
4. FARMACI ANTIDIABETICI

Giuseppe Roberto, Claudia Bartolini, Paolo Francesconi, Rosa Gini - Osservatorio di epidemiologia, Agenzia regionale di sanità della Toscana

Francesco Barone Adesi, Corrado Magnani - Dipartimento di medicina traslazionale, Università del Piemonte orientale

Valentina Ientile, Gianluca Trifirò - Dipartimento di scienze biomediche, odontoiatriche e delle immagini morfologiche e funzionali, Università degli Studi di Messina

Marina Maggini, Roberto Da Cas, Stefania Spila Alegiani - Centro nazionale per la ricerca e la valutazione preclinica e clinica dei farmaci, Istituto superiore di sanità

Carmen Ferrajolo - Dipartimento di medicina sperimentale, Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli" e Centro regionale di farmacovigilanza, Regione Campania

Elisabetta Poluzzi - Unità di farmacologia, Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche, Università di Bologna

Fabio Baccetti - Unità operativa di diabetologia Massa-Carrara, ASL Toscana Nord-ovest

DOMANDA

Nei pazienti con diabete tipo 2 da quattro diverse regioni italiane, l'aggiunta di una gliptina alla monoterapia con metformina può ritardare la successiva intensificazione del trattamento se comparata all'aggiunta di una sulfonilurea?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) è una malattia metabolica cronica di cui è affetto il 5% circa della popolazione generale italiana [1]. Il DMT2 causa una condizione patologica d'iperglicemia che nel lungo periodo può causare l'insorgenza di gravi complicanze, talvolta fatali, di natura sia metabolica sia micro- e macrovascolare.

Il trattamento del DMT2 ha come obiettivo quello di mantenere i livelli glicemici al di sotto di determinati valori soglia. A tale scopo, quando la dieta e la modifica dello stile di vita da soli non sono più sufficienti, il trattamento farmacologico è fortemente raccomandato [2].

La metformina (MET) è generalmente considerata il farmaco di prima scelta per pazienti con DMT2. Tuttavia, a causa della natura progressiva della malattia, la MET, come qualsiasi altro farmaco antidiabetico non insulinico, tende a perdere la sua efficacia ipoglicemizzante nel corso del tempo, per cui una graduale intensificazione della terapia può rendersi necessaria. Questo fenomeno, definito fallimento terapeutico secondario, generalmente richiede il passaggio ad una duplice terapia con MET in associazione a un antidiabetico non insulinico di seconda linea e/o insulina al fine di riportare i livelli glicemici entro i valori di riferimento. Ciò nonostante, anche la duplice terapia può perdere la sua efficacia ipoglicemizzante nel corso del tempo, rendendo quindi

necessaria una successiva intensificazione del trattamento farmacologico. Pertanto, la durata dell'efficacia ipoglicemizzante, dall'inglese *durability*, può rappresentare un parametro fondamentale al momento della scelta del farmaco da aggiungere alla MET [2].

Attualmente, le sulfaniluree e gli inibitori dell'enzima *dypeptidyl-peptidase 4* (iDPP4) rappresentano gli ipoglicemizzanti non insulinici di seconda linea più comunemente utilizzati. Questi ultimi, comunemente chiamati "gliptine", in particolare, appartengono ad una delle classi farmacologiche più recentemente introdotte in terapia: gli incretino-mimetici. Sulla base dei risultati di alcuni studi preclinici che hanno suggerito un possibile effetto favorevole degli iDPP4 sulle cellule beta pancreatiche, era stata ipotizzata la possibilità che questi farmaci potessero essere in grado di rallentare il decorso della malattia stessa e fornire un vantaggio in termini di *durability* dell'effetto ipoglicemizzante rispetto alle alternative terapeutiche disponibili [3]. Ad oggi, però, le evidenze cliniche disponibili a tal riguardo sono ancora scarse e in conflitto tra loro [4, 5, 6].

