

Elena Tragni \*

SEFAP, Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Università degli Studi di Milano

### “Primo, non fare alcun danno”: fattori che influenzano le decisioni del farmacista sull’uso dei farmaci da banco

Hanna LA, Hughes CM.

**‘First, do no harm’: factors that influence pharmacists making decisions about over-the-counter medication: a qualitative study in Northern Ireland.**

Drug Saf 2010;33(3):245-55.

#### Contesto

I pazienti sono sempre più coinvolti nell’autodiagnosi e nel trattamento delle malattie comuni. Contemporaneamente, il mercato dei farmaci senza obbligo di prescrizione (Over-the-Counter, OTC) ha conosciuto una rapida espansione, con oltre 2 miliardi di sterline spesi in Gran Bretagna nel 2004 su una spesa farmaceutica complessiva di 12,7 miliardi. Tra il 1993 e il 1999, 72 farmaci sono stati riclassificati da farmaci venduti solo dietro prescrizione medica (Prescription-Only Medicines, POM) a farmaci da banco (Pharmacy Medicines, P). Attualmente in Gran Bretagna questi ultimi possono essere venduti solo in farmacia sotto la supervisione di un farmacista, mentre altri medicinali OTC possono essere venduti anche nelle farmacie dei centri commerciali. Come conseguenza di un maggiore accesso a cure mediche appropriate e ai medicinali, la gestione dei disturbi minori sta passando dal medico di medicina generale (MMG) al farmacista, a cui i pazienti dovrebbero preferenzialmente rivolgersi per consigli.

Le decisioni in termini di salute dovrebbero generalmente essere adottate e supportate nella pratica clinica dalla *evidence-based medicine*. Gli operatori sanitari, compresi i farmacisti, dovrebbero sapere come accedere, come interpretare e come applicare i risultati provenienti dalla sperimentazione clinica sull’efficacia delle terapie. Il codice etico britannico della Royal Pharmaceutical Society dichiara: “Il farmacista deve cercare di migliorare la qualità del suo lavoro tenendo aggiornate le proprie con-

scenze e capacità, sempre attingendo dalle evidenze”. È quindi importante che il farmacista effettui scelte informate, supportate dai risultati di ricerche valide e clinicamente rilevanti.

I farmacisti e i loro collaboratori con diverse qualifiche sono potenzialmente coinvolti nel trattamento di un ampio range di condizioni, tuttavia c’è ampio dibattito in merito all’effettiva efficacia dei farmaci OTC. Ciò è meno problematico per gli OTC più recenti, per esempio quelli riclassificati da POM a P, in un contesto in cui il sistema regolatorio richiede evidenze di sicurezza ed efficacia. Un altro aspetto da considerare è l’abuso o l’uso errato di molti OTC, quali per esempio gli analgesici e i lassativi.

#### Obiettivo

Poiché è poco conosciuto il processo decisionale che guida il farmacista nel dispensare un farmaco OTC al paziente ed è scarsamente documentato il ruolo dell’evidenza clinica nell’indirizzare tale scelta, gli autori si sono posti l’obiettivo di individuare i fattori che influenzano il comportamento del farmacista e il ruolo della pratica basata sulle evidenze in questo processo decisionale.

#### Metodi

In questo studio qualitativo i farmacisti territoriali, registrati nell’Irlanda del Nord e reclutati mediante diverse tecniche qualitative di campionamento, hanno partecipato a interviste semistrutturate faccia a faccia (da giugno a settembre 2007) per discutere argomenti correlati ai farmaci OTC (Tab. 1), comprendenti l’uso dell’evidenza, i criteri di valutazione dell’efficacia di un prodotto, il punto di vista sulla medicina *evidence-based* e la sua possibile applicazione ai farmaci OTC.

Tutte le interviste sono state registrate elettronicamente, trascritte interamente e analizzate applicando i principi del confronto costante (il *Constant Comparison Method* della *Grounded Theory*, secondo la quale osservazione ed elaborazione teorica procedono di pari passo in un’interazione continua).

