

INSULINA e GLP-1 RAS: Insieme o separati?

Roma
starhotels metropole

31 OTTOBRE 2017

L'evoluzione della terapia del diabete tipo 2

Frida Leonetti
frida.leonetti@uniroma1.it



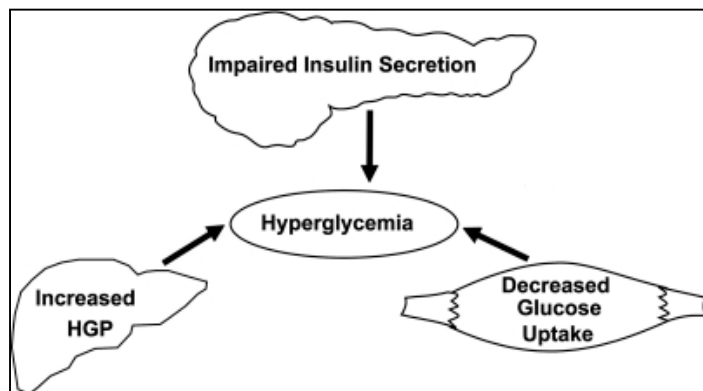
Disclosure information

La Prof.ssa Frida Leonetti dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche:

- ELI LILLY
- NOVO NORDISK
- SANOFI

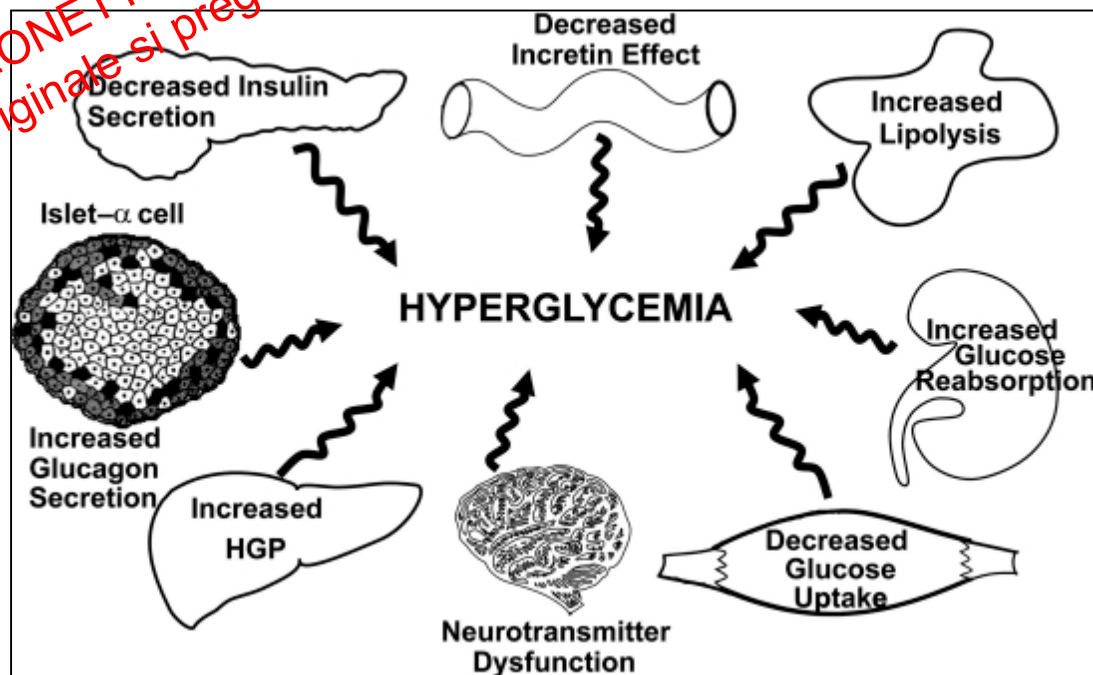
Diapositiva preparata da FRIDA LEONETTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus



pochi farmaci

tanti farmaci



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

Tanti farmaci....tante scelte



- ✓ Biguanidi metformina
- ✓ Sulfoniluree glibenclamide, gliclazide, glibenclamide, repaglinide
- ✓ Glitazoni pioglitazone
- ✓ Inibitori DPP4 sitagliptin, vildagliptin, linagliptin, saxagliptin, alogliptin
- ✓ GLP1 agonisti exenatide, liraglutide, lixisenatide, dulaglutide, albiglutide
- ✓ Inibitori SGLT2 empaglifozin, dapaglifozin, canaglifozin
- ✓ Insulina basale glargine, detemir, degludec, glargine 300, abasaglar
- ✓ Insulina rapida lispro, aspart, glulisina

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

Metformina

Se non sufficiente, aggiungere alla metformina un secondo farmaco:

SU/Glinidi	Pioglitazone	Acarbose	DPP4 inibitori	GLP1 agonisti	SGLT2 inibitori	Insulina
------------	--------------	----------	----------------	---------------	-----------------	----------

Se non sufficiente, aggiungere un terzo farmaco:

SU/Glinidi	Pioglitazone	Acarbose	DPP4 inibitori	GLP1 agonisti	SGLT2 inibitori	Insulina
Pioglitazone	SU/Glinidi	Pioglitazone	Pioglitazone	Pioglitazone	Pioglitazone [†]	Pioglitazone
Acarbose	Acarbose	SU/Glinidi	SU/Glinidi	SU/Glinidi	Acarbose [†]	Acarbose
DPP4 inib.	DPP4 inib.	SGLT2 inib.	SGLT2 inib. [†]	SGLT2 inib. [†]	DPP4 inib. [†]	DPP4 inib.
GLP1 agon.	GLP1 agon.	Insulina	Insulina	Insulina	GLP1 agon. [†]	GLP1 agon.
SGLT2 inib. [†]	SGLT2 inib.				SU/Glinidi [†]	SGLT2 inib.
Insulina	Insulina				Insulina	SU/Glinidi

In caso di cattivo controllo con la triplice terapia, iniziare comunque la terapia insulinica, mantenendo la metformina:

Insulina

con l'eventuale aggiunta di:

SU/Glinidi	Pioglitazone	Acarbose	DPP4 inibitori	GLP1 agonisti	SGLT2 inibitori
------------	--------------	----------	----------------	---------------	-----------------

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



Pro...

Tabella 14. Benefici dei farmaci per il diabete tipo 2

	Metfor- mina	Acarboso	GLP-1	Gliflo- zina	Glip- tina	Pioglit- zone	SU/ glinoli	Insulina basale	Insulina basal- bolus
Riduzione della HbA _{1c} a breve termine (3-6 mesi)*	+++	+	+++	++	++	+	+++	+++	++++
Riduzione della HbA _{1c} a medio termine (1-2 anni)*	++	+	+++	++	++	++	++	+++	++++
Riduzione della HbA _{1c} a lungo termine (oltre 2 anni)*	++	+	+++	++	ND	+++	+	+++	++++
Riduzione del peso corporeo	+/-	+/-	+++	++	-	-	-	-	-
Riduzione della pressione arteriosa	+/-	-	+	++	-	+	-	-	-
Riduzione della morbilità/mo- rtalità CV**	++	-	-	+++	-	++	-	-	-

* Derivata da studi di comparazione diretta con altri farmaci attivi. ** A parità di obiettivo glicemico perseguito. ND: dato non disponibile.

HbA1c

BMI

P.A.

Rischio CV

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



... e contro

Tabella 15. Effetti collaterali e rischi dei farmaci per il diabete tipo 2

	Metfor- mina	Acarbosio	Agon- sta GLP-1	Gliflo- zina	Glip- tina	Pioglit- zone	SU/ glitide	Insulina basale	Insulina basal- bolus
Interazioni con altri farmaci	-	-	-	-	-	-	+++	+++	++++
Ipoglicemie	-	-	-	-	-	-	++	+++	++++
Aumento di peso	-	-	-	-	-	++	+	+++	++++
Pancreatiti	-	-	+/-	-	+/-	-	-	-	-
Fratture	-	-	-	-/+ ^a	-	+++	-	-	-
Scompenso cardiaco	-	-	-	-	-/+ ^b	++	+	-	-
Disturbi gastrointestinali	++	+++	++	-/+	-	-	-	-	-
Infezioni genitali	-	-	-	+	-	-	-	-	-

^a Segnalato per canagliflozin. ^b Segnalato per saxagliptin e alogliptin.

ipoglicemie

BMI

Scompenso
cardiaco

Disturbi
gastrointestinali

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

L'evoluzione della terapia del diabete tipo 2



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

**Terapia basata sul
raggiungimento del
target glicemico**



**Terapia basata sul
target "globale"
del diabete**

Terapia basata sul raggiungimento del target glicemico in relazione ai fattori modificabili e non modificabili del paziente

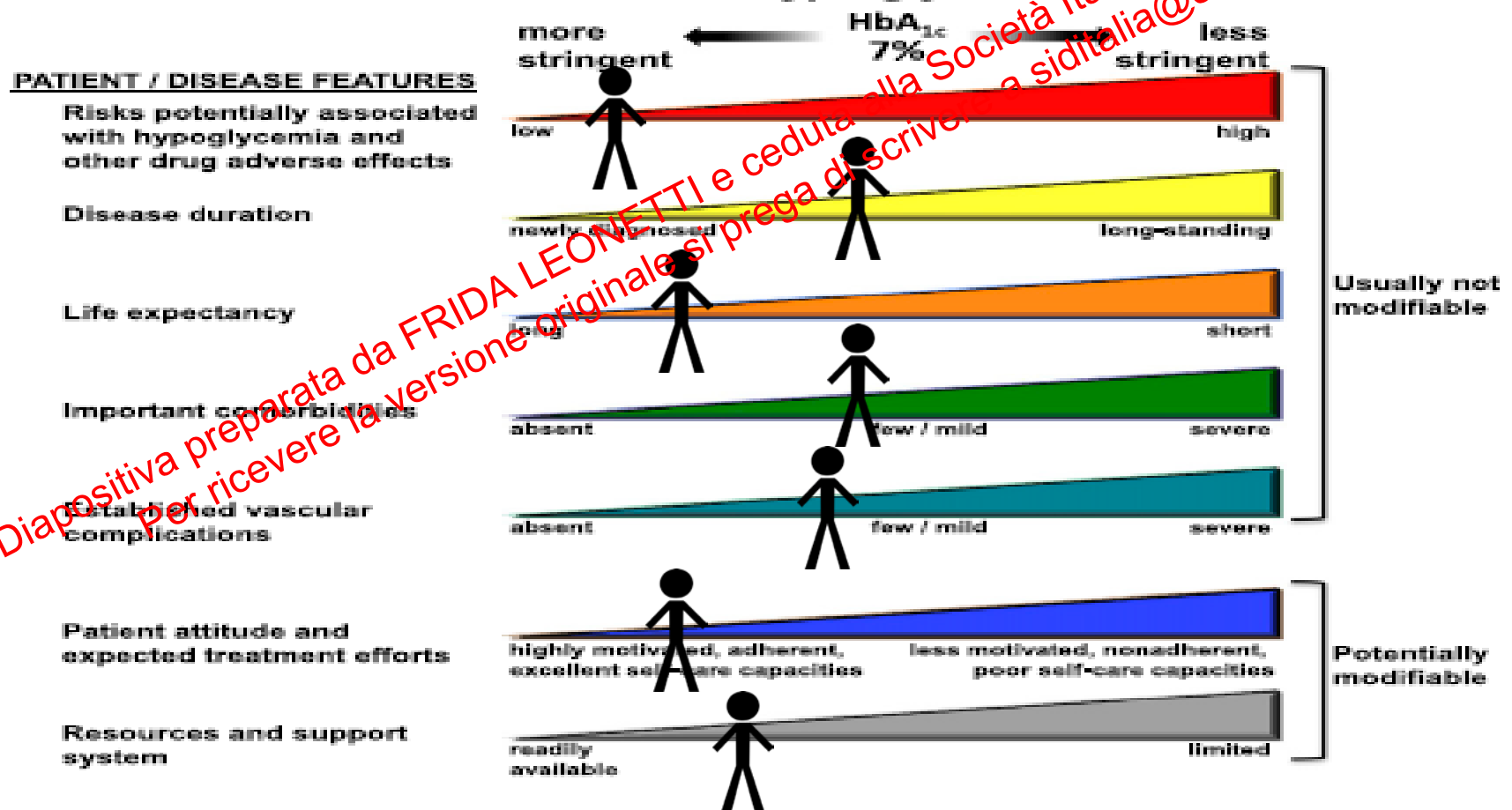


Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach

Silvio E. Inzucchi,¹ Richard M. Bergenstal,² John B. Buse,³ Michaela Diamant,⁴ Ele Ferrannini,⁵ Michael Nauck,⁶ Anne L. Peters,⁷ Apostolos Tsapas,⁸ Richard Wender,^{9,10} and David R. Matthews^{11,12,13}