Nel precedente rapporto sull'uso dei farmaci in Toscana [7], attraverso l'analisi dei dati amministrativi regionali toscani, era stata osservata l'assenza di una differenza in termini di tempo all'intensificazione del trattamento, utilizzato come proxy della *durability* dell'efficacia ipoglicemizzante, nei pazienti in monoterapia con metformina che avevano ricevuto l'aggiunta di una gliptina (iDPP4) rispetto a chi aveva ricevuto una sulfonilurea. Tuttavia, replicare lo studio in un campione della popolazione italiana maggiormente ampio e proveniente da aree geografiche diverse risultava essere di fondamentale importanza per rendere i risultati dallo studio più precisi e maggiormente generalizzabili rispetto all'intera popolazione italiana.

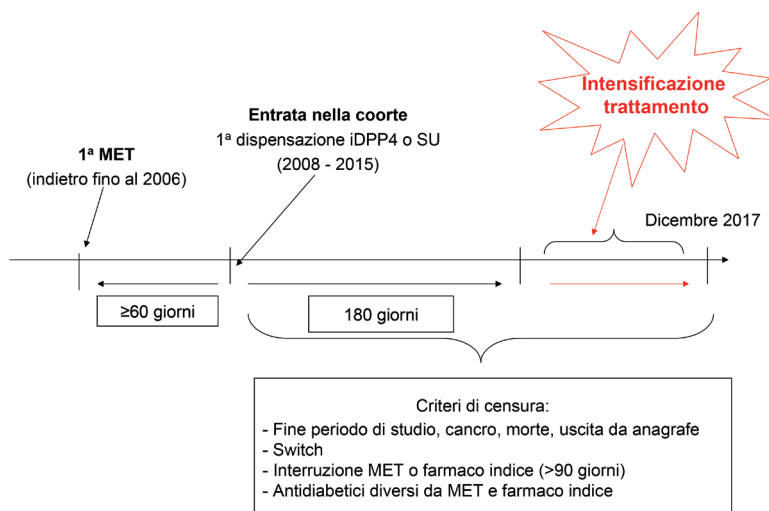
COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

È stato eseguito uno studio *multi-database*, retrospettivo di coorte per confrontare il tempo all'intensificazione del trattamento, proxy di *durability*, nei pazienti con DMT2 che iniziavano una duplice terapia con MET + iDPP4 rispetto a MET + SU [8].

Per questo studio sono state utilizzate le banche dati dei flussi di dati amministrativi delle Regioni Toscana, Piemonte, Umbria e dell'ASL di Caserta. In queste banche dati sono registrate tutte le prestazioni sanitarie rimborsate dal Servizio sanitario nazionale a favore dei soggetti assistibili.

Sono stati selezionati tutti i pazienti che tra il 2008 e il 2015 hanno ricevuto un iDPP4 o una SU come primo farmaco antidiabetico aggiunto alla monoterapia con metformina già in corso (**Figura 1**). La prima dispensazione del farmaco indice, vale a dire iDPP4 o SU,

Figura 1
Disegno di studio



corrispondeva alla data di entrata nella coorte. A questa data i pazienti dovevano necessariamente avere: ≥ 18 anni d'età, ≥ 1 anno di osservazione precedente l'entrata nella coorte, almeno una dispensazione di MET registrata ≥ 60 giorni prima dell'aggiunta di iDPP4 o SU, essere persistenti a MET (nessuna interruzione ≥ 90 giorni tra la fine della durata di una dispensazione e la successiva) e non avere dispensazioni di farmaci antidiabetici diversi da MET durante almeno un anno precedente l'entrata nella coorte.

Sono stati così identificati un totale di 14.934 pazienti, di cui 6.261 in trattamento con MET+iDPP4 e 8.673 in trattamento con MET+SU. Circa il 44% della coorte non appaiata proveniva dalla Toscana, il 33% circa dal Piemonte (**Tabella 1**).

