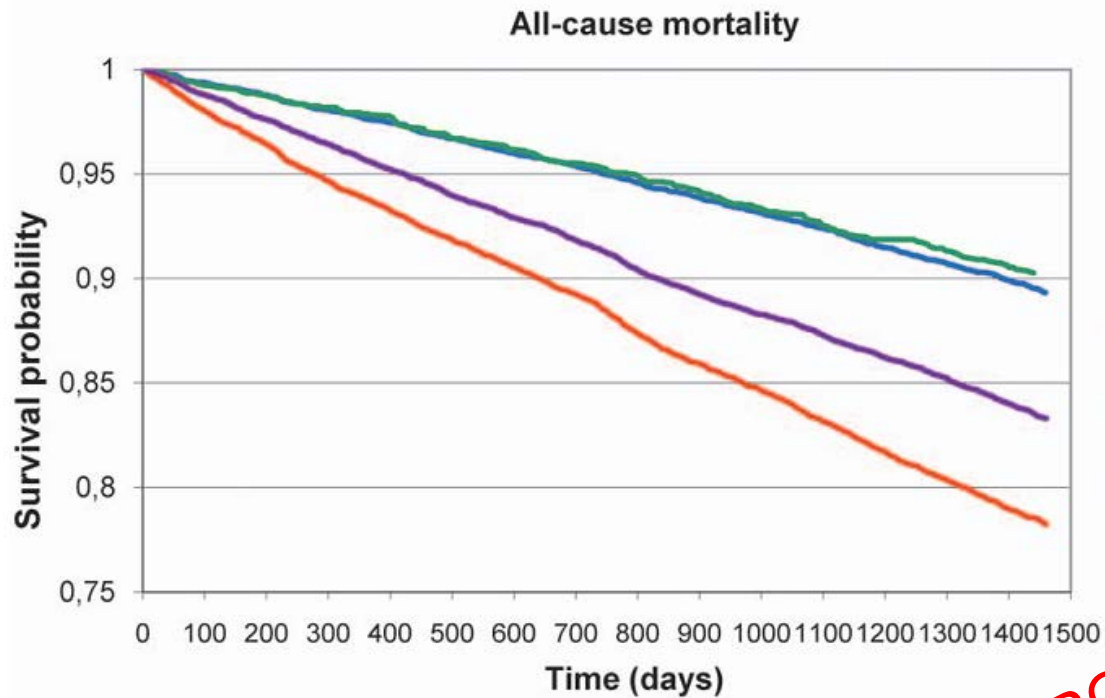


Proporzione (%) di pazienti che **non** raggiungono gli obiettivi terapeutici indicati dalle linee guida per i maggiori fattori di rischio cardiovascolare



In che misura le differenze nella qualità della cura impattano sugli esiti?

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



**Mortalità totale e cardiovascolare
in pazienti con diabete seguiti in
differenti contesti**

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Conclusioni

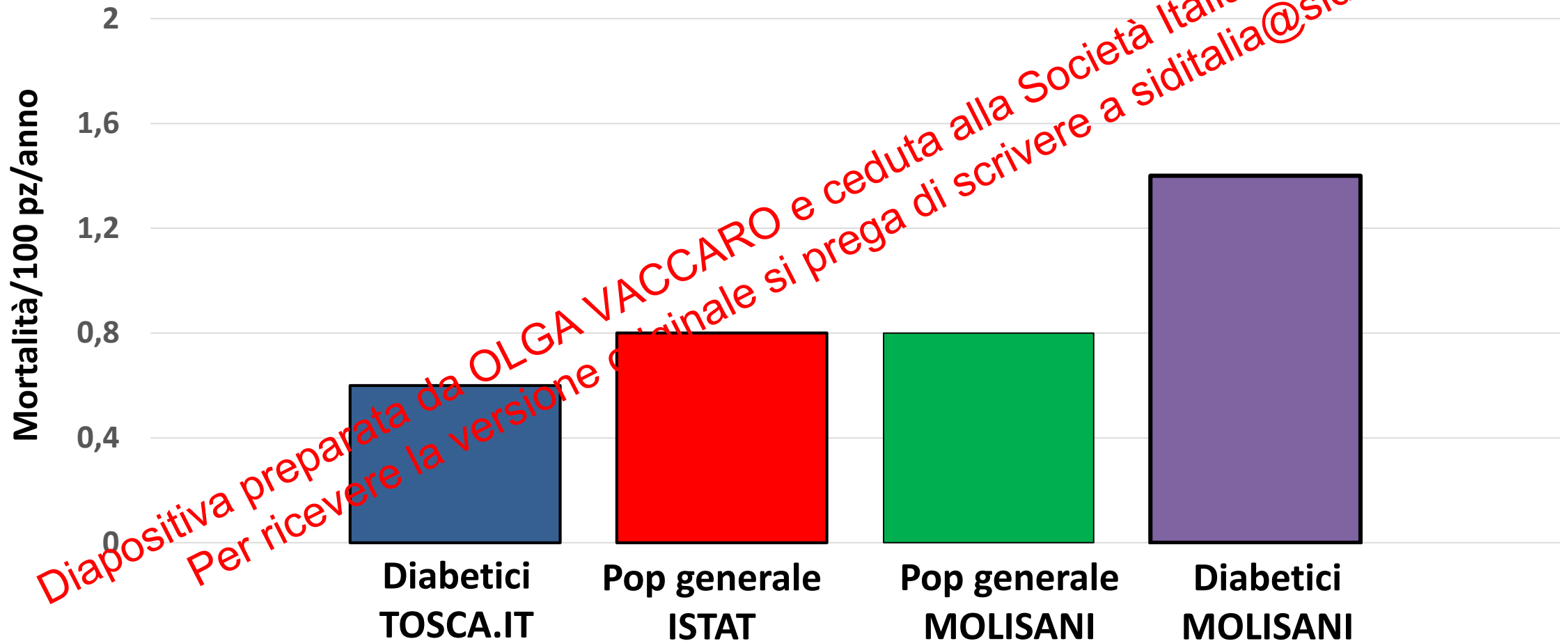
- In Italia la qualità della cura relativa alla gestione del rischio cardiovascolare nel diabete è significativamente migliorata
- Questo miglioramento non si osserva in egual modo in tutti i contesti assistenziali
- I pazienti seguiti presso i centri specialistici hanno maggiori probabilità di essere seguiti secondo le indicazioni delle linee guida
- Tuttavia anche nei centri la qualità della cura può essere ulteriormente migliorata
- Maggiore attenzione va dedicata alle modifiche dello stile di vita