**Tabella 1** Argomenti utilizzati nelle interviste semistrutturate ai farmacisti

- Fattori presi in considerazione nel rispondere ai sintomi o far fronte a una richiesta di prodotti specifici
- Come un farmacista determina l’efficacia di un prodotto
- Impatto della deregolamentazione sulla scelta di un prodotto
- Efficacia del farmaco senza obbligo di prescrizione (OTC)
- Punto di vista sulla medicina *evidence-based* e sua applicazione alla cura con OTC
- Effetto placebo relativo al trattamento con OTC

\* Corrispondenza: Elena Tragni, SEFAP, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, via Balzaretti 9, 20133 Milano, e-mail: elena.tragni@unimi.it

## Risultati

26 farmacisti hanno partecipato alle interviste. A guidare il processo decisionale del farmacista era la sicurezza. Fattori secondari nella scelta erano relativi a prodotto, paziente e professionalità. Riguardo al prodotto, l'uso o considerazioni sull'evidenza avevano un'importanza subordinata. I farmacisti consideravano il potenziale danno come prima discriminante e se il prodotto era considerato sicuro, anche in mancanza di qualsiasi evidenza di efficacia, veniva comunque dispensato.

Riguardo ai fattori correlati al paziente, è emerso che i farmacisti erano influenzati dalla richiesta da parte del paziente di un particolare OTC e volevano soddisfare le sue aspettative, a condizione che il prodotto fosse sicuro. Similmente, i fattori professionali, come le considerazioni etiche (principalmente legate alla sicurezza) e il rispetto della scelta del paziente, influenzavano a loro volta la decisione. I farmacisti, tuttavia, riconoscevano il conflitto esistente tra il requisito professionale di esercitare la professione secondo i principi dell'*evidence-based medicine* e la domanda del paziente.

## Conclusioni

Questo studio indica che i farmacisti considerano la sicurezza come criterio primario di scelta, al di sopra di tutti gli altri fattori analizzati, quando devono raccomandare un farmaco OTC, mentre evidenze ed efficacia vengono raramente considerate nella vendita di tali prodotti. Se la pratica basata sulle evidenze deve influenzare il processo decisionale del farmacista, è necessario che egli usi le evidenze disponibili e sia preparato a discuterne con i pazienti. Lo studio non permette di conoscere il punto di vista del paziente in merito alle evidenze di efficacia e alla loro rilevanza. Una migliore comunicazione tra farmacisti e pazienti, che utilizzi l'evidenza migliore disponibile, potrebbe contribuire a migliorare l'automedicazione con i farmaci OTC.

## Utilizzo di database sanitari informatizzati per identificare segnali in termini di safety

Johansson S, Wallander MA, de Abajo FJ, García Rodríguez LA.

**Prospective drug safety monitoring using the UK primary-care General Practice Research Database: theoretical framework, feasibility analysis and extrapolation to future scenarios.**

Drug Saf 2010;33(3):223-32.

## Contesto

Il monitoraggio della sicurezza del farmaco dopo la sua commercializzazione è necessario per la rilevazione di segnali di reazioni avverse che possono essere state trascurate o non identificate dai trial clinici. I metodi tradizionali di farmacovigilanza postmarketing, così come il sistema di segnalazione spontanea, presentano limiti in-

trinseci, molti dei quali possono essere superati grazie ad approcci farmacoepidemiologici strutturati. Tuttavia, per ottenere ulteriori miglioramenti nel monitoraggio della sicurezza farmacologica è necessario un cambiamento orientato verso metodologie preventive di farmacoepidemiologia, che possono rilevare segnali di reazioni avverse appena si verificano nella popolazione.

Il monitoraggio proattivo della sicurezza del farmaco dipende da alcune condizioni: completezza dei dati, numero sufficiente di pazienti, modalità di analisi/azione il più possibile opportuna e corretta. I database sanitari informatizzati possono prestarsi idealmente a questo accurato monitoraggio e sono già stati ampiamente utilizzati come un'efficiente fonte di dati per studi di farmacoepidemiologia e farmacoutilizzazione.

## Obiettivo

Valutare la fattibilità di un monitoraggio proattivo basato su un sistema elettronico di record medici, in combinazione con l'operato di un comitato indipendente di valutazione dell'endpoint, per rilevare gli eventi avversi tra gli utilizzatori di farmaci selezionati.