Tabella 1
Distribuzione della coorte di studio per esposizione a iDPP4 o SU e area geografica di appartenenza

	MET+iDPP4 (6261)	MET+SU (8673)	Total (14934)
	N (%)	N (%)	N (%)
TOSCANA	2434 (38,9)	4159 (47,9)	6593 (44,1)
PIEMONTE	1993 (31,8)	2895 (33,4)	4888 (32,7)
UMBRIA	1007 (16,1)	696 (8,0)	1703 (11,4)
CASERTA	827 (13,2)	923 (10,6)	1750 (11,7)

MET= metformina; iDPP4= inibitori dell'enzima dipeptidyl-peptidase 4; SU=sulfaniluree

Tabella 2

Caratteristiche di base dei pazienti nei due gruppi di trattamento prima e dopo appaiamento per sesso, età, anno di entrata nella coorte e area geografica

	Pre-appaiamento		Post-appaiamento	
	MET+DPP4i (6261)	MET+SU (8673)	MET+DPP4i (5300)	MET+SU (5300)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Donne	2609 (41,7)	4110 (47,4)	2268 (42,8)	2268 (42,8)
Classi d'età				
18-44	275 (4,4)	297 (3,4)	204 (3,8)	204 (3,8)
45-54	1080 (17,2)	1013 (11,7)	775 (14,62)	775 (14,6)
55-64	2103 (33,6)	2259 (26,1)	1712 (32,3)	1712 (32,3)
65-74	1930 (30,8)	2921 (33,7)	1773 (33,4)	1773 (33,4)
75-84	774 (12,4)	1831 (21,1)	748 (14,1)	748 (14,1)
85+	99 (1,6)	352 (4,1)	88 (1,7)	88 (1,7)
Anno di entrata nella coorte				
2008	82 (1,3)	755 (8,7)	81 (1,5)	81 (1,5)
2009	187 (3,0)	767 (8,8)	186 (3,5)	186 (3,5)
2010	338 (5,4)	802 (9,3)	338 (6,4)	338 (6,4)
2011	706 (11,3)	738 (8,5)	559 (10,6)	559 (10,6)
2012	933 (14,9)	804 (9,3)	695 (13,1)	695 (13,1)
2013	1715 (27,4)	1883 (21,7)	1416 (26,7)	1416 (26,7)
2014	1282 (20,5)	1974 (22,8)	1222 (23,1)	1222 (23,1)
2015	1018 (16,3)	950 (10,9)	803 (15,1)	803 (15,1)
Durata monoterapia con MET*				
0	283 (4,5)	410 (4,7)	188 (3,6)	252 (4,8)
1	1012 (16,2)	1309 (15,1)	768 (14,5)	815 (15,4)
2	902 (14,4)	1342 (15,5)	746 (14,1)	826 (15,9)
3	1388 (22,2)	1791 (20,7)	1218 (23,0)	1156 (21,8)
4+	2676 (42,7)	3821 (44,1)	2380 (44,9)	2251 (42,5)
Comorbidità*				
Infarto acuto del miocardio	33 (0,5)	79 (0,9)	32 (0,6)	48 (0,9)
Cardiopatía ischemica acuta	37 (0,6)	50 (0,6)	33 (0,6)	22 (0,4)
Angina pectoris	23 (0,4)	41 (0,5)	21 (0,4)	25 (0,5)
Intervento sui vasi cardiaci	72 (1,15)	111 (1,28)	65 (1,2)	64 (1,2)
Malattia cerebrovascolare	27 (0,4)	64 (0,7)	24 (0,5)	34 (0,6)
Retinopatia	4 (0,1)	3 (0,0)	3 (0,1)	1 (0,0)
Complicanze neurologiche del diabete	7 (0,11)	11 (0,13)	7 (0,13)	8 (0,15)
Complicanze oftalmiche del diabete	5 (0,1)	1 (0,0)	4 (0,1)	1 (0,0)
Complicanze renali del diabete	10 (0,2)	8 (0,1)	8 (0,2)	4 (0,1)
Insufficienza renale acuta	11 (0,2)	14 (0,2)	11 (0,2)	5 (0,1)
Malattie circolatorie periferiche del diabete	38 (0,6)	65 (0,8)	36 (0,7)	42 (0,8)
Ulcera degli arti inferiori, eccetto piaghe da decubito	0 (0,0)	8 (0,1)	5 (0,1)	6 (0,1)
Farmacoterapie concomitanti#				
Antidepressivi	815 (13,0)	1468 (16,9)	706 (13,3)	842 (15,9)
Corticosteroidi sistemici	699 (11,2)	1249 (14,4)	607 (11,5)	740 (14,0)
Ipolipemizzanti	3897 (62,3)	4658 (53,7)	3355 (63,3)	2921 (55,1)
Anticoagulanti	656 (10,5)	1101 (12,7)	581 (11,0)	604 (11,4)
Antiaggreganti	2497 (39,9)	3626 (41,8)	2187 (41,3)	2100 (39,6)
Beta-bloccanti	2009 (32,1)	2781 (32,1)	1719 (32,4)	1708 (32,2)
Antipertensivi e/o diuretici	1379 (22,0)	2442 (28,2)	1207 (22,8)	1331 (25,1)
Calcio antagonisti diidropiridinici	1407 (22,5)	2116 (24,4)	1208 (22,8)	1244 (23,5)
Calcio antagonisti non-diidropiridinici	158 (2,5)	247 (2,9)	142 (2,7)	130 (2,5)
Antagonisti del recettore dell'angiotensina e ACE-inibitori	4,207 (67,2)	5859 (67,6)	3596 (67,9)	3521 (66,4)
Antipsicotici	139 (2,2)	304 (3,5)	110 (2,1)	193 (3,6)