Diabetes Care 2015;38:140–149

Approach to the management of hyperglycemia



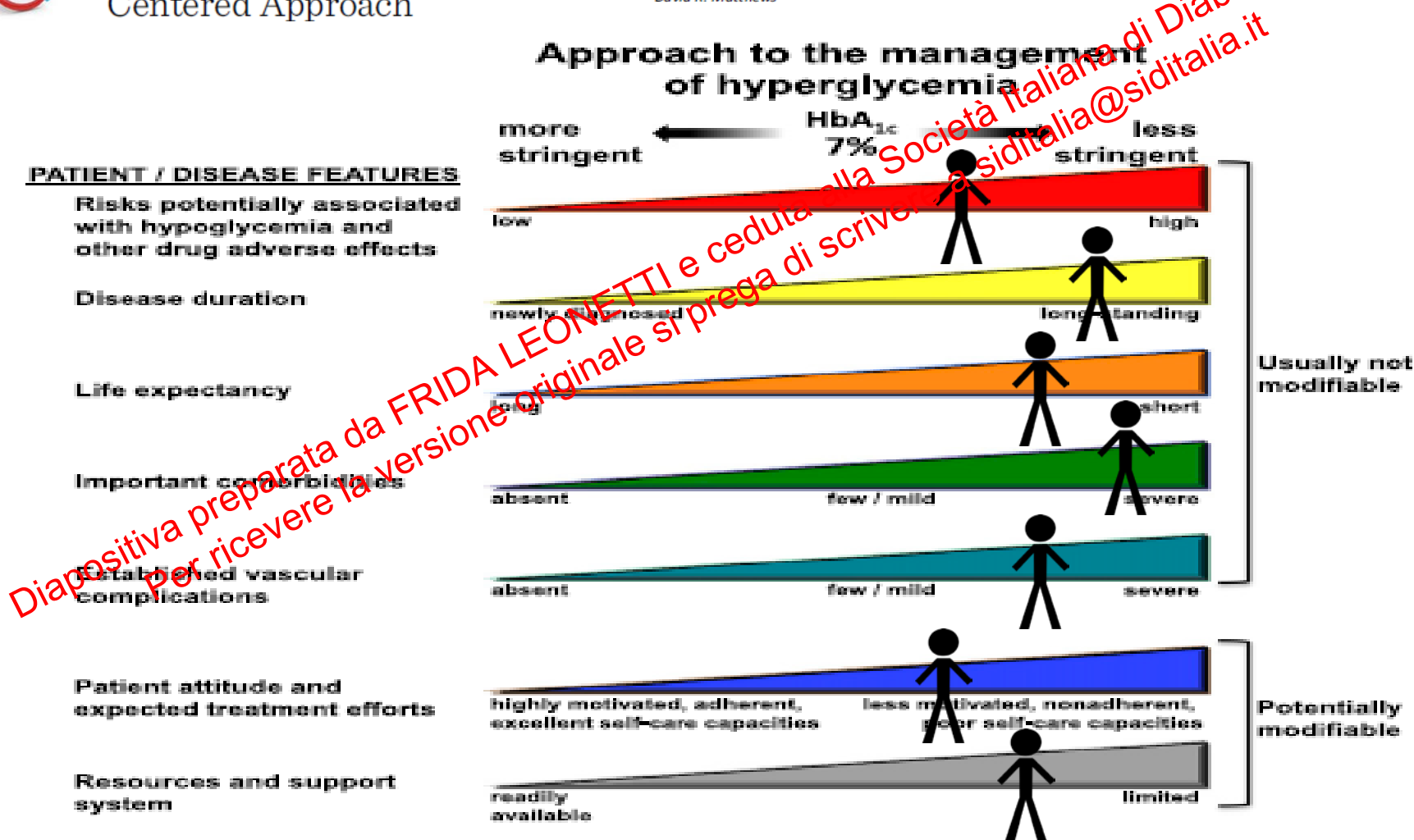
Terapia basata sul raggiungimento del target glicemico in relazione ai fattori modificabili e non modificabili del paziente



Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach

Silvio E. Inzucchi,¹ Richard M. Bergenstal,² John B. Buse,³ Michaela Diamant,⁴ Ele Ferrannini,⁵ Michael Nauck,⁶ Anne L. Peters,⁷ Apostolos Tsapas,⁸ Richard Wender,^{9,10} and David R. Matthews^{11,12,13}

Diabetes Care 2015;38:140–149



Cosa è anche cambiato nel nostro scenario



- ✓ L'aspettativa di vita della popolazione è aumentata
- ✓ Il peso corporeo dei nostri pazienti è notevolmente aumentato
- ✓ Abbiamo farmaci antidiabetici efficaci senza esporre il paziente a crisi ipoglicemiche
- ✓ Ridotte risorse economiche



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

Cosa è anche cambiato nel nostro scenario



- ✓ L'aspettativa di vita della popolazione è aumentata
- ✓ Il peso corporeo dei nostri pazienti è notevolmente aumentato
- ✓ Abbiamo farmaci antidiabetici efficaci senza esporre il paziente a crisi ipoglicemiche
- ✓ Ridotte risorse economiche



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



Osservatorio ARNO Diabete

Il profilo assistenziale della popolazione con diabete

Tabella 2
Caratteristiche demografiche delle persone con diabete

Classi di età	Maschi		Femmine		Totale	
	N	%	N	%	N	%
0-19	1.859	0,7	1.755	0,6	3.614	0,7
20-34	3.316	1,2	10.116	3,7	13.432	2,4
35-49	20.075	7,2	25.313	9,4	45.388	8,3
50-64	71.069	27,3	46.536	17,2	122.605	22,3
65-79	126.805	45,5	106.703	39,5	233.508	42,6
>=80	50.590	18,2	79.599	29,5	130.189	23,7
Totale	278.714	100,0	270.022	100,0	548.735	100,0

oltre 66% dei nostri pazienti diabetici ha più di 65 anni !

Terapia del diabete nel paziente anziano



Evitare al paziente complicanze metaboliche acute
in particolare le ipoglicemie

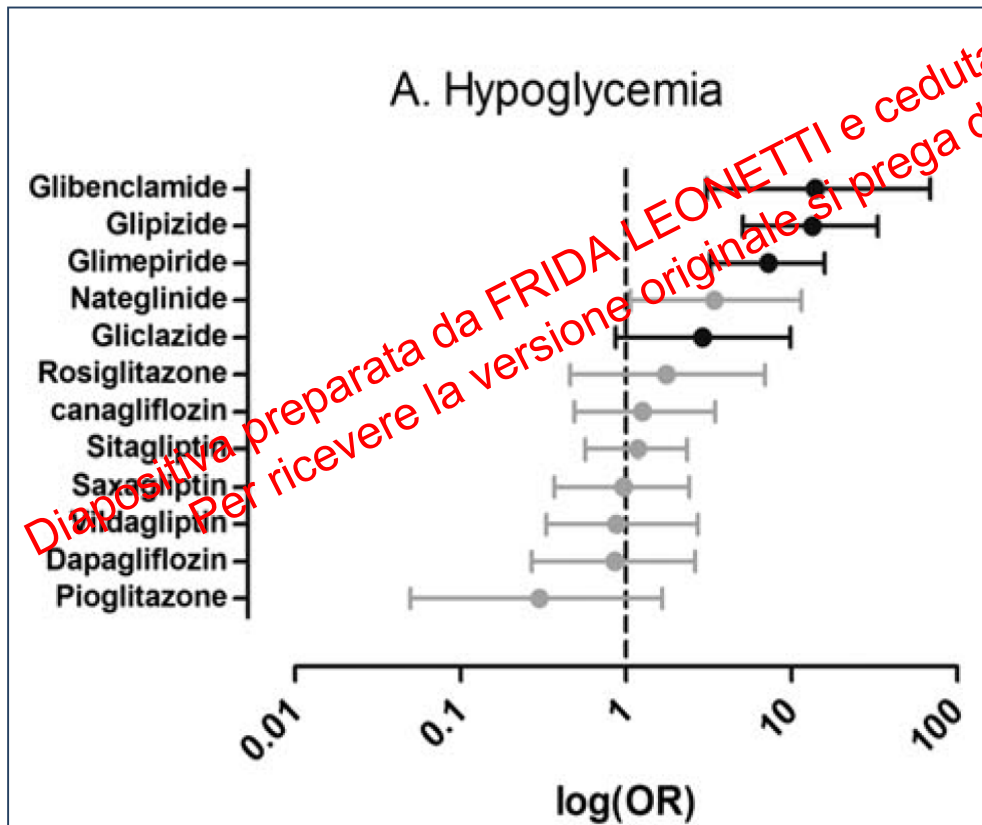
- Evitare al paziente complicanze metaboliche acute (ipoglicemia, iperglicemia iperosmolare)
- Prevenire la comparsa e/o la progressione delle complicanze.
- Conservare le funzioni cognitive e la capacità fisica
- Assicurare un'adeguata qualità di vita

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

Terapia del diabete nel paziente anziano



Evitare al paziente complicanze metaboliche acute
in particolare le ipoglicemie



Network meta-analysis of RCTs lasting 12–52 weeks and evaluating SUs added to inadequate metformin monotherapy (≥ 1000 mg/day) in type 2 diabetes

Terapia del diabete nel paziente anziano



Evitare le ipoglicemie in particolare nei pazienti con compromissione dello stato cognitivo.

Frequency of hypoglycemic episodes by dementia status

	No. (%)		Age-adjusted incidence rates per 10,000 person-years (95% CI)	Excess attributable risk per year, % (95% CI) ^a
	Dementia (n=1822)	Nondementia (n=14,845)		
Any hypoglycemia				
No	1572 (10.34)	13,630 (89.66)	327.60 (311.02-343.18)	
Yes	250 (16.95)	1215 (83.05)	566.82 (496.52-637.48)	2.39 (1.72-3.01)
No. of hypoglycemic episodes				
0	1572 (10.34)	13,630 (89.66)	327.60 (311.02-343.18)	
1	150 (14.84)	852 (85.16)	491.73 (412.60-570.80)	1.64 (0.91-2.36)
2	57 (22.26)	201 (77.74)	761.75 (561.24-962.27)	4.34 (2.36-6.32)
3 or more	43 (20.40)	162 (79.60) ^b	755.46 (526.46-984.46)	4.28 (2.10-6.44)

Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Rachel A. Whitmer¹, Andrew J. Karter¹, Kristine Yaffe², Charles P. Quesenberry Jr.¹, and Joseph V. Selby¹

Terapia del diabete nel paziente anziano



Evitare le ipoglicemie in particolare in presenza di
sindrome depressiva

Association of Depression With Increased Risk of Severe Hypoglycemic Episodes in Patients With Diabetes

Table 2. Hazard Ratios for Major Depression for Time to an
Hypoglycemic Event or for Relative Risk for Number of Hypoglycemic
Events (N = 4,117)

Covariate Adjustment	Time to Hypoglycemic Event HR (95% CI)	Number of Hypoglycemic Events RR (95% CI)
Unadjusted	1.89 (1.39-2.56)	1.91 (1.49-2.43)
Adjusted		
Prior hypoglycemic event ^a	1.65 (1.21-2.25)	1.69 (1.32-2.17)
Prior hypoglycemic event ^a and demo- graphic characteristics ^b	1.78 (1.30-2.44)	1.76 (1.37-2.26)
Prior hypoglycemic event ^a and demo- graphic ^b and clinical ^c characteristics	1.41 (1.03-1.94)	1.39 (1.08-1.80)
Prior hypoglycemic event ^a and demographic, ^b clinical, ^c and health risk behavior ^d characteristics	1.42 (1.03-1.96)	1.34 (1.03-1.74)



Comparative Effectiveness for Glycemic Control in Older Adults with Diabetes

Curr Geri Rep (2017) 6:175–186

Michael Quartuccio¹ • Brian Buta^{2,3} • Rita Rastogi Kalyani^{1,3}

Cosa pensano i geriatri?