## Metodi

È stato utilizzato il *General Practice Research Database* (GPRD) britannico per rilevare disordini epatici acuti associati all'uso di amoxicillina/acido clavulanico (epatossicità) o di acido acetilsalicilico (ASA) a basso dosaggio (non epatossicità). Sono stati identificati nuovi utilizzatori di questi farmaci nel periodo compreso tra l'1 ottobre 2005 e il 31 marzo 2006 (6 mesi).

I casi di disordini epatici acuti sono stati valutati usando i record elettronici del GPRD combinati al processo di validazione dei casi da parte del comitato. Le soglie per la generazione del segnale erano basate sull'incidenza di disordini epatici nella popolazione generale.

## Risultati

Nel corso dei 6 mesi di osservazione sono stati identificati 8.148 nuovi utilizzatori di amoxicillina/acido clavulanico e 5.577 nuovi utilizzatori di ASA. All'interno di questa coorte, la ricerca automatizzata ha individuato 11 casi di potenziale disordine epatico: 6 da amoxicillina/acido clavulanico e 5 da ASA a basso dosaggio. La rivalutazione da parte del comitato ha portato alla riduzione del numero a 4 casi potenziali, per i quali è stata richiesta l'informazione cartacea per la valutazione finale. Il giudizio definitivo non confermava i casi di disordine epatico acuto.

La durata complessiva dello studio è stata di 18 mesi (6 mesi per l'arruolamento e 12 mesi per l'analisi dei dati e il processo di validazione dei casi). Sulla base del numero di pazienti reclutati, l'arco di tempo richiesto per raggiungere il numero target di 15.000 nuovi utilizzatori (per evidenziare almeno 3 casi con la frequenza stimata dell'evento [1:5.000 circa]) (Tab. 2) sarebbe dovuto essere di 11 e 16 mesi per amoxicillina/acido clavulanico e ASA a basse dosi, rispettivamente. Quindi, si sarebbe dovuto

**Tabella 2** Periodo di follow-up richiesto, utilizzando un singolo database di Medicina Generale, per rilevare segnali di nuovi effetti avversi da farmaci in differenti scenari

Incidenza di reazioni avverse farmacologiche	Target di esposizione richiesto <sup>a</sup>	Periodo di follow-up richiesto (anni)			
		Penetrazione molto alta < 10.000 <sup>b</sup>	Penetrazione alta 6.000-10.000 <sup>b</sup>	Penetrazione media 3.000-6.000 <sup>b</sup>	Penetrazione bassa < 3.000 <sup>b</sup>
1 su 1.000 nuovi utilizzatori	3.000 nuovi utilizzatori	< 0,3	0,5-0,3	1-0,5	> 1
1 su 5.000 nuovi utilizzatori	15.000 nuovi utilizzatori	< 1,5	2,5-1,5	5-2,5	> 5
1 su 10.000 nuovi utilizzatori	30.000 nuovi utilizzatori	< 3	5-3	10-5	> 10

Note  
<sup>a</sup> Dimensione minima del campione richiesta per rilevare almeno una reazione avversa che si verifica a una data incidenza con una confidenza del 95%.  
<sup>b</sup> Numero medio di nuovi utilizzatori l'anno in un database contenente le informazioni di circa 3 milioni di persone.

estendere il periodo di osservazione di un fattore di 2-3 volte al fine di far emergere o escludere un segnale rilevante per la salute pubblica. Per gli scopi di questa analisi di fattibilità, gli autori hanno deciso di non perseguire tale estensione.