MET= metformina; iDPP4= inibitori dell'enzima dipeptidyl-peptidase 4; SU=sulfaniluree

*Tempo tra l'entrata nella coorte e la prima dispensazione di metformina osservata in tutto il periodo di osservazione precedente e disponibile a fino al 2006.

*Almeno una diagnosi ospedaliera durante l'anno precedente l'entrata nella coorte

#Almeno 2 dispensazioni nell'anno precedente l'entrata nella coorte

Per ridurre possibili sbilanciamenti delle caratteristiche di base dei pazienti nei due gruppi di trattamento, è stato effettuato un appaiamento 1:1 dei pazienti esposti a MET+iDPP4 con quelli esposti con MET+SU per sesso, età, anno di entrata nella coorte e area geografica di appartenenza. La coorte di studio è stata così ristretta a 5.300 pazienti per ciascuno dei due gruppi di trattamento. All'interno della coorte appaiata (**Tabella 2**), le donne rappresentavano il 43% della popolazione in studio. Il 65% circa dei pazienti aveva tra i 55 e i 74 anni, mentre il 50% circa entrava nello studio tra il 2013 e il 2014. In generale, le caratteristiche di base sono risultate essere ben bilanciate tra i due gruppi. La distribuzione di alcune delle variabili misurate, tuttavia, è risultata essere lievemente diversa tra i due gruppi in trattamento. Questo era il caso dei pazienti in monoterapia con MET da 3 o più anni (MET+iDPP4=68% vs MET+SU=64%), gli utilizzatori di corticosteroidi sistemici (MET+iDPP4=11,5% vs MET+SU=14%) e gli utilizzatori di ipolipemizzanti (MET+iDPP4=63% vs MET+SU=55%).

L'analisi della coorte appaiata è stata eseguita con un approccio di tipo "per protocollo" [8], per cui ogni deviazione dall'iniziale regime di trattamento è stata considerata come motivo di uscita dallo studio (**Figura 1**). Pertanto, a partire dalla data di entrata nella coorte, i pazienti sono stati seguiti fino a: 1) interruzione ≥ 90 giorni di MET, iDPP4 o SU; 2) *switch* verso un altro trattamento ipoglicemizzante; 3) cancro; 4) morte; 5) uscita dalla banca dati; 6) fine periodo di studio (31/12/2016) o l'occorrenza di una intensificazione del trattamento. L'interruzione del trattamento è stata calcolata a partire dalla fine della durata dell'ultima dispensazione di ciascun farmaco. La durata di una dispensazione è stata calcolata utilizzando il numero di dosi definite giornaliere dispensate per ciascun farmaco¹.