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a osiditalia@siditalia.it

Grazie per l'attenzione

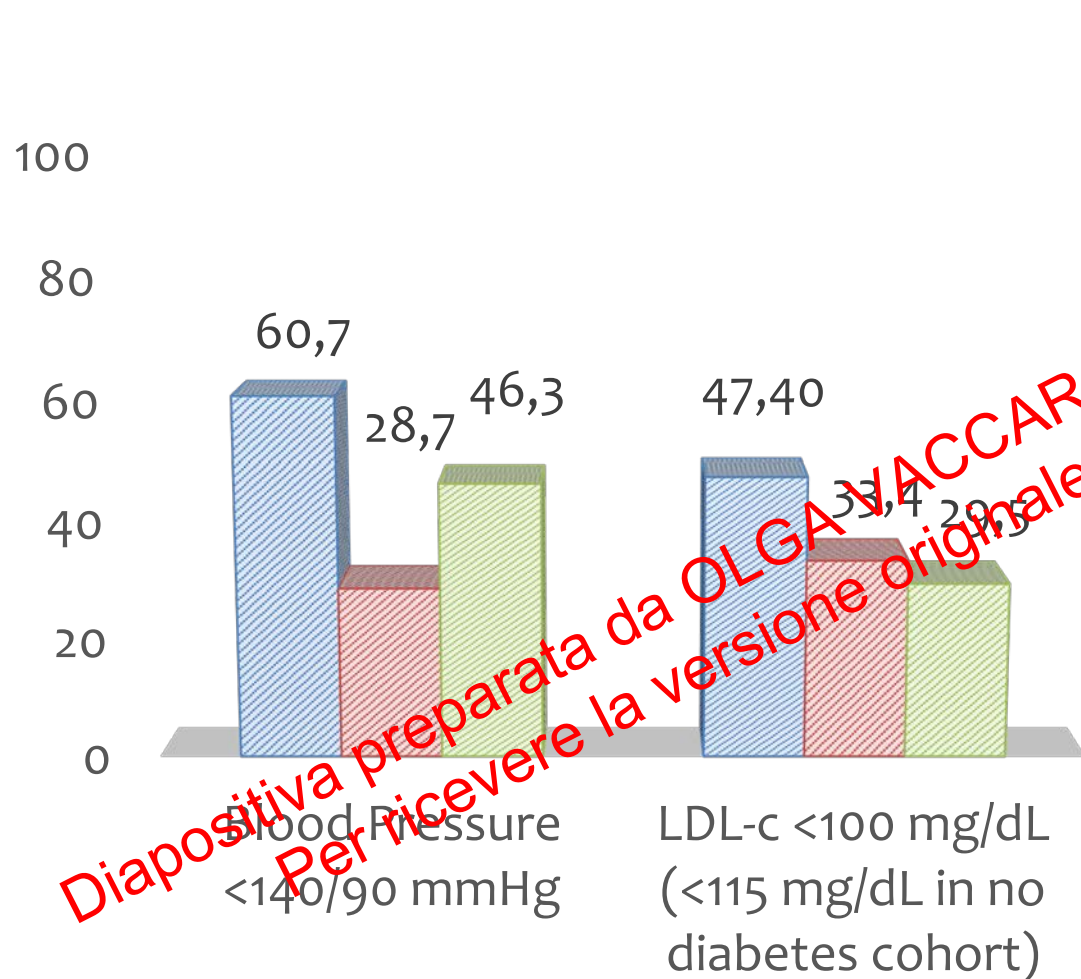
Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Mortalità per tutte le cause nello studio TOSCA.IT ed in altre popolazioni italiane

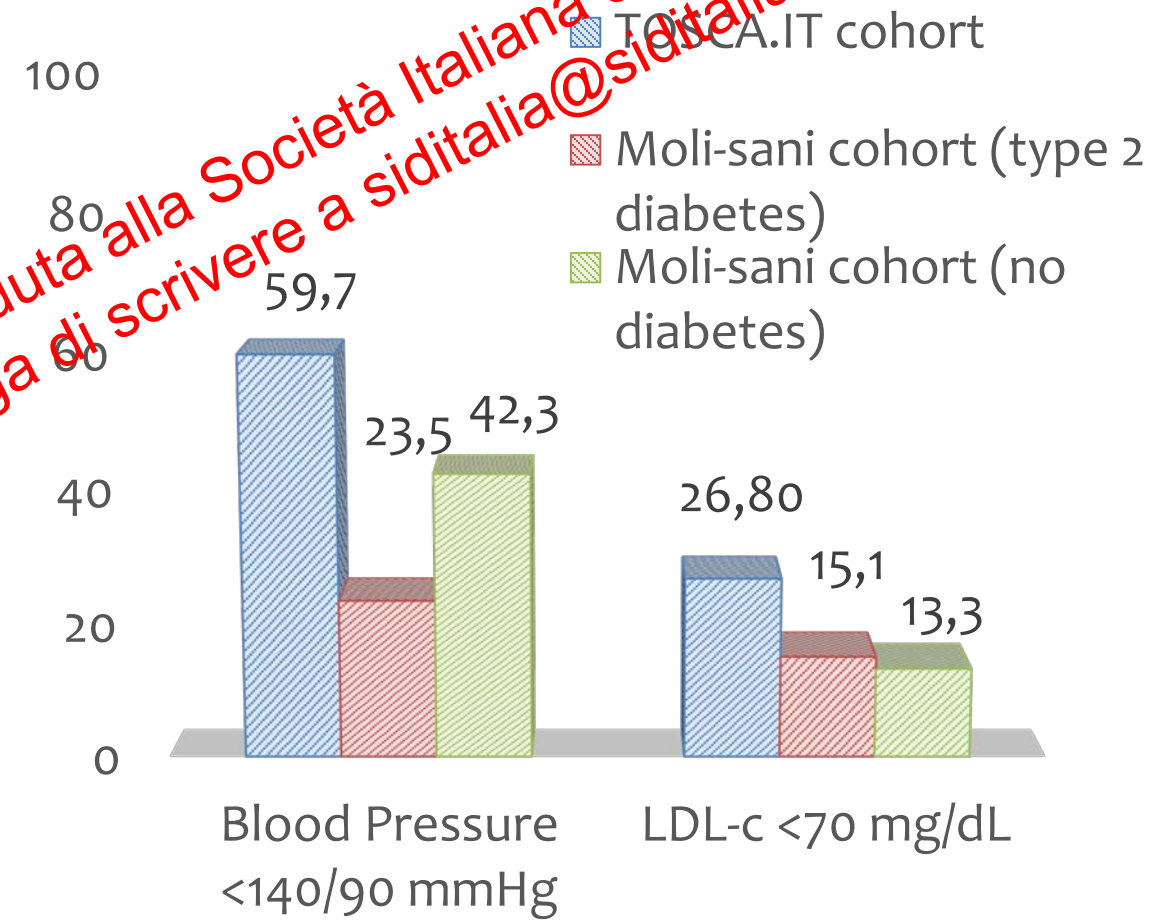


Proportion of participants achieving the recommended treatment targets for blood pressure and LDL-cholesterol