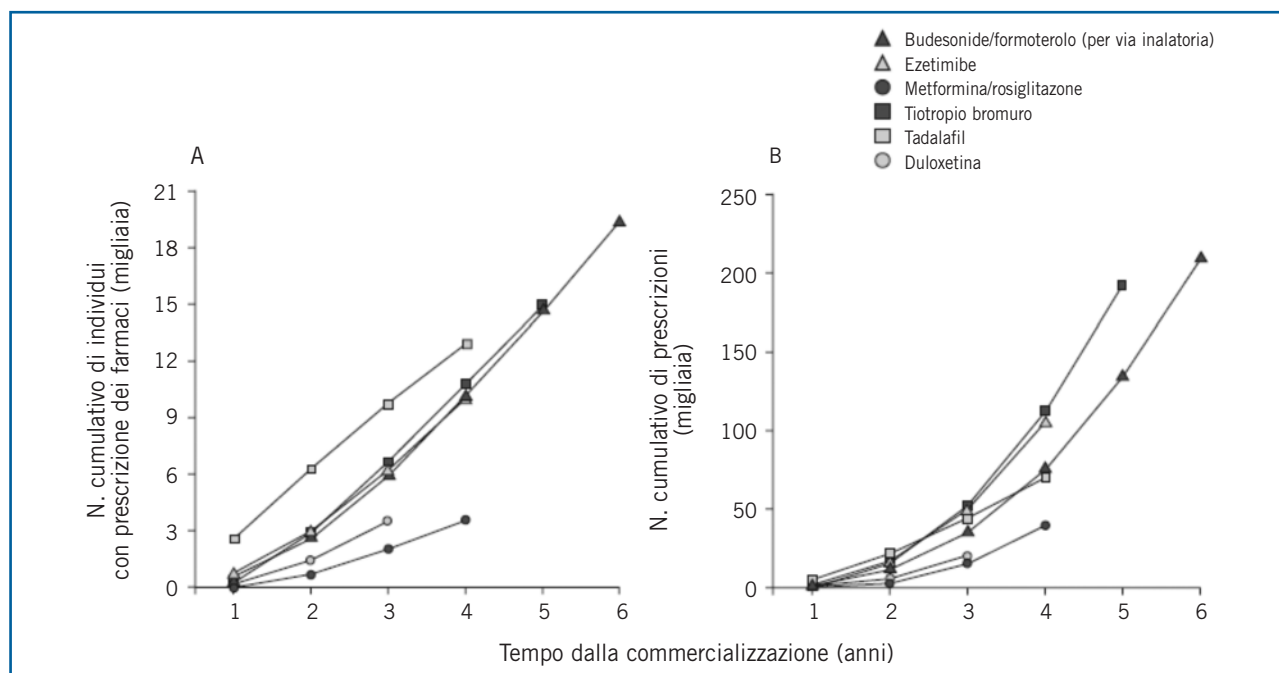
In base alla reale penetrazione nel mercato di 6 farmaci di uso comune e autorizzati tra il 2001 e il 2006 in Gran Bretagna (budesonide/formoterolo [combinazione a dosaggio fisso], duloxetina, ezetimibe, metformina/rosiglitazone [combinazione a dosaggio fisso], tiotropio bromuro e tadalafil), è stato determinato che l'utilizzo di un unico database avrebbe consentito di raggiungere il target stimato di esposizione al farmaco non prima di 5 anni dalla commercializzazione (Fig. 1).

### Punti di forza dello studio

Sebbene i trial clinici rappresentino lo standard ottimale per valutare l'efficacia del farmaco, la loro capacità di prevederne il profilo di sicurezza dopo la commercializzazione è limitata. Tradizionalmente, il monitoraggio della

sicurezza del farmaco in commercio veniva effettuato usando l'informazione ottenuta grazie alla segnalazione spontanea. I metodi farmacoepidemiologici, che impiegano i dati storici estratti da database sanitari o l'informazione proveniente da studi sul campo, hanno integrato il monitoraggio tradizionale, permettendo quantificazioni più precise delle segnalazioni sulla sicurezza del farmaco.

Lo studio segnalato era finalizzato al perfezionamento dei metodi di farmacovigilanza esistenti, valutando la fattibilità dell'utilizzazione di database amministrativi sanitari, quali il GPRD, parallelamente a un comitato indipendente di validazione dell'endpoint, per monitorare preventivamente la sicurezza di un farmaco. Questo sistema può essere guidato dall'informazione evinta dai risultati potenziali sulla sicurezza, oppure dai rischi teorici basati sul meccanismo d'azione di un composto, e potrebbe risultare particolarmente utile per lo sviluppo di un sistema di farmacovigilanza fondato sulla gestione del rischio.