Table 1 Current professional society guidelines for glycemic control in older adults with diabetes

Professional society	Older age definition	Recommendations	
American Diabetes Association (ADA) [1]	≥65 years	Health status	HbA1c
		Healthy	<7.5%
		Intermediate	<8.0%
		Poor	<8.5%
American Geriatrics Society [2]	≥65 years	Category	HbA1c
		Overall	7.5–8.0%
		Healthy/few comorbidities	7.0–7.5%
		Poor health	8.0–9.0%
American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) [3]	No age indicated	Category “Less healthy”	Glycemic control “Less stringent”
International Diabetes Federation [4]	≥70 years	Category	HbA1c
		Functionally independent	7.0–7.5%
		Functionally dependent	7.0–8.0%
		Frail/dementia	Up to 8.5%
		End of life	“Avoid symptomatic hyperglycemia”
European Association for the Study of Diabetes [5]	No age indicated	Personalize HbA1c targets based on expected life duration, age, etc.	

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

Comparative Effectiveness for Glycemic Control in Older Adults with Diabetes

Curr Geri Rep (2017) 6:175–186

Michael Quartuccio¹ • Brian Buta^{2,3} • Rita Rastogi Kalyani^{1,3}

Cosa pensano i geriatri?

Table 2 Cardiovascular outcomes for diabetes medications in those with diabetes and differences by age

Medication class	Specific medication	Trial	Overall CV events	Differences in CV events by age
DPP-IV inhibitors	<i>Alogliptin</i> [20–22, 23••]	EXAMINE	Neutral ^a	No difference ^e
	<i>Saxagliptin</i>	SAVOR	Neutral ^a	No difference ^e
	<i>Sitagliptin</i>	TECOS	Neutral ^a	No difference ^{e,f}
GLP-1 agonists	<i>Lixisenatide</i> [24–29]	ELIXA	Neutral ^a	No difference ^e
	<i>Liraglutide</i>	LEADER	<u>Benefit^a</u>	Possible neutral effect in adults ≥60 years ^p
	<i>Semaglutide</i>	SUSTAIN	<u>Benefit^a</u>	No difference ^e
	<i>Exenatide ER</i>	EXSCEL	TBD ^g	
	<i>Albiglutide</i>	HARMONY outcomes	TBD ^g	
	<i>Dulaglutide</i>	REWIND	TBD ^g	
	<i>Empagliflozin</i> [30••, 31••]	EMPA-REG	<u>Benefit^a</u>	Benefit if ≥65 years, neutral if <65 years ($p = 0.01$ for interaction)
SGLT-2 inhibitors	<i>Canagliflozin</i> [33]	CANVAS	<u>Benefit^a</u>	Possibly greater benefit in adults ≥65 years old ^p
	<i>Dapagliflozin</i>	DECLARE	TBD ^g	
	Insulin glargine [34]	ORIGIN	Neutral ^a	No difference ^e
Sulfonylureas (SUs)/meglitinides	All SUs [35, 36]		? Harm ^b	Not studied
	2nd generation		Neutral ^b	Not studied
Thiazolidinediones	Rosiglitazone [37–40]		? Harm ^b	Not studied
	Pioglitazone		Neutral ^c	Not studied
Biguanides	Metformin [12, 41]		<u>Benefit</u>	Not studied
Alpha-glucosidase inhibitors	Acarbose [42]	ACE	TBD ^{g,h}	TBD
Amylin agonists	Pramlintide [43]		Neutral ^a	Not studied

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

Cosa è anche cambiato nel nostro scenario



- ✓ L'aspettativa di vita della popolazione è aumentata
- ✓ Il peso corporeo dei nostri pazienti è notevolmente aumentato
- ✓ Abbiamo farmaci antidiabetici efficaci senza esporre il paziente a crisi ipoglicemiche
- ✓ Ridotte risorse economiche



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

Sovrappeso ed Obesità

1.9 MILIARDI

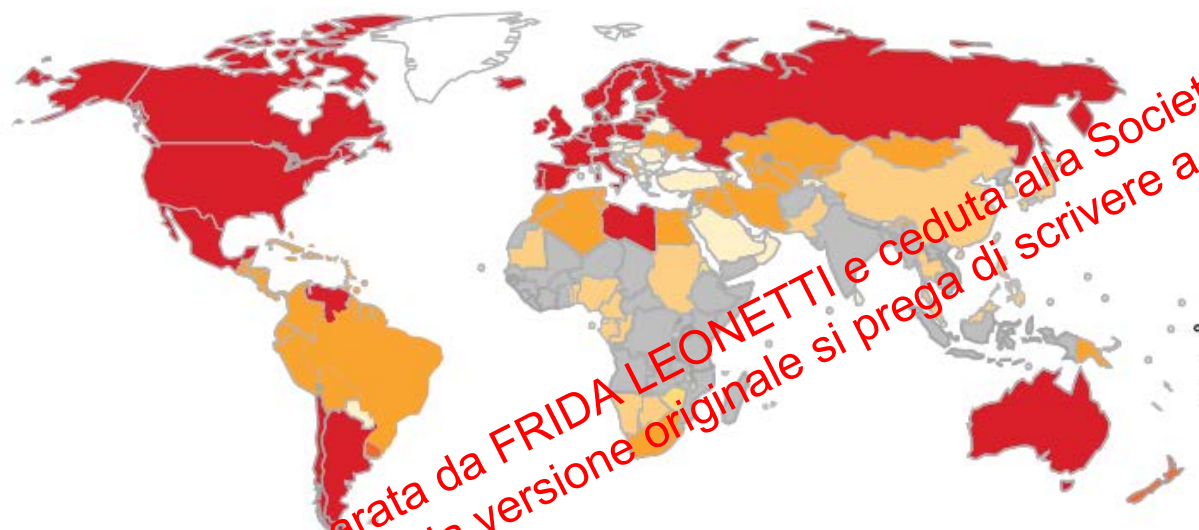
persone adulte in sovrappeso nel 2014

39% della popolazione

600 MILIONI

persone adulte obese nel 2014

13% della popolazione mondiale



<20.0

20.0-39.9

40.0-59.9

>60.0

Non applicabile

No data

In Italia:

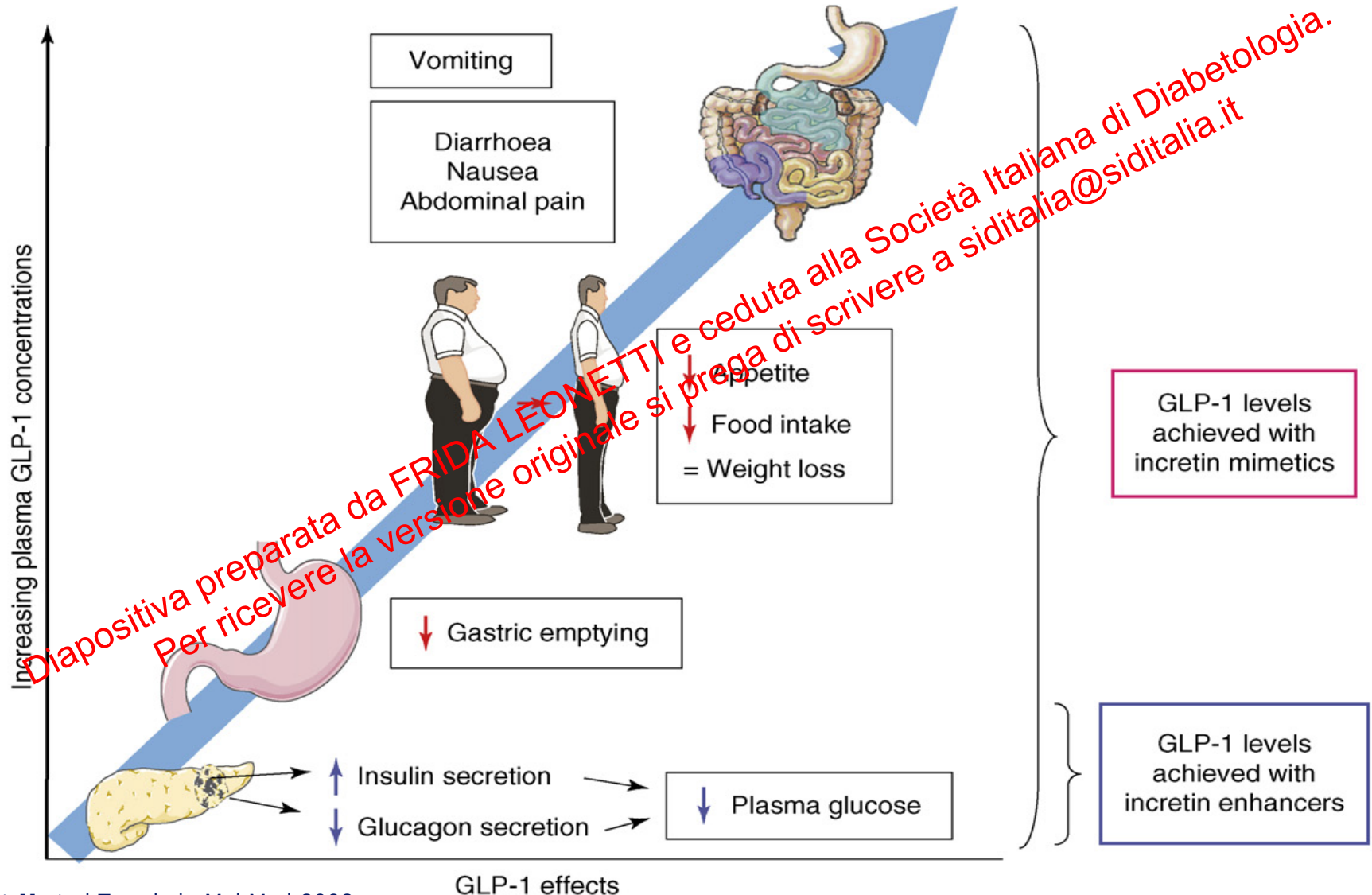
✓ abbiamo in eccedenza ponderale il 44 % della popolazione (in sovrappeso + obesi)

✓ fra i diabetici almeno 85% è in eccedenza ponderale (**DIABESITA'**)



Diapositiva preparata da FRIDA LEONETTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it
Fonte: OMS 2015:

Relazione dose-risposta per gli effetti del GLP-1



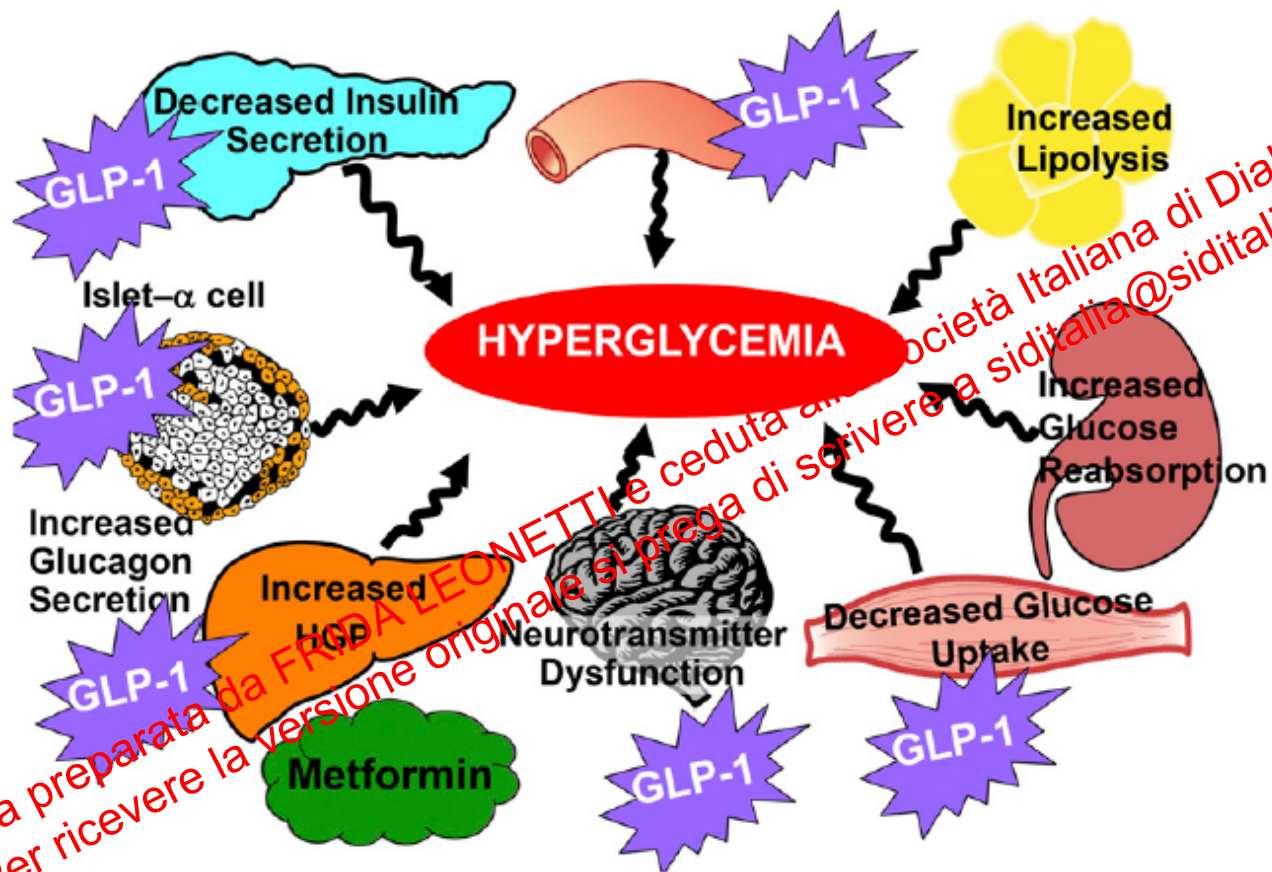
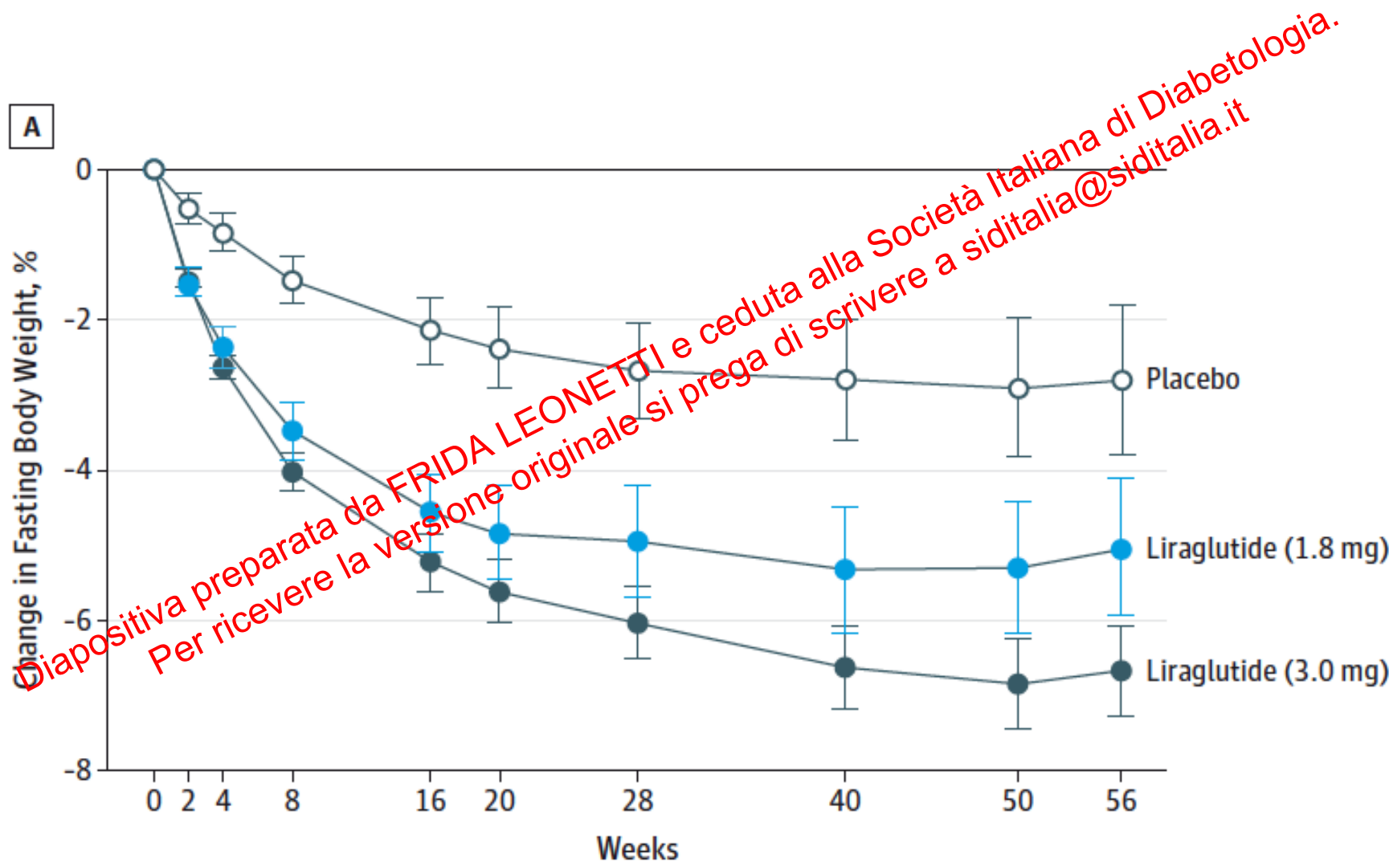


Figure 1—GLP-1 RAs correct six components of the Ominous Octet, whereas metformin corrects only one component.

Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes

The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial

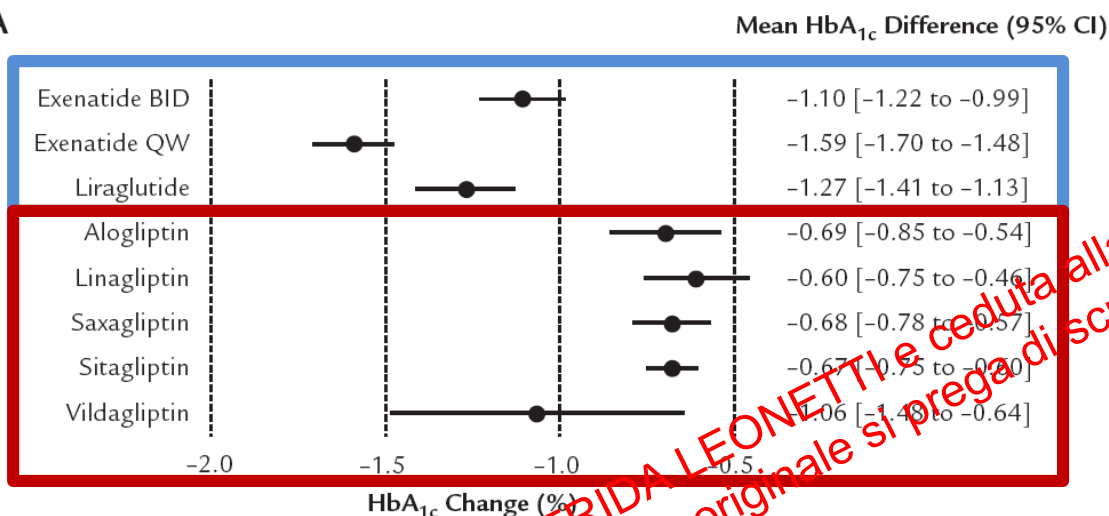


Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review

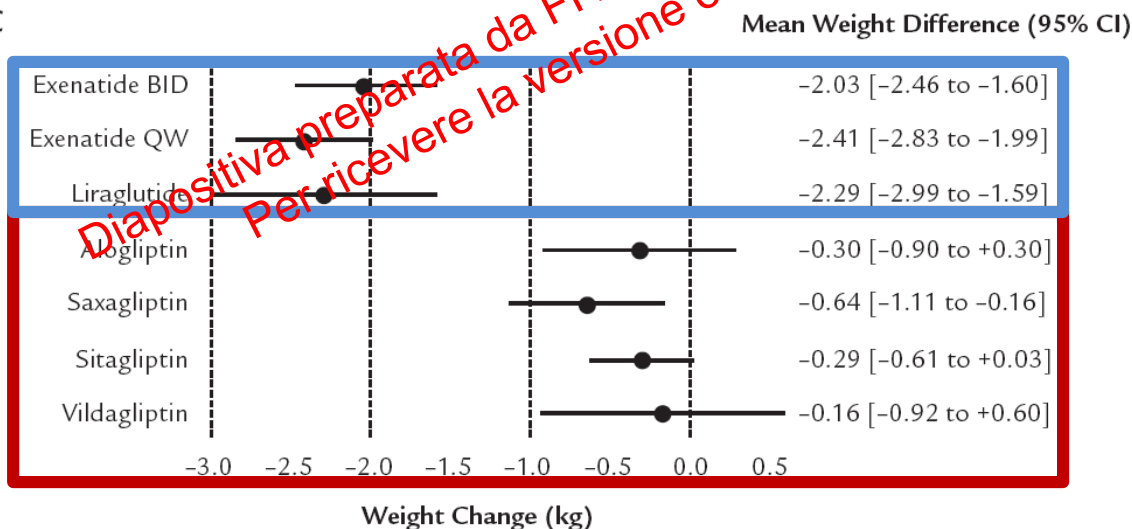
Clinical Therapeutics/Volume 34, Number 6, 2012

Identificati **362 studi clinici**, di cui **80** sono stati inclusi nella metanalisi

A



C



Analoghi del GLP-1:

↓ PESO e ↓ HbA_{1c}

Inibitori del DDP-4:

= PESO ↓ HbA_{1c}

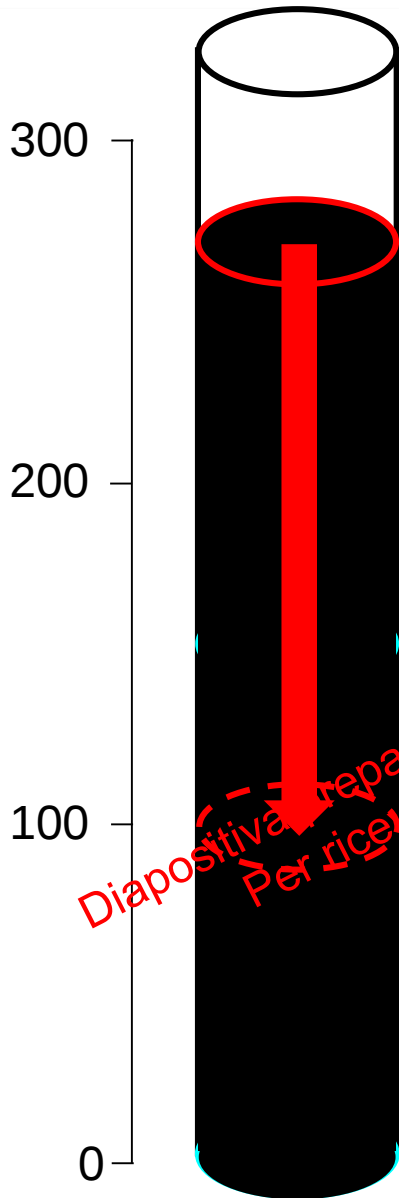
Possiamo anche perdere calorie

Inibitori del SGLT2 receptor

Farmaci che inibiscono la maggior parte
del riassorbimento renale attraverso
l'inibizione del recettore SGLT2

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

SGLT2 inibitore aumenta la glicosuria



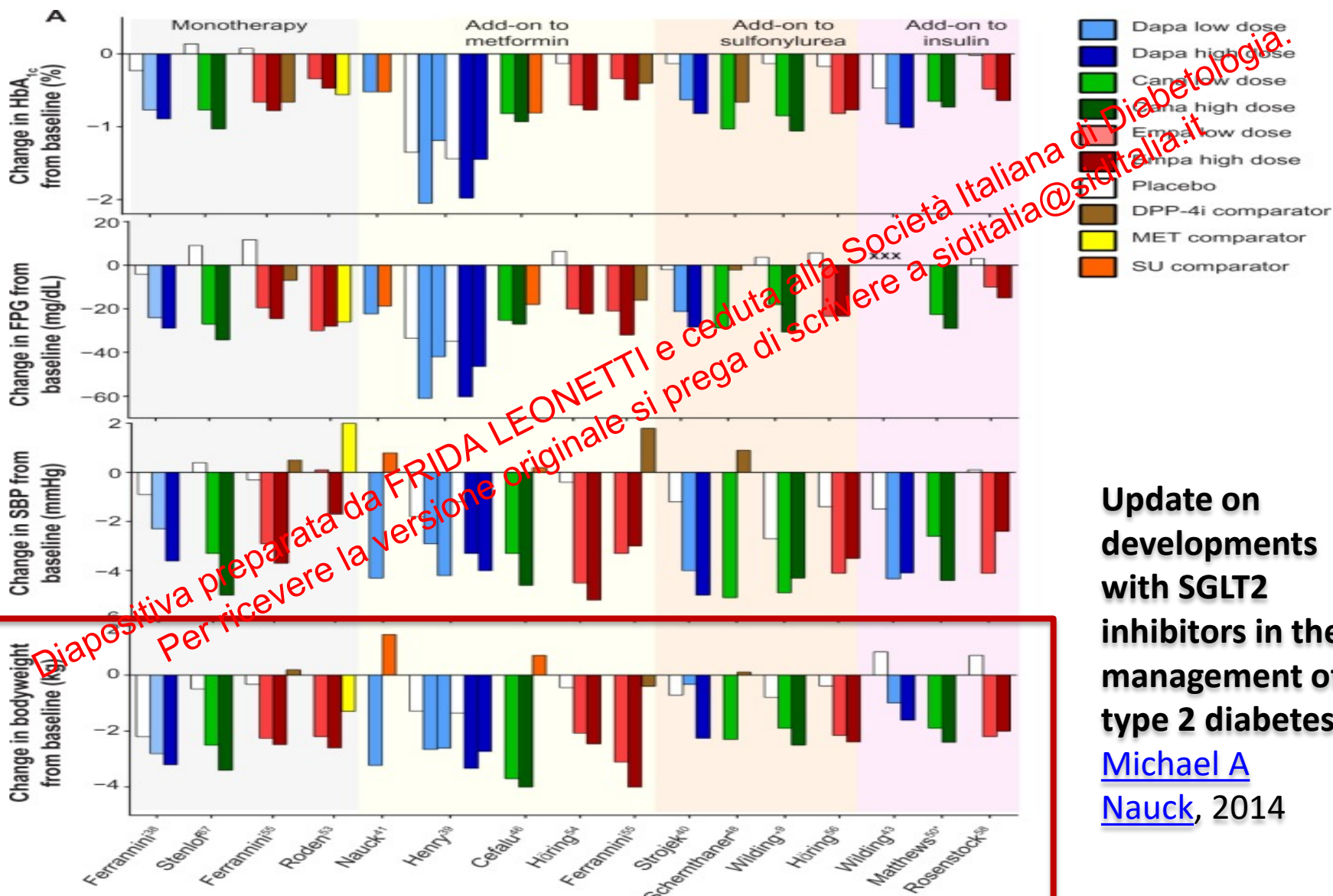
La quantità di glucosio perso con le urine dipende da:

1. glicemia
2. funzione renale (eGFR)

Quantità media di perdita giornaliera pari a 50 g/giorno
Pari quindi a 200 calorie

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

Inibitori del SGLT2 receptor



Cosa è anche cambiato nel nostro scenario



- ✓ L'aspettativa di vita della popolazione è aumentata
- ✓ Il peso corporeo dei nostri pazienti è notevolmente aumentato
- ✓ Abbiamo farmaci antidiabetici efficaci senza esporre il paziente a crisi ipoglicemiche
- ✓ Ridotte risorse economiche



Quale farmaco scegliere? E quando?

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach

Diabetes Care 2015;38:140–149

Silvio E. Inzucchi,¹ Richard M. Bergenstal,²
John B. Buse,³ Michaela Diamant,⁴
Ele Ferrannini,⁵ Michael Nauck,⁶
Anne L. Peters,⁷ Apostolos Tsapas,⁸
Richard Wender,^{9,10} and
David R. Matthews^{11,12,13}

- Efficacia
- Rischio ipoglicemie
- Effetto sul peso
- Effetti collaterali
- Costo

Mono-therapy

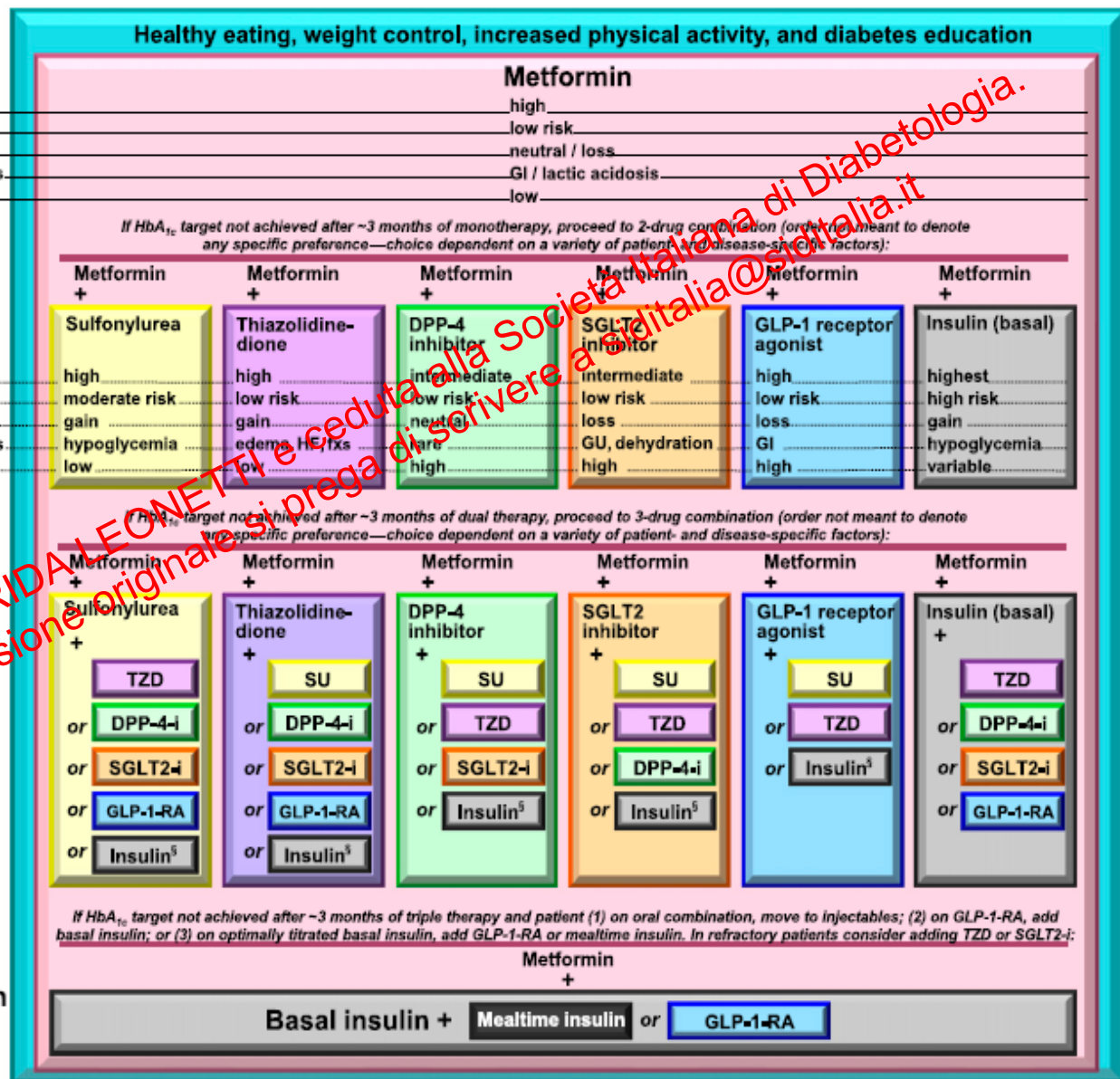
Efficacy⁺
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs⁺

Dual therapy⁺

Efficacy⁺
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs⁺

Triple therapy

Combination injectable therapy[‡]



Diapositiva preparata da FRIDA LEONETTI e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Metformina : 50 anni di storia

Is It Time to Change the Type 2 Diabetes Treatment Paradigm?
No! Metformin Should Remain the Foundation Therapy for Type 2 Diabetes