Cohort without a prior CV event

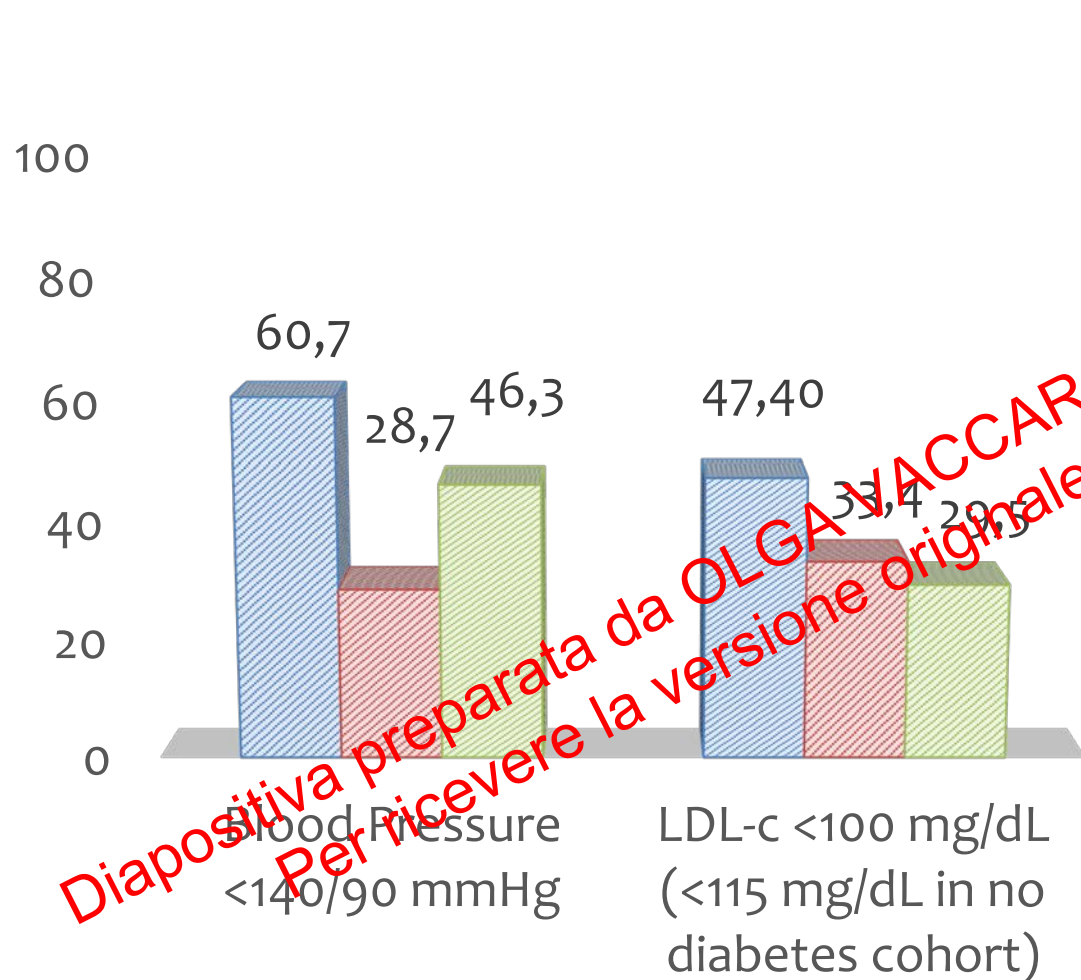


Cohort with a prior CV event

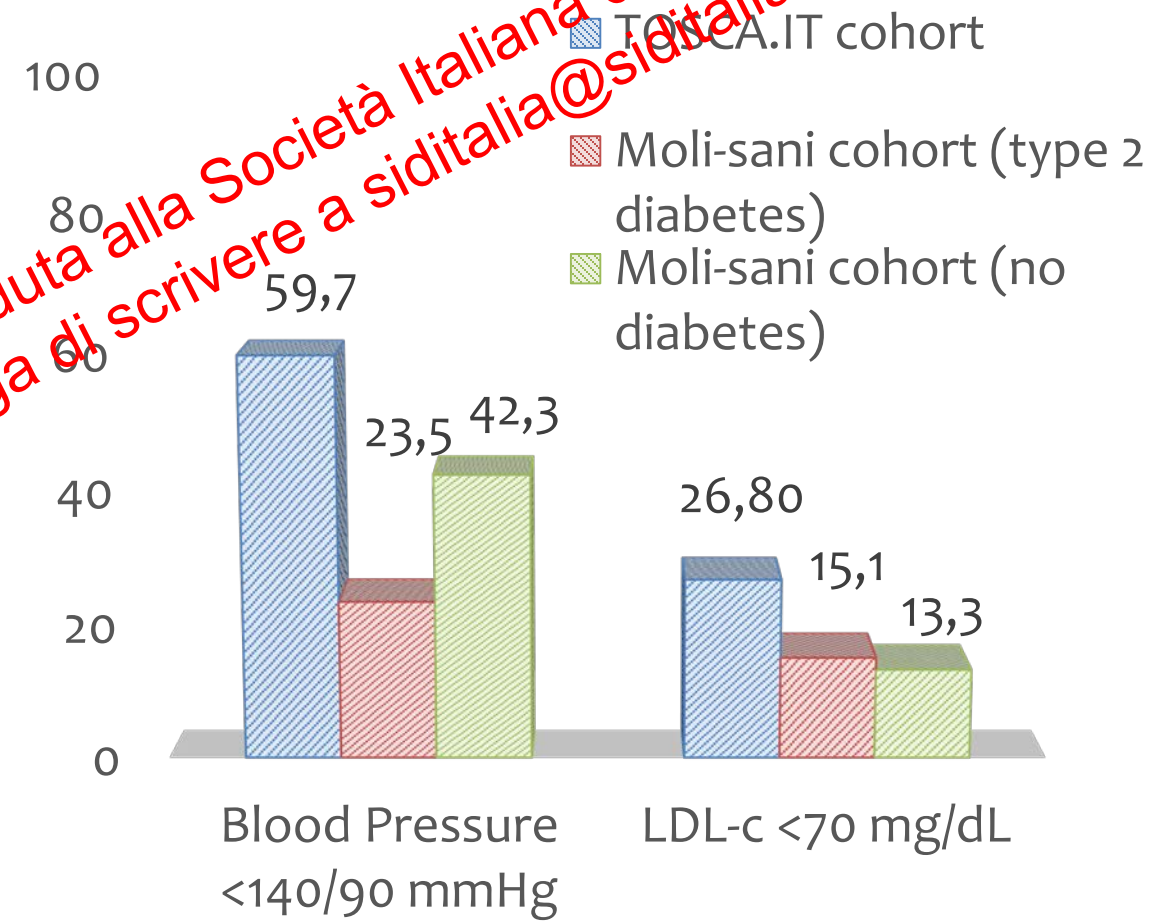


Proportion of participants achieving the recommended treatment targets for blood pressure and LDL-cholesterol