**Figura 1** Numero cumulativo di individui con prescrizione (A) e di prescrizioni (B) per 6 farmaci di uso comune commercializzati tra il 2001 e il 2006 in Gran Bretagna

Un altro punto di forza di questo sistema è rappresentato dalla natura imparziale dei dati prodotti. Utilizzando un modello esistente di raccolta dei dati, che non interferisce con le normali pratiche cliniche del sistema sanitario, la presenza di bias è probabilmente molto ridotta.

### Limiti dello studio

La difficoltà di identificare un numero sufficiente di pazienti per generare un segnale relativo agli eventi avversi meno frequenti costituisce uno dei limiti dimostrati dal presente studio: nemmeno i database più ampi a disposizione possono essere sufficienti per individuare (entro un ragionevole periodo di tempo) un evento avverso che coinvolge non più di una persona su 5.000. Tuttavia, tale limite potrebbe essere superato da ricerche/interrogazioni regolari dei database.

### Conclusioni

È stata dimostrata la fattibilità della messa in pratica di un sistema di monitoraggio attivo della sicurezza del farmaco, utilizzando database sanitari pubblici congiuntamente all'azione di un comitato indipendente di validazione dei casi. Combinato con la segnalazione spontanea, questo metodo di monitoraggio dell'evento prescrittivo e altri metodi farmacoepidemiologici hanno la potenzialità di migliorare ulteriormente la velocità con cui un segnale, in termini di safety del farmaco, può essere individuato in un modo preciso e successivamente quantitativo. Tuttavia, implementazioni future dovranno richiedere interrogazioni di database multipli, così che vengano incluse popolazioni più ampie. Pertanto, saranno necessari ulteriori sviluppi e armonizzazioni dei database sanitari internazionali.

## Interventi intensivi sullo stile di vita nei pazienti diabetici e costi correlati per trattare i fattori di rischio cardiovascolare

Redmon JB, Bertoni AG, Connelly S, et al; Look AHEAD Research Group.  
**Effect of the Look AHEAD study intervention on medication use and related cost to treat cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes.**  
 Diabetes Care 2010;33(6):1153-8.

### Contesto

Il diabete mellito di tipo 2 (DM2) rappresenta uno dei più rilevanti problemi di salute pubblica nei Paesi sviluppati, in particolare negli Stati Uniti, a causa della sua prevalenza in continua crescita e dell'impatto avverso su aspettativa di vita, qualità di vita e costi. L'eccesso di morbilità e mortalità osservabile nella popolazione diabetica è dovuto principalmente a un aumentato rischio di malattie cardiovascolari (CVD); questo rischio è determinato dalla triade iperglicemia, iperlipidemia e ipertensione. In modo appropriato, gli interventi finalizzati a con-

trastare gli esiti avversi del DM2 sono orientati su questi tre fattori di rischio cardiovascolare (CV) e le linee guida delle Società scientifiche professionali hanno raccomandato obiettivi da raggiungere per ciascuno di essi, in termini di emoglobina glicata, colesterolo LDL e valori pressori, rispettivamente.

### Obiettivo

Esaminare l'effetto di un intervento sullo stile di vita mirato a ridurre il peso corporeo e ad aumentare il fitness fisico sull'uso e sui costi dei farmaci per trattare i fattori di rischio CV in pazienti con DM2.

### Disegno e metodi

*Look AHEAD* è un trial multicentrico (16 centri negli Stati Uniti), randomizzato e controllato, su 5.145 soggetti in sovrappeso o obesi con DM2. I partecipanti avevano una età compresa tra 45 e 76 anni, indice di massa corporea  $> 25 \text{ kg/m}^2$  ( $> 27 \text{ kg/m}^2$  se in terapia con insulina), emoglobina glicata (A1C)  $< 11\%$ , pressione arteriosa  $< 160/100 \text{ mmHg}$ , e livelli di trigliceridi a digiuno  $< 600 \text{ mg/dL}$ . Al basale, essi dovevano completare con successo un test di attività fisica di massimo grado per raggiungere un carico di lavoro di almeno 4 equivalenti metabolici (METS). Un intervento intensivo sullo stile di vita (*Intensive Lifestyle Intervention*, ILI) – comprendente incontri di gruppo e individuali per raggiungere e mantenere la perdita di peso mediante un diminuito apporto calorico e un'aumentata attività fisica – è stato confrontato con un intervento di supporto alla patologia diabetica e educativo (*Diabetes Support and Education*, DSE). I farmaci prescritti per trattare diabete, ipertensione e iperlipidemia sono stati determinati al basale e a 1 anno. I costi per le terapie farmacologiche sono stati stimati in modo conservativo utilizzando i prezzi di una farmacia nazionale on-line.