L'intensificazione del trattamento (esito di studio) è stata definita come l'aggiunta di un terzo ipoglicemizzante non insulinico o la dispensazione di insulina². In particolare, per distinguere l'occorrenza di un fallimento terapeutico primario (inefficacia primaria del trattamento) da un fallimento terapeutico secondario, i pazienti che hanno ricevuto un'intensificazione del trattamento durante i primi 180 giorni dall'entrata nella coorte sono stati censurati dallo studio.

¹ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

² Per maggiori dettagli tecnici è possibile consultare il protocollo dell'intero progetto di studio di cui questa scheda rappresenta un estratto: <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=23640>

Tabella 3

Tempo di osservazione, tempo nello studio e frequenza delle ragioni di uscita dallo studio nei due gruppi di trattamento

	MET+iDPP4 (N=5300)	MET+SU (N=5300)
Tempo medio di osservazione disponibile (anni)	4,5	4,6
Tempo medio di permanza nello studio (anni)	1,9	1,2
Motivo di uscita dallo studio		
Interruzione del farmaco indice	2859 (53,9%)	3165 (59,7%)
Interruzione della MET	684 (12,9%)	891 (16,8%)
Intensificazione del trattamento (esito)	491 (9,3%)	272 (5,1%)
Intensificazione del trattamento nei primi 180 gg	419 (7,9%)	506 (9,5%)
Switch	371 (7,0%)	223 (4,2%)
Fine del periodo di osservazione	202 (3,8%)	67 (1,3%)
Cancro	172 (3,2%)	141 (2,7%)
Assaggiatori 3° farmaco non-insulinico	102 (1,9%)	35 (0,7%)

MET= metformina; iDPP4= inibitori dell'enzima dipeptidyl-peptidase 4; SU=sulfaniluree

Il tempo medio di osservazione disponibile per i pazienti selezionati nella coorte di studio era di circa 4 anni e mezzo. Tuttavia, il tempo medio di permanenza all'interno dello studio era rispettivamente di 1,9 anni per trattati con iDPP4 e di 1,2 anni per i pazienti con SU (**Tabella 3**), per un totale di 16 812 anni-persona. La censura per interruzione di MET o del farmaco indice avveniva più frequentemente nel gruppo MET+SU (76,5% dei pazienti) rispetto a MET+iDPP4 (66,8%). Sono state osservate un totale di 763 intensificazioni di trattamento, corrispondenti ad un tasso d'incidenza di 4,5 per 100 anni-persona nell'intera coorte di studio.

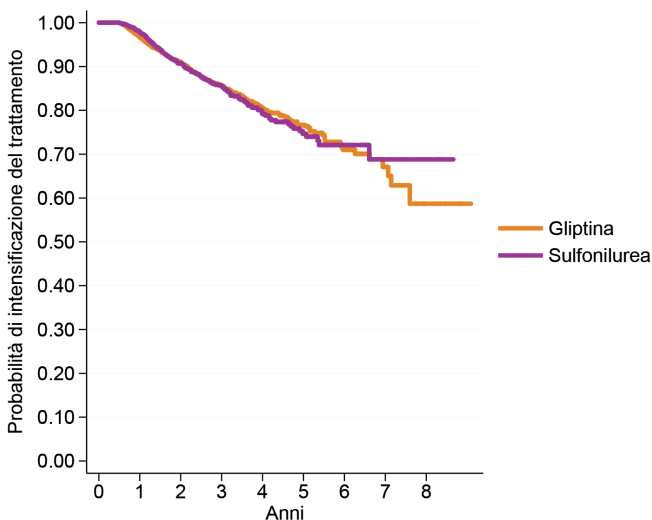
Attraverso il metodo di Kaplan-Meier, sono state tracciate le curve di sopravvivenza per ciascuno dei due gruppi di trattamento. Come si nota dalla **Figura 2**, l'analisi non ha evidenziato alcuna differenza tra iDPP4 e SU (*Log-rank test* $P=0,89$) in termini di tempo all'intensificazione del trattamento.