Cohort without a prior CV event

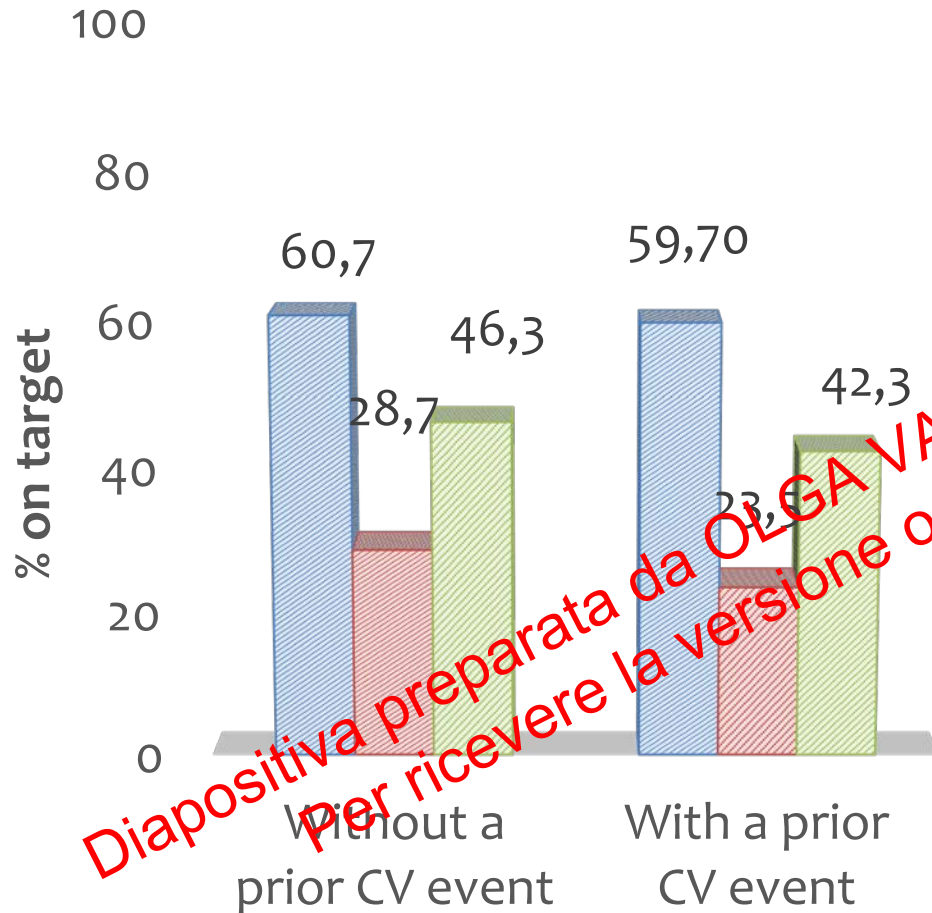


Cohort with a prior CV event

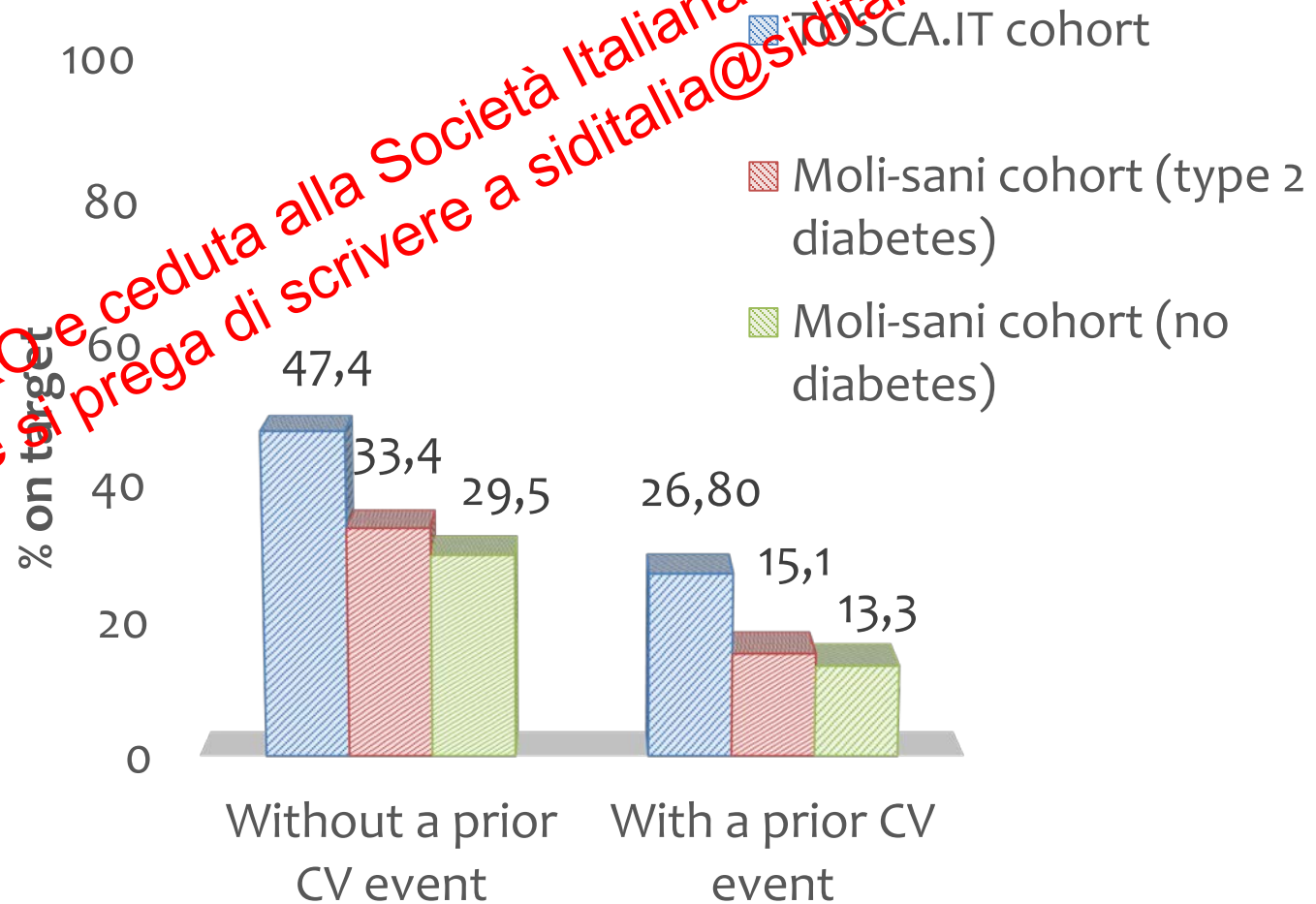