### Risultati

I partecipanti randomizzati a un ILI mostravano miglioramenti significativamente maggiori nei parametri di rischio CV e ridotti uso e costi di farmaci rispetto a quelli assegnati a DSE. A 1 anno, il numero medio di farmaci prescritti per trattare i fattori di rischio CV era  $3,1 \pm 1,8$  nel gruppo ILI e  $3,6 \pm 1,8$  nel gruppo DSE ( $p < 0,0001$ ), con costi stimati mensili di 143 e 173 dollari, rispettivamente ( $p < 0,0001$ ).

I partecipanti randomizzati a DSE che raggiungevano target ottimali di cura a 1 anno stavano assumendo mediamente  $3,8 \pm 1,6$  farmaci al costo stimato di 194 dollari/mese. I partecipanti ILI a livelli di cura ottimali richiedevano meno farmaci ( $3,2 \pm 1,7$ ) a costi più bassi (154 dollari/mese) ( $p < 0,001$ ) (Tabb. 3 e 4).

### Conclusioni

A 1 anno, l'approccio ILI migliorava significativamente il profilo di rischio CV, riducendo contemporaneamente l'uso di farmaci e i costi associati. Interventi continuativi e follow-up potranno stabilire se tali modificazioni si mantengono nel tempo e riducono ulteriormente il rischio CV.

**Tabella 3** Tutti i partecipanti: caratteristiche, parametri di rischio cardiovascolare, uso di farmaci e costi mensili al basale e a un anno\*

	Basale			Anno 1		
	ILI	DSE	P	ILI	DSE	P
N	2.496	2.502	0,93	2.182	2.176	0,93
Donne (%)	1.480 (59)	1.491 (60)	0,84	1.301 (60)	1.288 (59)	0,80
Età alla randomizzazione (anni)	59 ± 7	59 ± 7	0,13	–	–	–
Durata del diabete (anni)	7 ± 7	7 ± 6	0,62	–	–	–
Indice di massa corporea (kg/m <sup>2</sup> )	35,9 ± 6,0	36,0 ± 5,8	0,42	32,8 ± 6,1	35,7 ± 5,9	< 0,0001
Fitness (METS)	5,2 ± 1,5	5,1 ± 1,5	0,07	6,2 ± 2	5,4 ± 1,6	< 0,0001
<b>Diabete</b>						
Emoglobina A1C (%)	7,3 ± 1,1	7,3 ± 1,2	0,07	6,6 ± 1,0	7,1 ± 1,2	< 0,0001
N. di farmaci prescritti	1,5 ± 0,9	1,5 ± 0,9	0,53	1,2 ± 0,9	1,6 ± 0,9	< 0,0001
Costi mensili (dollari)	87 (55)	88 (55)	0,74	72 (33)	98 (55)	< 0,0001
<b>Ipertensione</b>						
Pressione sistolica (mmHg)	128 ± 17	130 ± 17	0,011	122 ± 17	126 ± 17	< 0,0001
Pressione diastolica (mmHg)	70 ± 9	70 ± 10	0,10	67 ± 9	68 ± 10	< 0,0001
N. di farmaci prescritti	1,3 ± 1,1	1,3 ± 1,1	0,91	1,3 ± 1,1	1,4 ± 1,1	0,19
Costi mensili (dollari)	36 (23)	37 (23)	0,55	35 (28)	38 (65)	0,11
<b>Iperlipidemia</b>						
Colesterolo LDL (mg/dL)	112 ± 32	112 ± 32	0,91	107 ± 32	106 ± 32	0,54
Colesterolo HDL (mg/dL)	43 ± 12	43 ± 12	0,99	47 ± 13	45 ± 12	< 0,0001
Trigliceridi (mg/dL)	182 ± 116	180 ± 118	0,59	152 ± 93	166 ± 95	< 0,0001
Colesterolo non HDL (mg/dL)	148 ± 38	147 ± 37	0,53	137 ± 37	139 ± 36	0,06
N. di farmaci prescritti	0,5 ± 0,6	0,5 ± 0,6	0,88	0,5 ± 0,6	0,6 ± 0,6	0,003
Costi mensili (dollari)	32 (0)	32 (0)	0,96	36 (24)	38 (24)	0,008
<b>Farmaci totali</b>						
N. di farmaci prescritti	3,3 ± 1,8	3,3 ± 1,8	0,72	3,1 ± 1,8	3,6 ± 1,8	< 0,0001
Costi mensili (dollari)	155 (129)	157 (134)	0,44	143 (120)	173 (152)	< 0,0001