Attraverso un modello di Cox multivariato è stato calcolato lo *Hazard Ratio* (HR), con i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%), aggiustando le stime per le variabili di appaiamento, la durata della monoterapia con MET fino all'entrata nella coorte, le comorbidità correlate al diabete e farmaci concomitanti che potevano rappresentare dei fattori di confondimento dell'associazione tra esposizione ed esito. I risultati ottenuti (**Tabella 4**) hanno confermato quanto osservato attraverso la curva di Kaplan-Meier, mostrando come l'intensificazione di trattamento occorreva con la stessa velocità sia nei pazienti trattati con MET+iDPP4 rispetto a MET+SU (HR=1,02; 0,88-1,19).

Inoltre, l'analisi multivariata ha messo in evidenza due associazioni statisticamente significative riguardanti l'utilizzo di antidepressivi e antipertensivi/diuretici, e l'area geografica di provenienza. L'aumentato rischio di sviluppare diabete, o di peggiorare lo stato della malattia stessa, associato all'utilizzo di farmaci antidepressivi e antipertensivi/diuretici è ben noto in letteratura [9, 10]. Analogamente, le note differenze interregionali in termini di accesso alle cure dei pazienti diabetici [11], insieme ad una possibile inerzia terapeutica differenziale nelle diverse aree geografiche di appartenenza, appaiono verosimilmente spiegare il maggior rischio di intensificazione di trattamento nei pazienti trattati in Piemonte e Umbria rispetto ai trattati nell'ASL di Caserta.

Per esplorare la robustezza dei risultati ottenuti nell'analisi primaria riguardanti l'associazione tra tempo all'intensificazione del trattamento nei trattati con MET+iDPP4 rispetto a MET+SU, sono state effettuate diverse analisi di sensibilità. Dapprima è stato esplorato l'impatto della censura per interruzione della terapia. Questa avveniva più frequentemente nel gruppo MET+SU e particolarmente nei primi 180 giorni. Con questo scopo, sono state effettuate quattro analisi di sensibilità: 1) appaiamento dei pazienti sopravvissuti ai primi 180 di follow-up (HR=0.96; 0.83-1.12); 2) modifica della definizione d'interruzione del trattamento da >90 a >180 giorni (HR=1.16; 1.02-1.33), 3) eliminazione dell'interruzione del trattamento dai criteri di censura (HR=1.30; 1.15-1.46), 4) analisi *intention to treat* (nessuna censura per interruzione, *switch* o assaggio di un terzo farmaco non insulinico; HR=1.27; 1.13-1.43).

Figura 2
Curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier. Log-rank test: $p=0.89$



Un'ulteriore analisi di sensibilità è stata effettuata al fine di verificare l'impatto di una possibile misclassificazione della durata della monoterapia con metformina prima dell'entrata nello studio (*proxy* di durata della malattia diabetica). Pertanto, la coorte è stata ristretta ai soli pazienti con durata della monoterapia con metformina "certa", ovvero coloro che avevano almeno 1 anno di *look-back* a partire dalla prima dispensazione di metformina osservata (HR=1.18; 0.97-1.43). Come ultima analisi di sensibilità, i pazienti nei due gruppi sono stati appaiati per *Propensity Score* al fine di rendere i due gruppi omogenei rispetto a tutte le caratteristiche di base misurate prima dell'entrata nella coorte (HR= 0.93; 0.81-1.08). In generale, i risultati delle analisi di sensibilità sono apparse supportare l'attendibilità dell'analisi primaria, ovvero l'assenza di un vantaggio in termini di tempo alla successiva intensificazione di trattamento nei pazienti che avevano ricevuto un iDPP4 piuttosto che una SU come aggiunta alla monoterapia con MET.