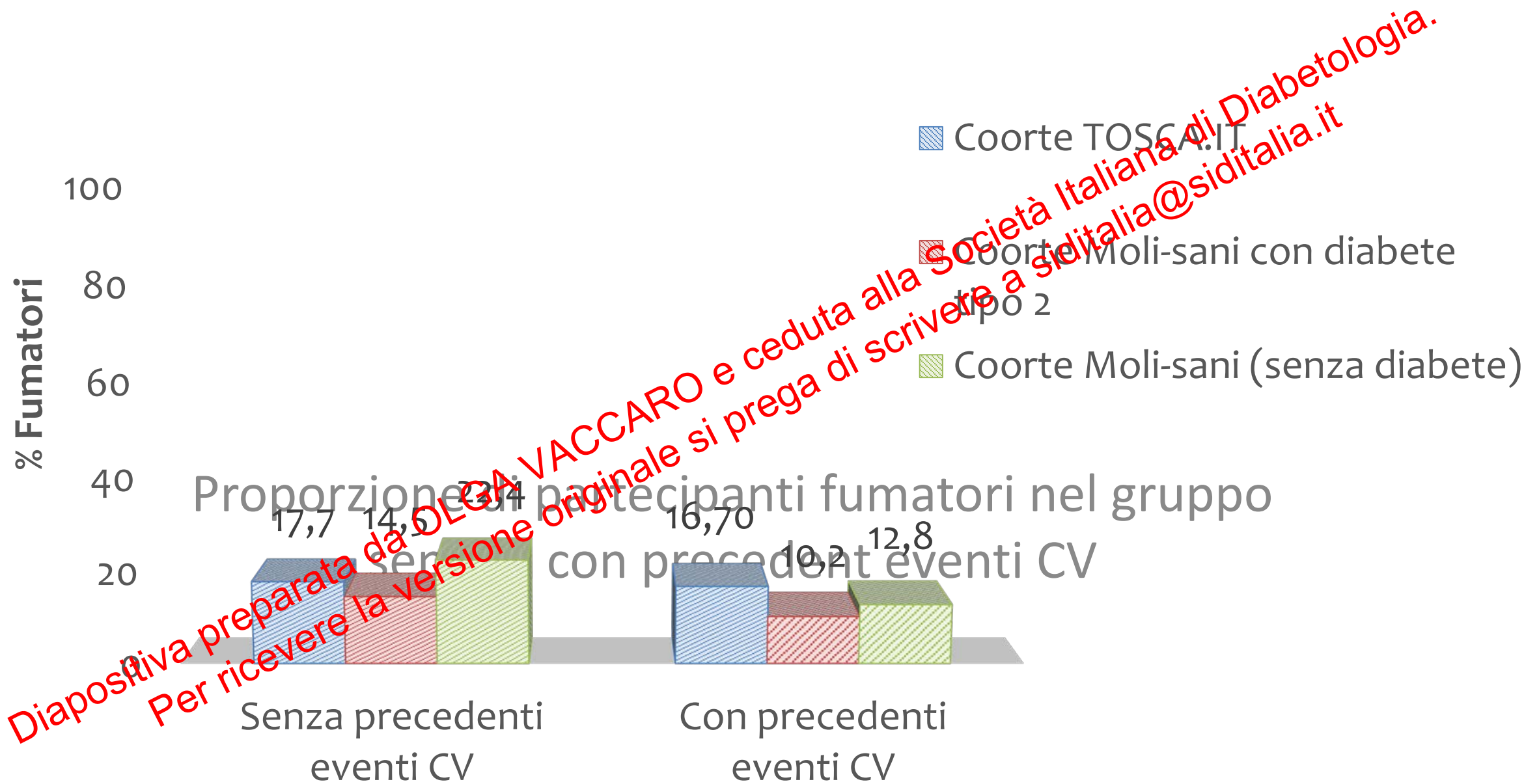
Proportion of participants achieving the recommended treatment targets for blood pressure and LDL-cholesterol