Silvio E. Inzucchi

1957 – 2017
messa a punto da
Jean Sterne, medico e
farmacologo francese

Diabetes Care 2017;40:1128–1132 | <https://doi.org/10.2337/dc16-2372>

Riduzione del RR: 0.54 – 0.6

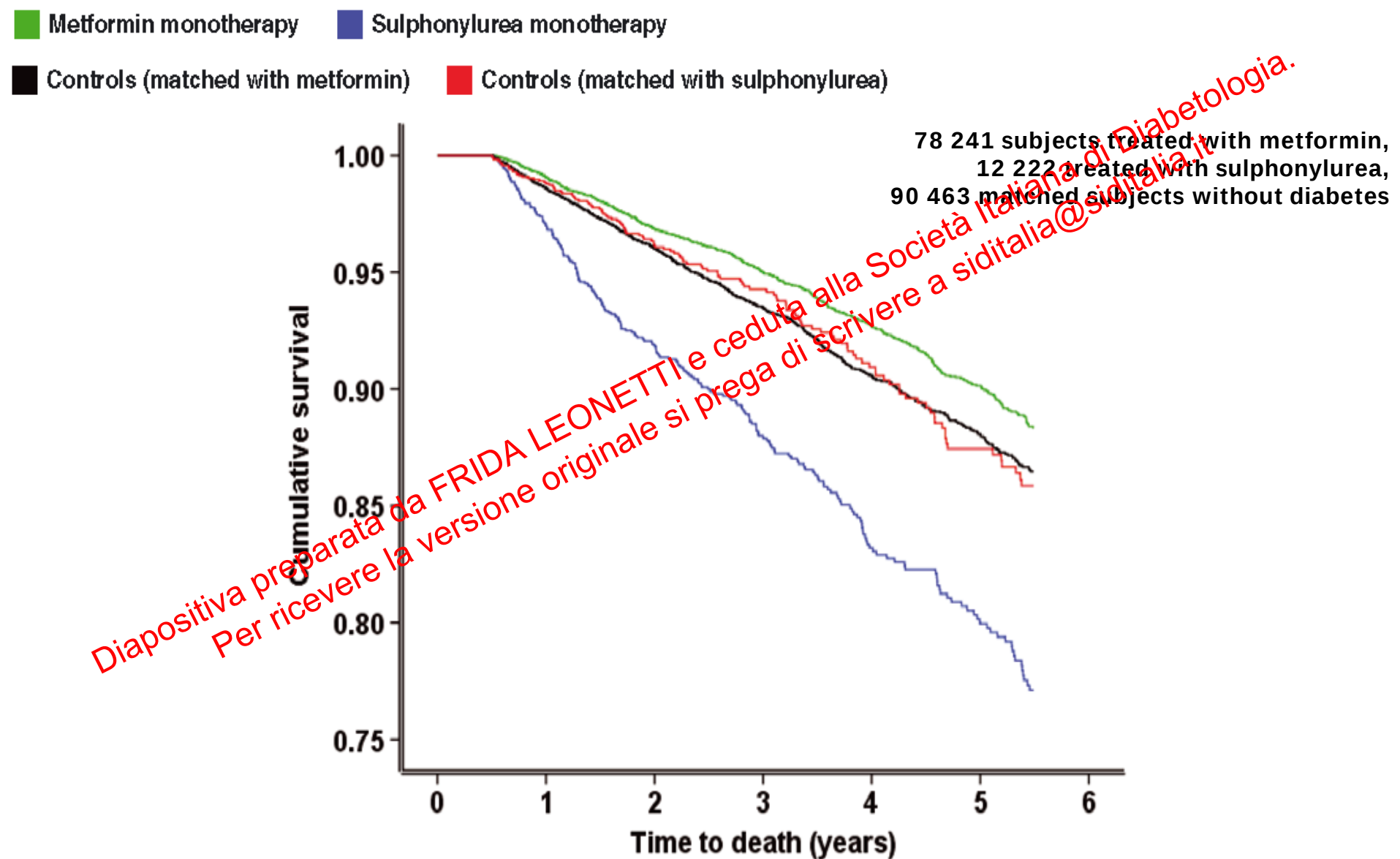
**Infarto del miocardio, sindrome coronarica acuta,
stroke, rivascularizzazioni, mortalità**

Table 2—Randomized clinical trials involving metformin and CVD outcomes

Trial/year	Comparison	Study population	N	Main CVD outcome(s)	HR (95% CI)	P
UKPDS 34 (4) (1998)	Metformin vs. diet	Overweight, newly diagnosed	1,704	All-cause mortality	0.64 (0.45, 0.91)	NR
	Metformin vs. SU/insulin	T2D patients		Myocardial infarction	0.61 (0.41, 0.89)	0.010
HOME (6) (2009)	Metformin vs. placebo	T2D patients on insulin	390	Expanded MACE*	0.61 (0.40, 0.94)	0.02
SPREAD-DIMCAD (7) (2013)	Metformin vs. glipizide	T2D patients with CAD	304	Expanded MACE†	0.54 (0.30, 0.90)	0.026

CAD, coronary artery disease; MACE, major adverse cardiovascular events; NR, not reported; SU, sulfonylurea. *Myocardial infarction, acute coronary syndrome, coronary or peripheral revascularization, electrocardiogram changes, heart failure, stroke/transient ischemic attack. †Cardiovascular cause, death from any cause, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or arterial revascularization.

Kaplan–Meier curves comparing metformin or sulphonylurea monotherapy with their matched non-diabetic control group in patients aged 71–75 years at baseline from the UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD)



la metformina in relazione al cambio del nostro scenario

METFORMINA

- ✓ Aumento aspettativa di vita
- ✓ Aumento del peso corporeo
- ✓ Riduzione ipoglicemiche
- ✓ Bassi costi



Metformin and ageing: improving ageing outcomes beyond glycaemic control

Diabetologia (2017) 60:1630–1638

Willy Marcos Valencia^{1,2} • Ana Palacio^{1,2,3} • Leonardo Yamala^{1,2,3} • Hermes Florez^{1,2,3}

- ✓ Riduce infiammazione
- ✓ Migliora il danno cellulare
- ✓ Migliora aspetti cognitivi
- ✓ Migliora la depressione

Metformin might inhibit the ageing process
Metformin reduces inflammation and ameliorates DNA and cellular damage. Data from definitive large randomised clinical trials in humans are lacking, but observational and pilot data show that metformin may improve clinical outcomes beyond diabetes, including cognition, depression and other ageing outcomes.

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach

Diabetes Care 2015;38:140–149

Silvio E. Inzucchi,¹ Richard M. Bergenstal,²
John B. Buse,³ Michaela Diamant,⁴
Ele Ferrannini,⁵ Michael Nauck,⁶
Anne L. Peters,⁷ Apostolos Tsapas,⁸
Richard Wender,^{9,10} and
David R. Matthews^{11,12,13}

- Efficacia
- Rischio ipoglicemie
- Effetto sul peso
- Effetti collaterali
- Costo

Mono-therapy

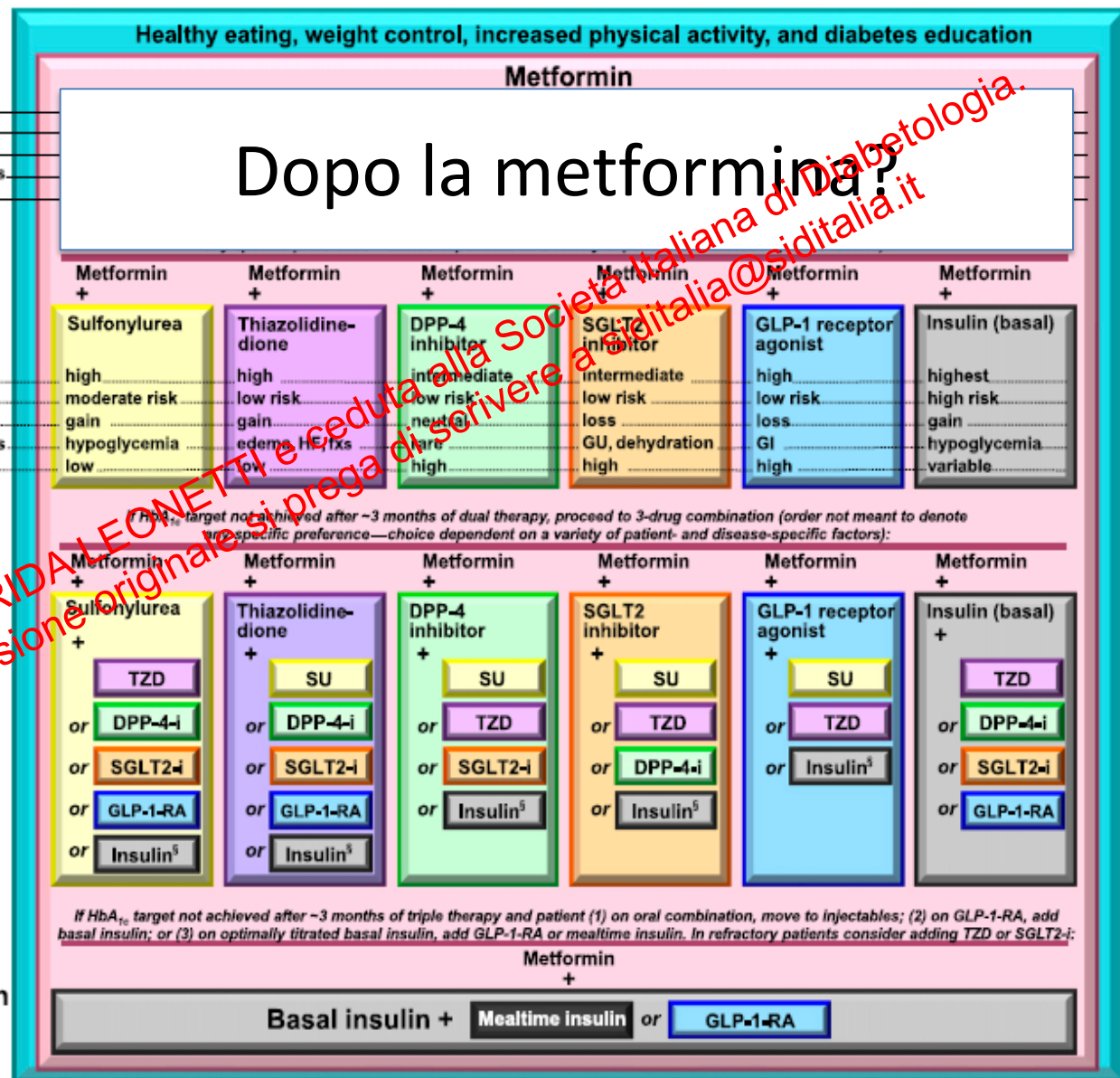
Efficacy*
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs*

Dual therapy[†]

Efficacy*
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs*

Triple therapy

Combination injectable therapy[‡]



Diapositiva preparata da FRIDA LEONETTI e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Inibitori del DPP-IV

Safety Profile

Sitagliptin						Glipizide
	Placebo	5 mg	12.5 mg	25 mg	50 mg	5–20 mg
% of patients	(n=125)	BID (n=124)	BID (n=123)	BID (n=123)	BID (n=122)	QD (n=123)
Treatment-related adverse events	10	9	16	14	12	28
Serious adverse events	3	3	2	1	3	5
Discontinuation	0	1	2	1	2	3
Hypoglycemia	2	0	4	4	2	17



Tolerability and efficacy of glycemic control with saxagliptin in older patients (aged ≥ 65 years) with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus

Efficacia e tollerabilità

Table 4A Adverse events in older and younger patients with type 2 diabetes mellitus from five pooled studies of saxagliptin vs placebo as monotherapy and as add-on therapy^{18-21,24}