Tuttavia, due limitazioni principali devono essere tenute in considerazione come possibili fonti di distorsione dei risultati di questo studio. La prima riguarda la mancanza di importanti variabili cliniche come i valori di BMI e Hb1Ac le quali rappresentano importanti predittori di fallimento terapeutico secondario [6]. Tuttavia, proprio per ovviare alla mancanza di informazioni sull'Hb1Ac necessarie a definire sia il rischio di base di sviluppare l'esito di studio sia a stabilire dal punto di vista clinico l'occorrenza di un fallimento terapeutico secondario, è stata utilizzata una coorte di pazienti con analoga storia terapeutica e un esito di studio solido, ovvero l'aggiunta di un terzo farmaco ipoglicemizzante o insulina, considerata come *proxy* di sopravvenuta inefficacia ipoglicemizzante. La seconda e più importante limitazione riguarda le diverse politiche di accesso al farmaco che in Italia, ai fini della rimborsabilità e l'appropriatezza d'uso, impongono ai pazienti trattati con iDPP4, manon a quelli con SU, un più stretto e periodico monitoraggio della malattia, aumentando pertanto la probabilità di diagnosi di fallimento terapeutico secondario e, conseguentemente, di intensificazione della terapia ipoglicemizzante. Proprio per limitare l'impatto di questa fonte di errore è stato utilizzato un approccio "per protocollo" con l'obiettivo di selezionare i soggetti maggiormente *compliant* alla terapia e al monitoraggio della malattia in entrambi i gruppi di trattamento.

Tabella 4
Rischio di intensificazione del trattamento

	Hazard Ratio	IC 95%		P
MET+SU	Ref			
MET+iDPP4	1.02	0.88	1.19	0,80
Uomini	Ref			
Donne	0.93	0.80	1.08	0.34
Età (anni)				
18-44	Ref			
45-54	0.86	0.61	1.22	0,39
55-64	0.57	0.41	0.80	0,00
65-74	0.45	0.32	0.64	0,00
75-84	0.43	0.28	0.64	0,00
85+	0.74	0.37	1.48	0,40
Anno di entrata nella coorte				
2008	Ref			
2009	1.50	0.83	2.69	0,17
2010	1.16	0.66	2.04	0,61
2011	1.22	0.71	2.11	0,47
2012	1.13	0.65	1.95	0,67
2013	0.93	0.53	1.62	0,79
2014	0.90	0.51	1.57	0,70
2015	0.61	0.33	1.11	0,11
Area geografica				
Caserta	Ref.	.	.	
Piemonte	1.38	1.03	1.87	0.03
Toscana	1.02	0.79	1.32	0.85
Umbria	1.73	1.25	2.41	0.00
Tempo dalla prima MET (anni)°				
0	Ref			
1	1.34	0.86	2.09	0,20
2	1.54	0.98	2.40	0,06
3	1.62	1.04	2.52	0,03
4+	1.66	1.08	2.57	0,02
Complicanze del diabete*				
Infarto del miocardio	0.65	0.14	3.08	0,58
Cardiopatia ischemica	1.27	0.31	5.25	0,74
Angina pectoris	1.65	0.59	4.64	0,34
Malattia cerebrovascolare	1.38	0.50	3.78	0,53
Complicanze neurologiche del diabete	2.94	0.72	12.08	0,14
Malattie circolatorie periferiche del diabete	0,24	0,03	1,77	0,16
Intervento sui vasi cardiaci	0,69	0,22	2,13	0,52
Farmaci concomitanti#				
Antidepressivi	1.25	1.32	2,10	0,03
Corticosteroidi sistemici	0,95	0,75	1,20	0,68
Ipolipemizzanti	0,95	0,81	1,11	0,51
Anticoagulanti	1.02	0.79	1.32	0,87
Antiaggreganti	1.10	0.93	1.30	0,27
Beta-bloccanti	1.08	0.92	1.28	0,34
Antiipertensivi e/o diuretici	1.28	1.07	1.54	0,00
Calcio antagonisti diidropiridinici	1.05	0.88	1.26	0,57
Calcio antagonisti non-diidropiridinici	1.46	0.96	2.22	0,08
Antagonisti del recettore dell'angiotensina e ACE-inibitori	1.00	0.85	1.17	0,96
Antipsicotici	1.26	0.83	1.90	0,28

MET= metformina; iDPP4= inibitori dell'enzima dipeptidyl-peptidase 4; SU=sulfaniluree

°Tempo tra l'entrata nella coorte e la prima dispensazione di metformina osservata in tutto il periodo di ossevizione precedente e disponibile a fino al 2006.