Blood Pressure <140/90 mmHg

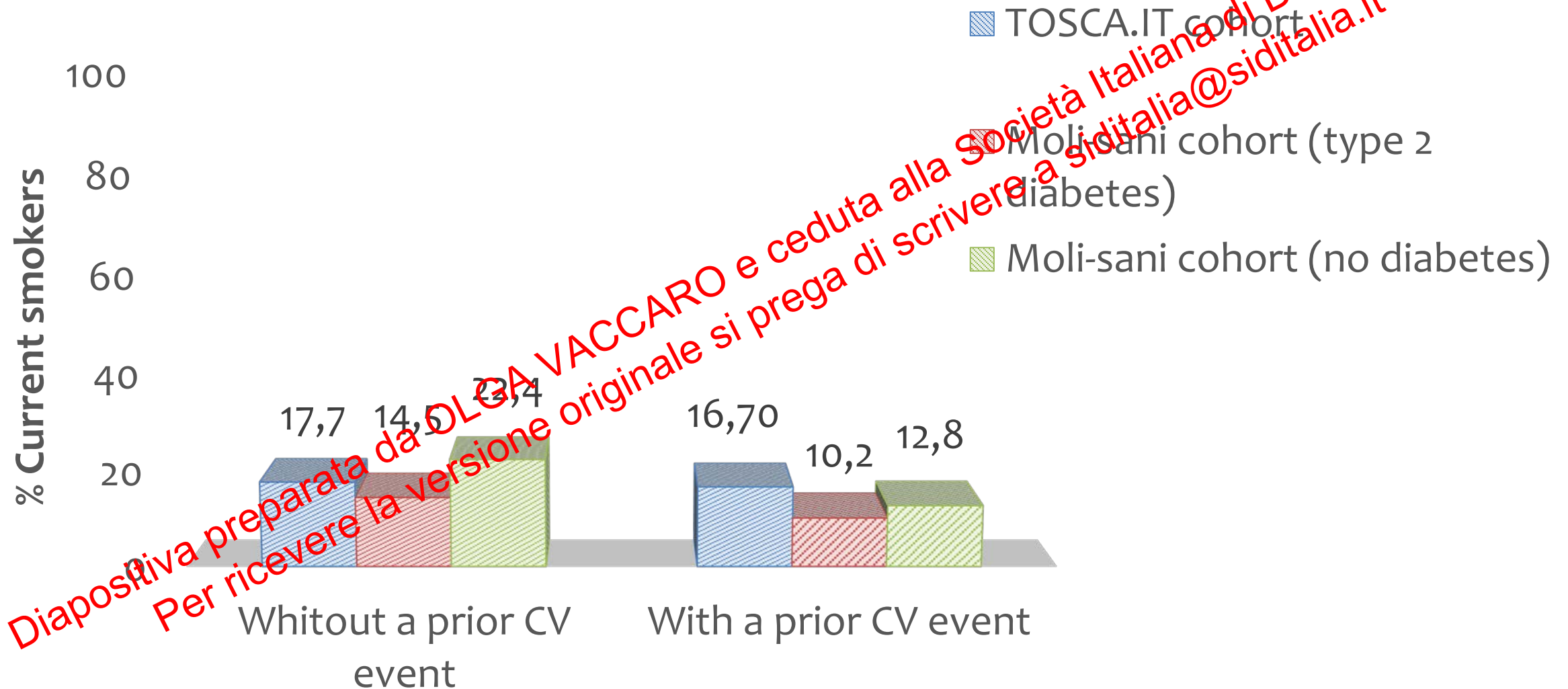


LDL-c <70 mg/dL





Proporzione ion of current smokers for the participants without and with a prior CV event



Cardiovascular risk factors profile and use of antihypertensive and lipid lowering medications for the participants with a prior CV event

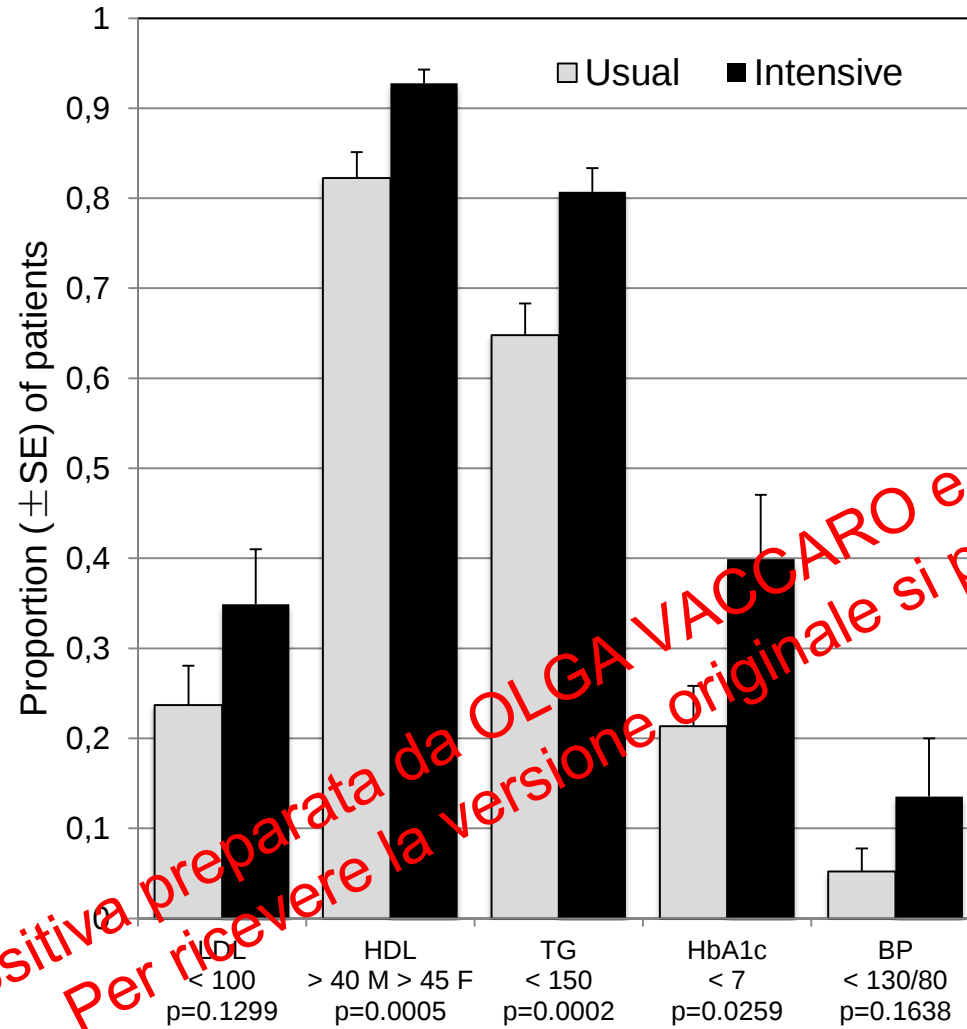
	Diabetes		No Diabetes	P [§] vs Diabetes	P [§] vs Diabetes
	TOSCA.IT	Moli-sani	Moli-sani	TOSCA.IT	Moli-sani
N	258	98	273		
HDL-cholesterol (mg/dL)	42.9±10.0	49.2±11.7*	53.2±13.7	<.0001	<.0001
LDL-cholesterol (mg/dL)	90.3±32.1	99.2±28.3	109.1±34.6	<.0001	.002
Triglycerides (mg/dL)	162.3±83.7	152.5±84.5*	129.5±62.1	<.0001	.001
Non-HDL cholesterol (mg/dL)	122.8±37.3	129.4±32.9	134.7±38.2	.001	.037
On lipid lowering medications (%)	84.5	66.0*	55.1	<.0001	.015