\*Media ± DS o frequenza (%); per i costi mensili media (mediana). Fitness è il livello di esercizio in cui la frequenza cardiaca massima, in relazione all'età, si mantiene al di sotto dell'80%.

**Tabella 4** Partecipanti che hanno raggiunto gli obiettivi di cura ottimale: parametri di rischio cardiovascolare, uso di farmaci e costi mensili al basale e a un anno\*

	Basale			Anno 1		
	ILI	DSE	P	ILI	DSE	P
N (% della coorte totale)	269 (11)	239 (10)	0,93	517 (24)	359 (16)	< 0,0001
<b>Diabete</b>						
Emoglobina A1C (%)	6,3 ± 0,4	6,3 ± 0,5	0,92	6,1 ± 0,5	6,3 ± 0,4	< 0,0001
N. di farmaci prescritti	1,3 ± 0,9	1,4 ± 0,9	0,28	1,1 ± 0,5	1,5 ± 0,9	< 0,001
Costi mensili (dollari)	74 (33)	86 (33)	0,13	70 (33)	101 (55)	< 0,001
<b>Ipertensione</b>						
Pressione sistolica (mmHg)	114 ± 10	115 ± 10	0,68	112 ± 10	114 ± 10	< 0,0001
Pressione diastolica (mmHg)	65 ± 8	65 ± 8	0,90	63 ± 8	64 ± 8	0,20
N. di farmaci prescritti	1,4 ± 1,1	1,3 ± 1,1	0,34	1,4 ± 1,1	1,5 ± 1,1	0,05
Costi mensili (dollari)	40 (24)	35 (24)	0,39	37 (24)	40 (24)	0,08
<b>Iperlipidemia</b>						
Colesterolo LDL (mg/dL)	80 ± 15	81 ± 14	0,49	80 ± 15	79 ± 14	0,84
Colesterolo HDL (mg/dL)	43 ± 12	43 ± 12	0,99	47 ± 13	45 ± 12	< 0,0001
Trigliceridi (mg/dL)	183 ± 116	180 ± 118	0,40	152 ± 93	166 ± 95	< 0,0001
Colesterolo non HDL (mg/dL)	114 ± 24	117 ± 24	0,26	107 ± 23	110 ± 21	0,03
N. di farmaci prescritti	1,4 ± 1,1	1,3 ± 1,1	0,48	1,4 ± 1,1	1,5 ± 1,1	0,009
Costi mensili (dollari)	48 (65)	52 (65)	0,62	47 (65)	54 (65)	0,008
<b>Farmaci totali</b>						
N. di farmaci prescritti	3,4 ± 1,8	3,5 ± 1,7	0,86	3,2 ± 1,7	3,8 ± 1,6	< 0,001
Costi mensili (dollari)	163 (139)	172 (142)	0,86	154 (128)	194 (177)	< 0,001

\*Media ± DS o frequenza (%); per i costi mensili media (mediana). La definizione di cura ottimale corrisponde alla presenza nei partecipanti di emoglobina A1C < 7%, pressione arteriosa < 130/80 mmHg e colesterolo LDL < 100 mg/dL, misurati alla visita di arruolamento.