*Almeno una diagnosi ospedaliera durante l'anno precedente l'entrata nella coorte

#Almeno 2 dispensazioni nell'anno precedente l'entrata nella coorte

Tuttavia, due limitazioni principali devono essere tenute in considerazione come possibili fonti di distorsione dei risultati di questo studio. La prima riguarda la mancanza di importanti variabili cliniche come i valori di BMI e Hb1Ac le quali rappresentano importanti predittori di fallimento terapeutico secondario [6]. Tuttavia, proprio per ovviare alla mancanza di informazioni sull'Hb1Ac necessarie a definire sia il rischio di base di sviluppare l'esito di studio sia a stabilire dal punto di vista clinico l'occorrenza di un fallimento terapeutico secondario, è stata utilizzata una coorte di pazienti con analoga storia terapeutica e un esito di studio solido, ovvero l'aggiunta di un terzo farmaco ipoglicemizzante o insulina, considerata come *proxy* di sopravvenuta inefficacia ipoglicemizzante. La seconda e più importante limitazione riguarda le diverse politiche di accesso al farmaco che in Italia, ai fini della rimborsabilità e l'appropriatezza d'uso, impongono ai pazienti trattati con iDPP4, nonché a quelli con SU, un più stretto e periodico monitoraggio della malattia, aumentando pertanto la probabilità di diagnosi di fallimento terapeutico secondario e, conseguentemente, di intensificazione della terapia ipoglicemizzante. Proprio per limitare l'impatto di questa fonte di errore è stato utilizzato un approccio "per protocollo" con l'obiettivo di selezionare i soggetti maggiormente *compliant* alla terapia e al monitoraggio della malattia in entrambi i gruppi di trattamento.

RISPOSTA

I risultati di questo studio suggeriscono che, in quattro regioni italiane, l'aggiunta di una gliptina alla monoterapia con metformina non abbia ritardato la successiva intensificazione del trattamento se comparata all'aggiunta di una sulfonilurea. Di conseguenza, l'ipotesi di un'aumentata *durability* dell'efficacia ipoglicemizzante degli iDPP4 rispetto a SU non appare supportata da questo studio.

Riferimenti bibliografici

1. Istat. Il diabete in Italia anni 2000-2016. http://www.istat.it/it/files/2017/07/REPORT_DIABETE.pdf?title=Il+diabete+in+Italia+-+20%2F2017+-+Testo+integrale+e+nota+metodologica.pdf
2. Associazione Medici Diabetologi (AMD) – Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018.
3. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-705.
4. K. Chen, D. Kang, M. Yu et al Direct head-to-head comparison of glycaemic durability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of long-term randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Apr; 20(4): 1029–1033.

5. Inzucchi SE, Tunceli K, Qiu Y et al. Progression to insulin therapy among patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or sulphonylurea plus metformin dual therapy. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:956-64.
6. Mamza J, Mehta R, Donnelly R et al. Important differences in the durability of glycaemic response among second-line treatment options when added to metformin in type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Ann Med* 2016;48:224-34.
7. Rapporto sui farmaci in Toscana 2018 – Agenzia regionale di sanità della Toscana https://www.ars.toscana.it/images/Documento_Farmaci_2018_DEF.pdf
8. Hernan MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol* 2016;183:758-64.
9. Salvi V, Grua I, Cerveri G, Mencacci C, Barone-Adesi F. The risk of new-onset diabetes in antidepressant users – A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(7): e0182088.
10. Standl E1, Erbach M, Schnell O. What should be the antihypertensive drug of choice in diabetic patients and should we avoid drugs that increase glucose levels? Pro and Cons. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Dec;28 Suppl 2:60-6.
11. Indagine della Società Italiana di Diabetologia (SID) sulle differenze regionali nell'accesso a farmaci, presidi e servizi per la persona con diabete. 2019 : <http://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/4717-indagine-sid-differenze-regionali>