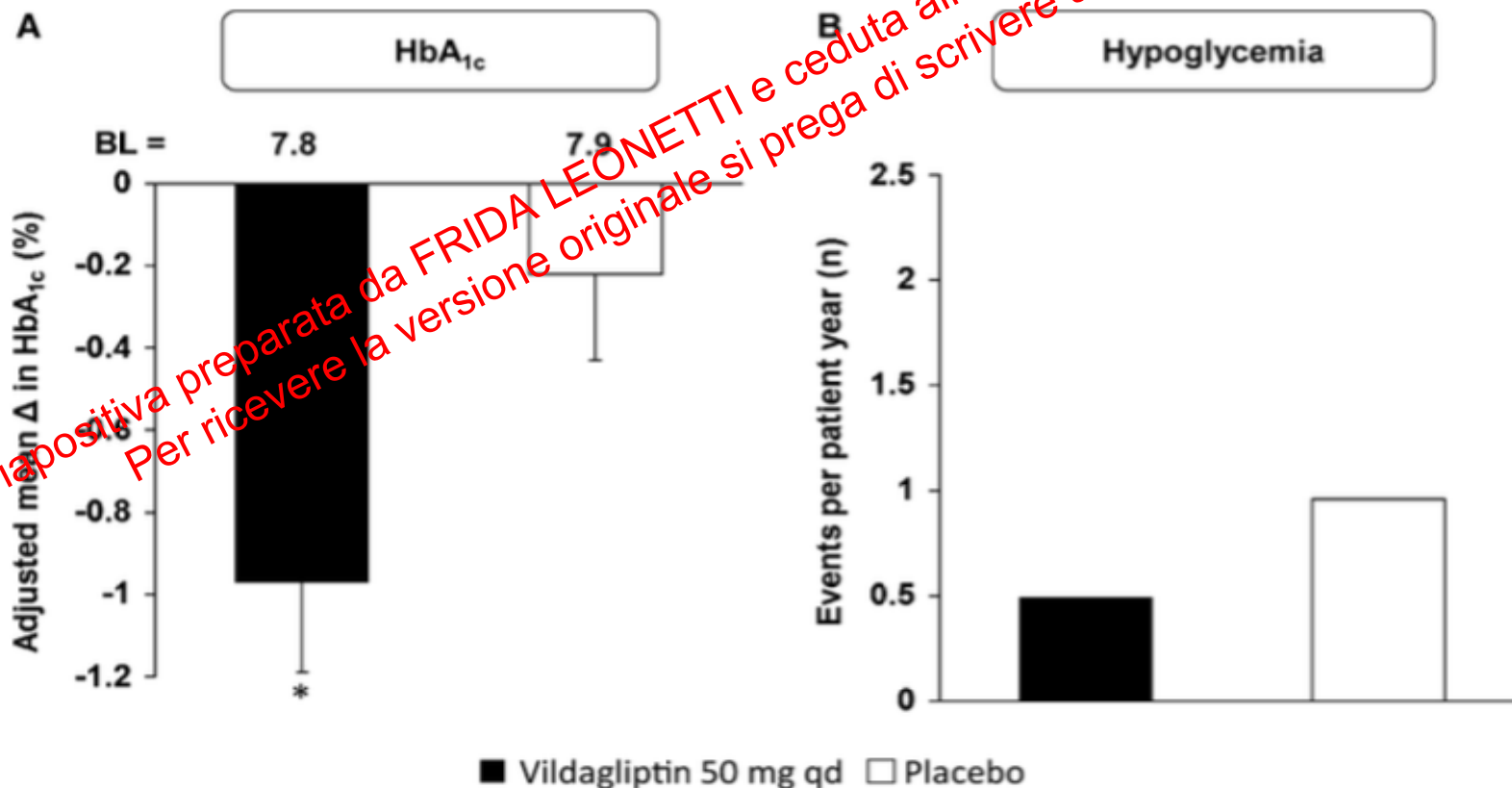
	Age ≥ 65 years			Age < 65 years		
	SAXA 2.5 mg n = 149	SAXA 5 mg n = 142	PBO n = 137	SAXA 2.5 mg n = 733	SAXA 5 mg n = 740	PBO n = 662
Hypoglycemia, n (%)						
Reported ^b	14 (9.4)	9 (6.3)	11 (8.0)	53 (7.2)	60 (8.1)	43 (6.5)
Confirmed ^c	1 (0.7)	0	1 (0.7)	6 (0.8)	4 (0.5)	2 (0.3)
Hypoglycemia excluding study of saxagliptin add-on to glyburide, n (%)	n = 106	n = 100	n = 85	n = 528	n = 529	n = 447
Reported ^b	8 (7.5)	4 (4.0)	5 (5.9)	23 (4.4)	26 (4.9)	17 (3.8)
Confirmed ^c	0	0	0	2 (0.4)	0	1 (0.2)

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

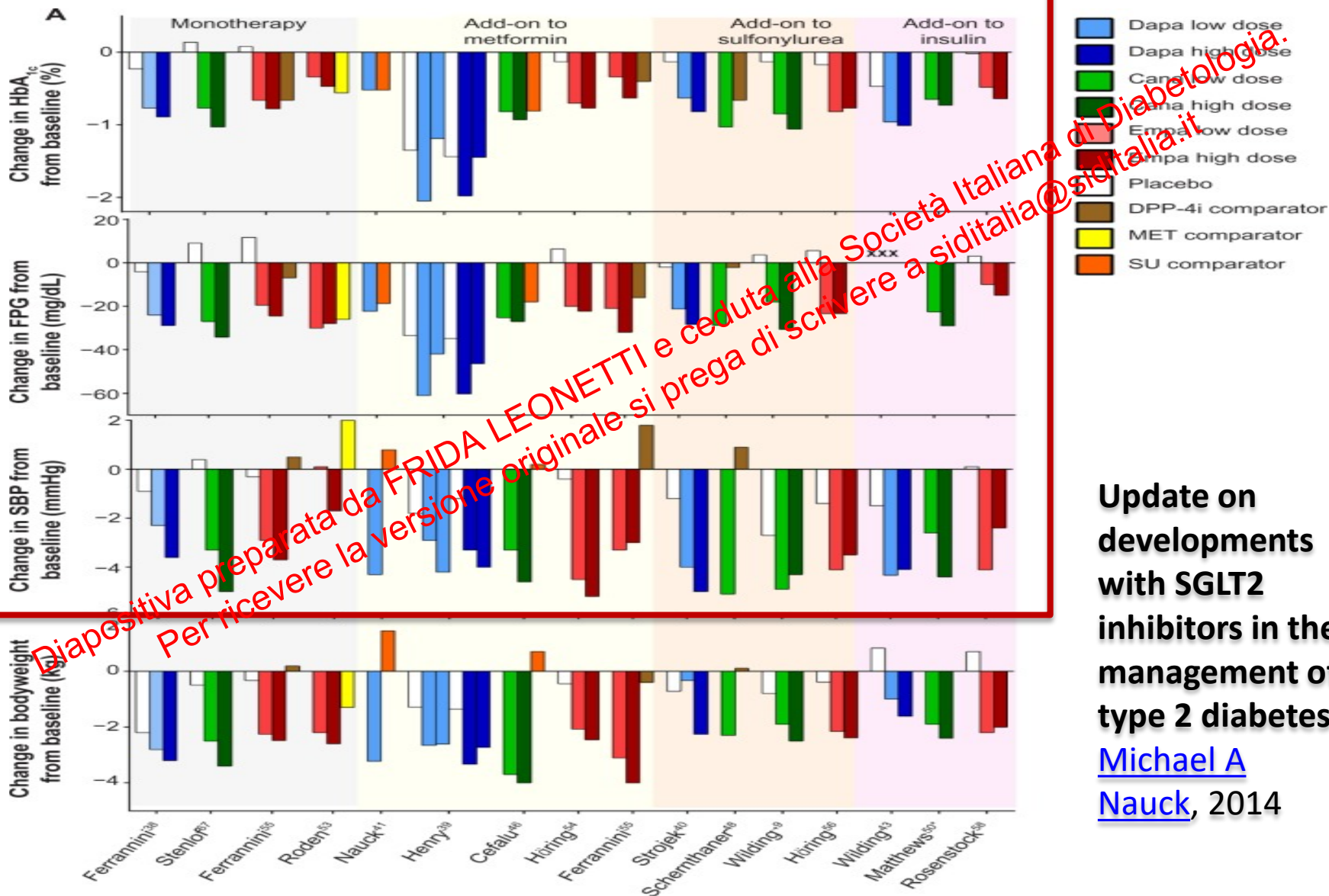


Experience with Vildagliptin in Patients ≥ 75 Years with Type 2 Diabetes and Moderate or Severe Renal Impairment

Efficacia ed ipoglicemie



Inibitori del SGLT2 receptor



Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach

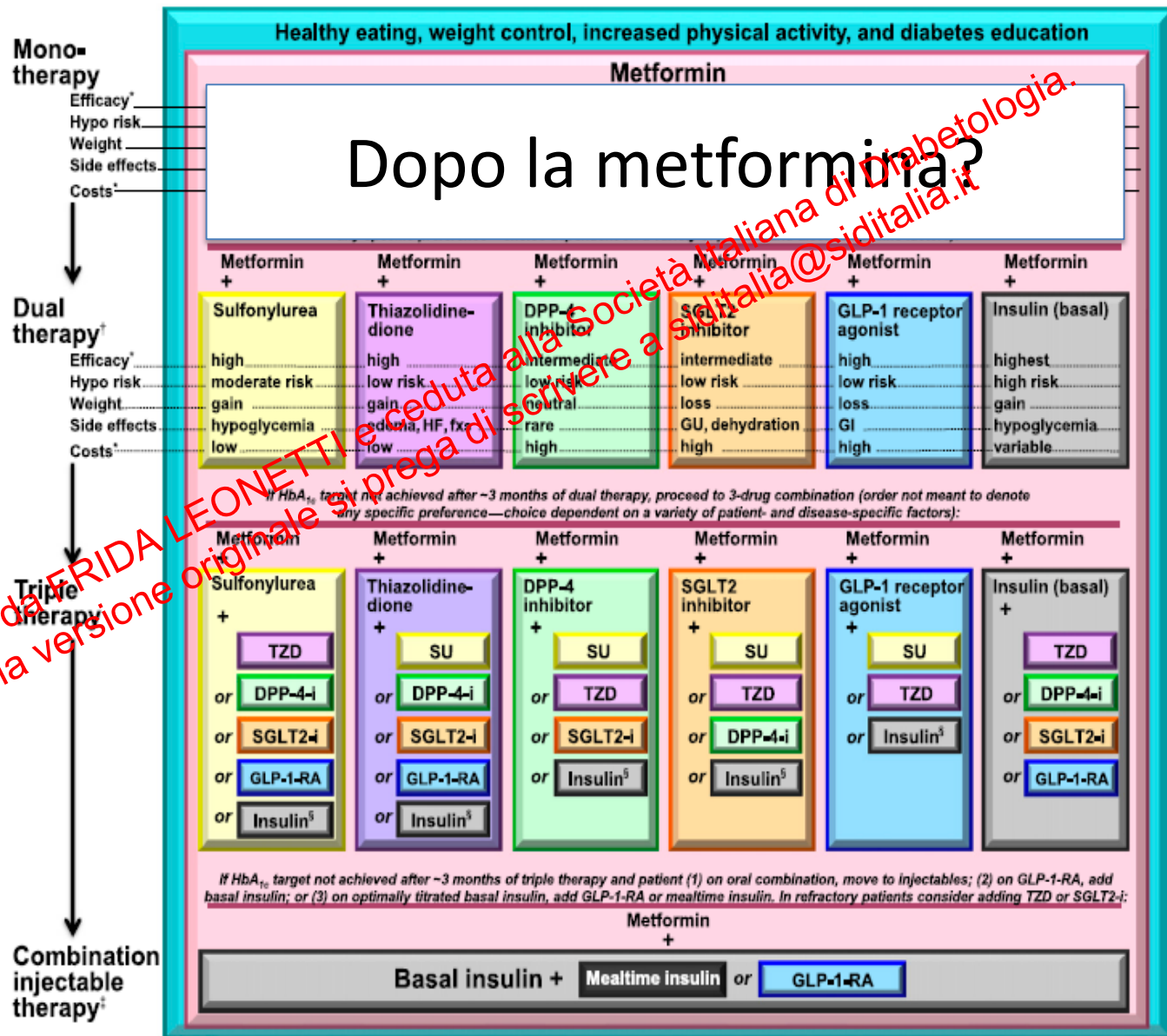
Diabetes Care 2015;38:140–149

Silvio E. Inzucchi,¹ Richard M. Bergenstal,²
John B. Buse,³ Michaela Diamant,⁴
Ele Ferrannini,⁵ Michael Nauck,⁶
Anne L. Peters,⁷ Apostolos Tsapas,⁸
Richard Wender,^{9,10} and
David R. Matthews^{11,12,13}

- Efficacia
- Rischio ipoglicemie
- Effetto sul peso
- Effetti collaterali
- Costo