*Multivariate General Linear Model (GLM) adjusted for age, sex, BMI and diabetes duration

§ Multivariate General Linear Model (GLM) adjusted for age, sex and BMI

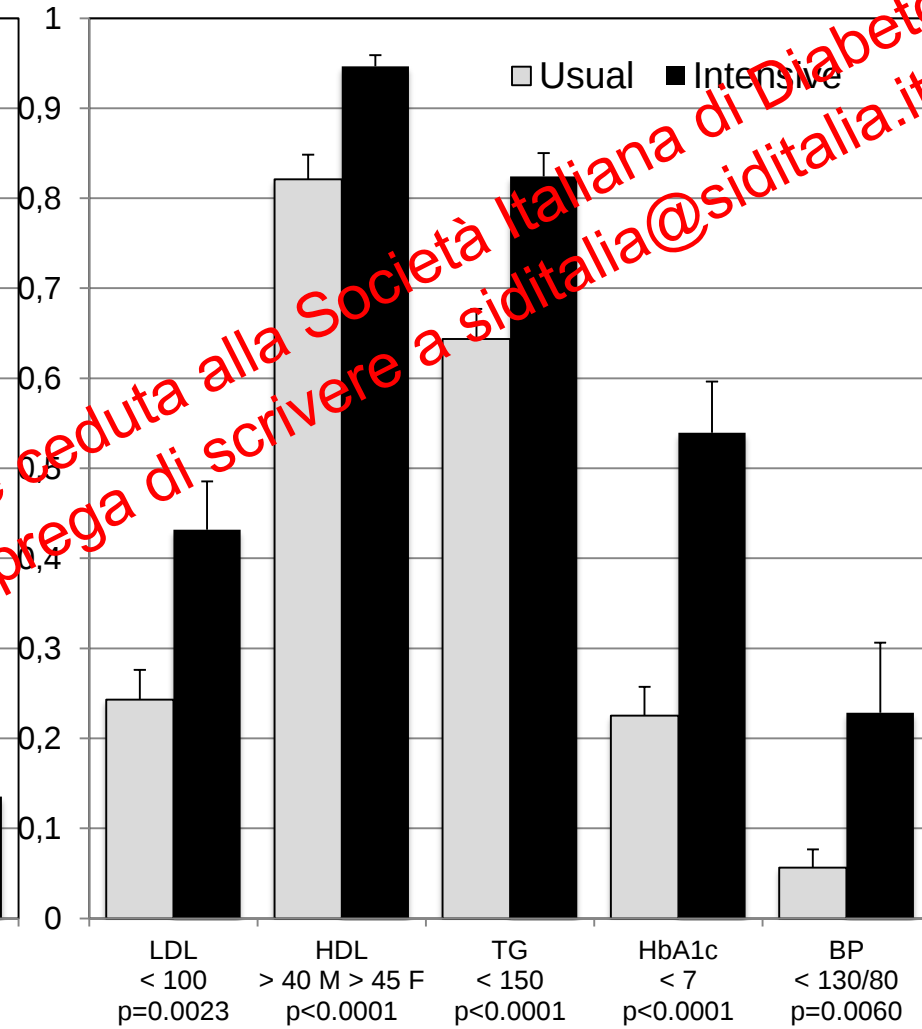
ITT Analysis Set

Usual Care (n=771) Intensive Care (n=521)



As Treated Analysis Set

Usual Care (n=771) Intensive Care (n=411)



Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Profilo di rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici dello studio TOSCA.IT e dello studio MOLISANI

	TOSCA.IT (N=2567)	MOLISANI (N=1110)
Uomini %	59.8	60.72
Age (years)	62.1±6.5	65.0 ±9.9
Durata Diabete (anni)	8.5±5.7	10.6 ±8.6
IMC (Kg/m²)	30.3±4.5	30.9 ±5.4
PA Sistolica (mm Hg)	135±15	153 ±21*
PA Diastolica (mm Hg)	80±9	82 ±10*
LDL-Colesterolo (mg/dl)	103±31	113 ±34*
Trigliceridi (mg/dl)	151 ± 75	156 ± 90
Uso di ipolipidemizzanti %	62.1	27.3*
Uso di antiipertensivi %	92.5	62.4*

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2018

Dislipidemia

- Il colesterolo LDL è l'obiettivo primario della terapia
- Nei soggetti in prevenzione cardiovascolare primaria l'obiettivo terapeutico raccomandato per il colesterolo LDL è <100mg/dl
- Nei soggetti in prevenzione cardiovascolare secondaria l'obiettivo terapeutico raccomandato per il colesterolo LDL è <70mg/dl

Caratteristiche generali dei partecipanti

	Diabete	
	TOSCA.IT	Moli-sani
N	3028	1047
Uomini (%)	58.6	60.2
Eta (anni)	62.6±7.4	63.6±6.4
IMC (Kg/m ²)	30.3±4.5	31.0±5.4*
Con obesità addominale N(%)	70.8	56.4
Durata del diabete (anni)	8.5±5.7	8.9±7.0
Precedenti eventi CV (%)	12.5	13.2

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Caratteristiche generali dei partecipanti

	TOSCA.IT	Moli-sani Diabetici	Moli-sani Non-diabetici	
N	3028	742	6753	
Uomini (%)	1778 (58.6)	295 (60.2)*	4076 (60.4)	<.0001
Eta (anni)	62.6±7.4	63.6±6.4*	27.9±4.5	<.0001
IMC (Kg/m²)	30.3±4.5	31.0±5.4*	1861 (44.3)	<.0001
Obesità addominale (%)	2143 (70.8)	252 (56.4)	----	
Durata del diabete (anni)	8.5±5.7	8.9±7.0*		
Precedenti eventi CV (%)	258 (12,5)	98 (13.2)*	273 (4.0)	<.0001

Deposito preparato da OLGA VACCARO e ceduto alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Profilo di rischio cardiovascolare nello studio TOSCA (2008-11) e nello studio MIND.IT (2004)

	TOSCA.IT (N=2567)	Studio MIND.IT (N=2465)
Età (anni)	62.1 ± 6.5	61.0 ± 5.9
Durata Diabete (anni)	8.5 ± 5.7	7.9 ± 6.6
IMC (Kg/m ²)	30.3 ± 4.5	29.7 ± 5.4
PA Sistolica (mm Hg)	135 ± 15	141 ± 21*
PA Diastolica (mm Hg)	80 ± 9	84 ± 10*
LDL-Colesterolo (mg/dl)	103 ± 31	130 ± 34*
Trigliceridi (mg/dl)	151 ± 75	164 ± 90
Uso di ipolipemizzanti %	62.1	27.3*
Uso di antiipertensivi %	92.5	66.4*
Uso di antiaggreganti %	47.0	23.0 *

**Vaccaro O,
Atherosclerosis, 2008;**

**Vaccaro O,
Lancet DE, 2017**

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Pressione arteriosa e uso di farmaci antiipertensivi nei pazienti senza precedenti eventi cardiovascolari (prevenzione primaria)

	Diabetes		No Diabetes
	TOSCA.IT	Moli-Sani	Moli-Sani
N	2747	642	6469
PA sistolica (mmHg)	134.0±14.6	151.0±19.7*	142.8±19.6
PA diastolica (mmHg)	79.6±8.3	82.7±8.8*	82.8±9.3
In terapia antiipertensiva (%)	67.1	60.2*	30.8

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

profilo lipidico ed utilizzo di farmaci ipolipidemizzanti nei pazienti senza precedent eventi cardiovascolari (prevenzione primaria)

	Diabetes		No Diabetes	P [§] vs Diabetes TOSCA.IT	P [§] vs Diabetes Moli-sani
	TOSCA.IT	Moli-sani	Moli-sani		
N	2747	642	6469		
HDL-cholesterol (mg/dL)	46.8±12.6	51.1±13.2*	59.2±14.9	<.0001	<.0001
LDL-cholesterol (mg/dL)	104.6±31.5	115.8±35.1*	133.3±33.4	<.0001	<.0001
Triglycerides (mg/dL)	151.6±82.3	160.4±88.9*	120.1±65.0	<.0001	<.0001
Non-HDL cholesterol (mg/dL)	134.1±36.6	147.1±38.4*	157.1±36.7	<.0001	<.0001
On lipid lowering medications (%)	54.5	23.6*	6.7	<.0001	<.0001

*Multivariate General Linear Model (GLM) adjusted for age, sex, BMI and diabetes duration

§ Multivariate General Linear Model (GLM) adjusted for age, sex and BMI

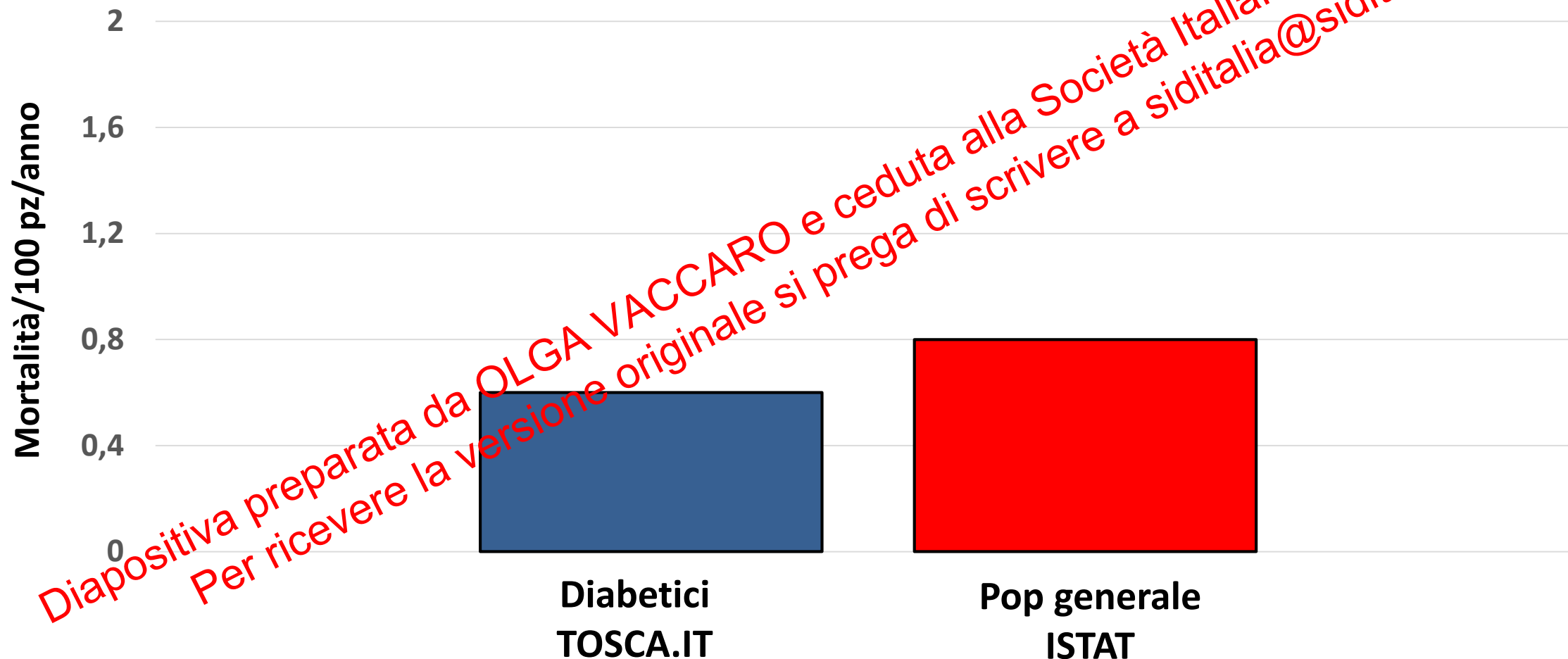
Cardiovascular risk factors profile and use of antihypertensive and lipid lowering medications for the participants with a prior CV event

	Diabetes		No Diabetes	P [§] vs Diabetes	P [§] vs Diabetes
	TOSCA.IT	Moli-sani	Moli-sani	TOSCA.IT	Moli-sani
N	258	98	273		
Systolic Blood Pressure (mmHg)	134.0±14.9	152.4±18.8*	144.8±19.7	<.0001	<.0001
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	79.0±8.8	80.1±9.6*	80.8±9.2	.012	.003
On antihypertensive medications (%)	89.9	79.6*	63.4	<.0001	<.0001

*Multivariate General Linear Model (GLM) adjusted for age, sex, BMI and diabetes duration

§ Multivariate General Linear Model (GLM) adjusted for age, sex and BMI

Mortalità per tutte le cause nello studio TOSCA.IT e nella popolazione generale italiana della stessa fascia di età



- **Valutare la gestione del rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete tipo 2 nelle pratica clinica corrente**
- **Valutare l'implementazione delle linee guida per la prevenzione cardiovascolare in pazienti con diabete tipo 2 in contesti assistenziali differenti**

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it