Riduzione del rischio CV

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



Mortalità e rischio CV

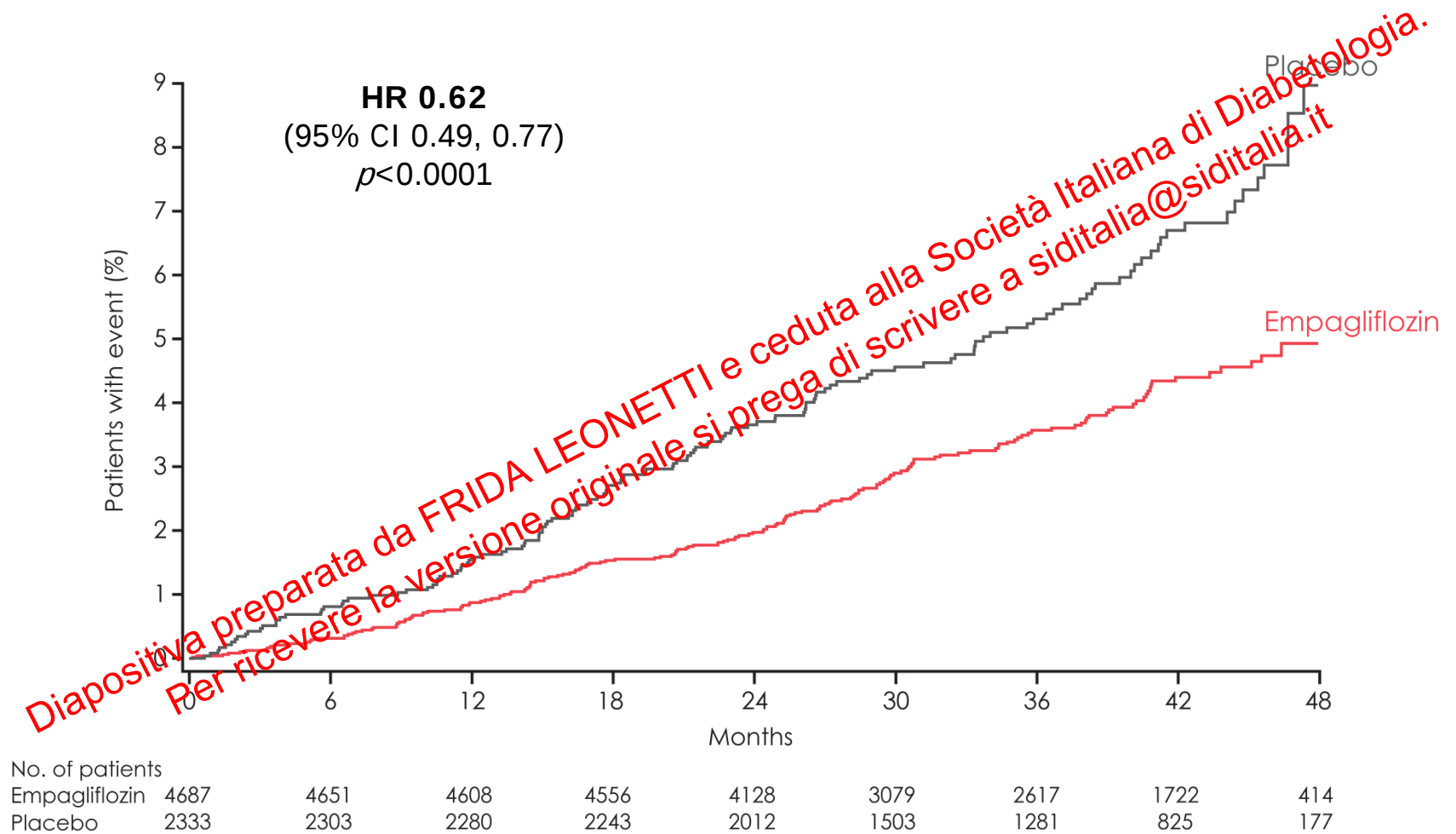
ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

METHODS

We randomly assigned patients to receive 10 mg or 25 mg of empagliflozin or placebo once daily. The primary composite outcome was death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke, as analyzed in the pooled empagliflozin group versus the placebo group. The key secondary composite outcome was the primary outcome plus hospitalization for unstable angina.

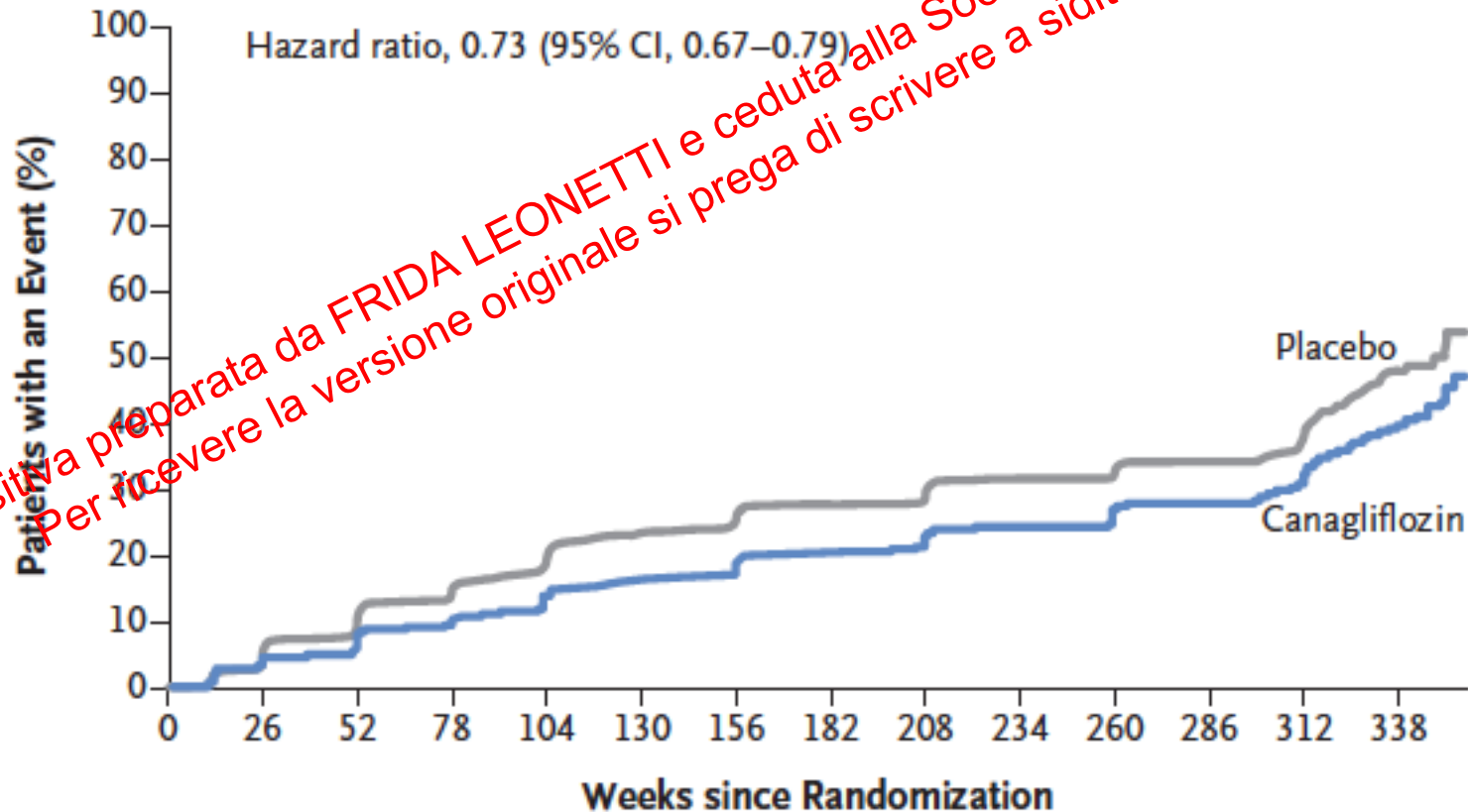
Mortalità CV



Cumulative incidence function. HR, hazard ratio

Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes

C Progression of Albuminuria



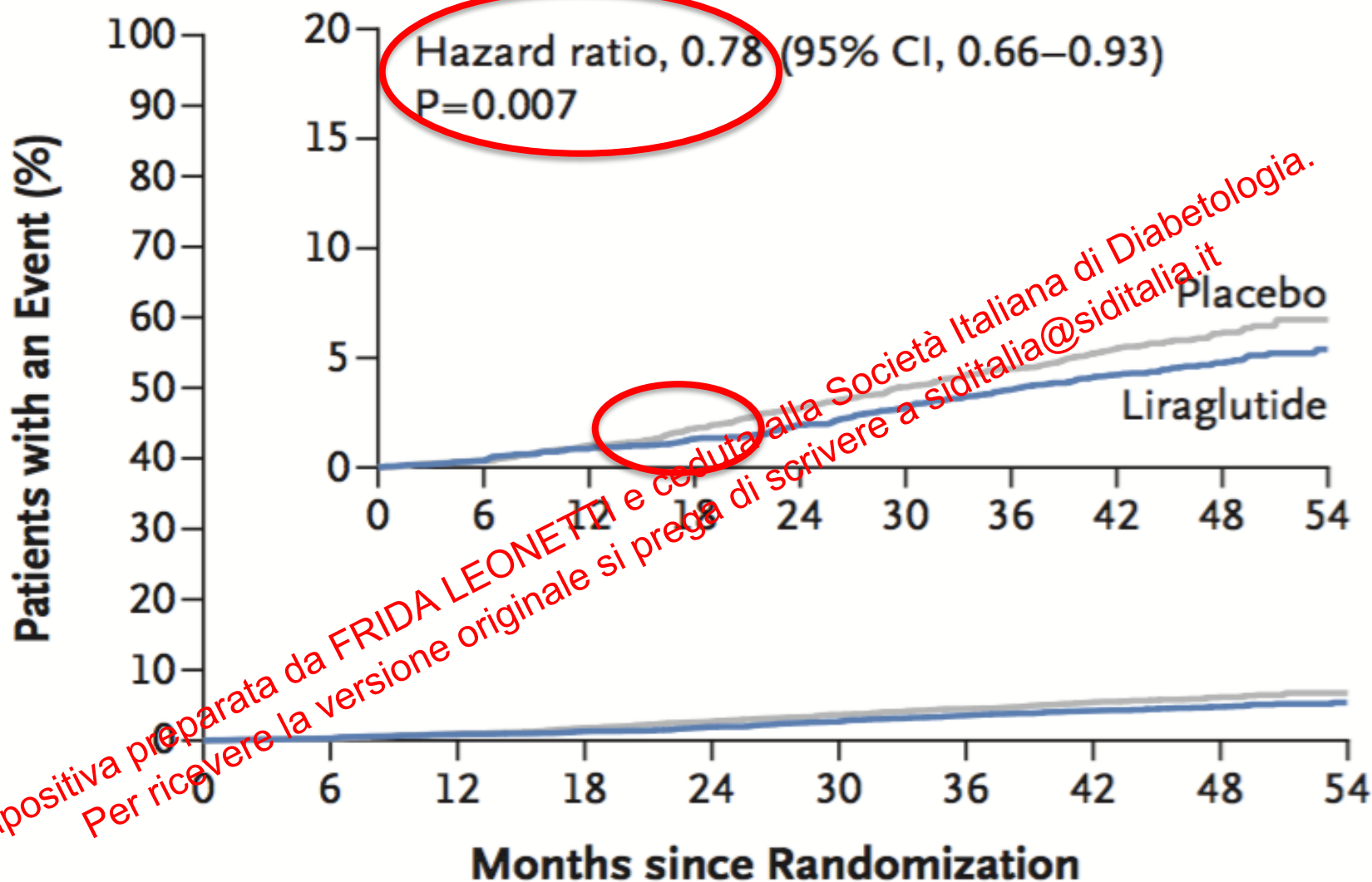
ORIGINAL ARTICLE

Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Steven P. Marso, M.D., Gilbert H. Daniels, M.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D.,
Peter Kristensen, M.D., E.M.B.A., Johannes F.E. Mann, M.D.,
Michael A. Nauck, M.D., Steven E. Nissen, M.D., Stuart Pocock, Ph.D.,
Neil R. Bouillon, F.Med.Sci., Lasse S. Ravn, M.D., Ph.D.,
William M. Steinberg, M.D., Mette Stockner, M.D., Bernard Zinman, M.D.,
Richard M. Bergenstal, M.D., and John B. Buse, M.D., Ph.D., for the LEADER
Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators*

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

B Death from Cardiovascular Causes



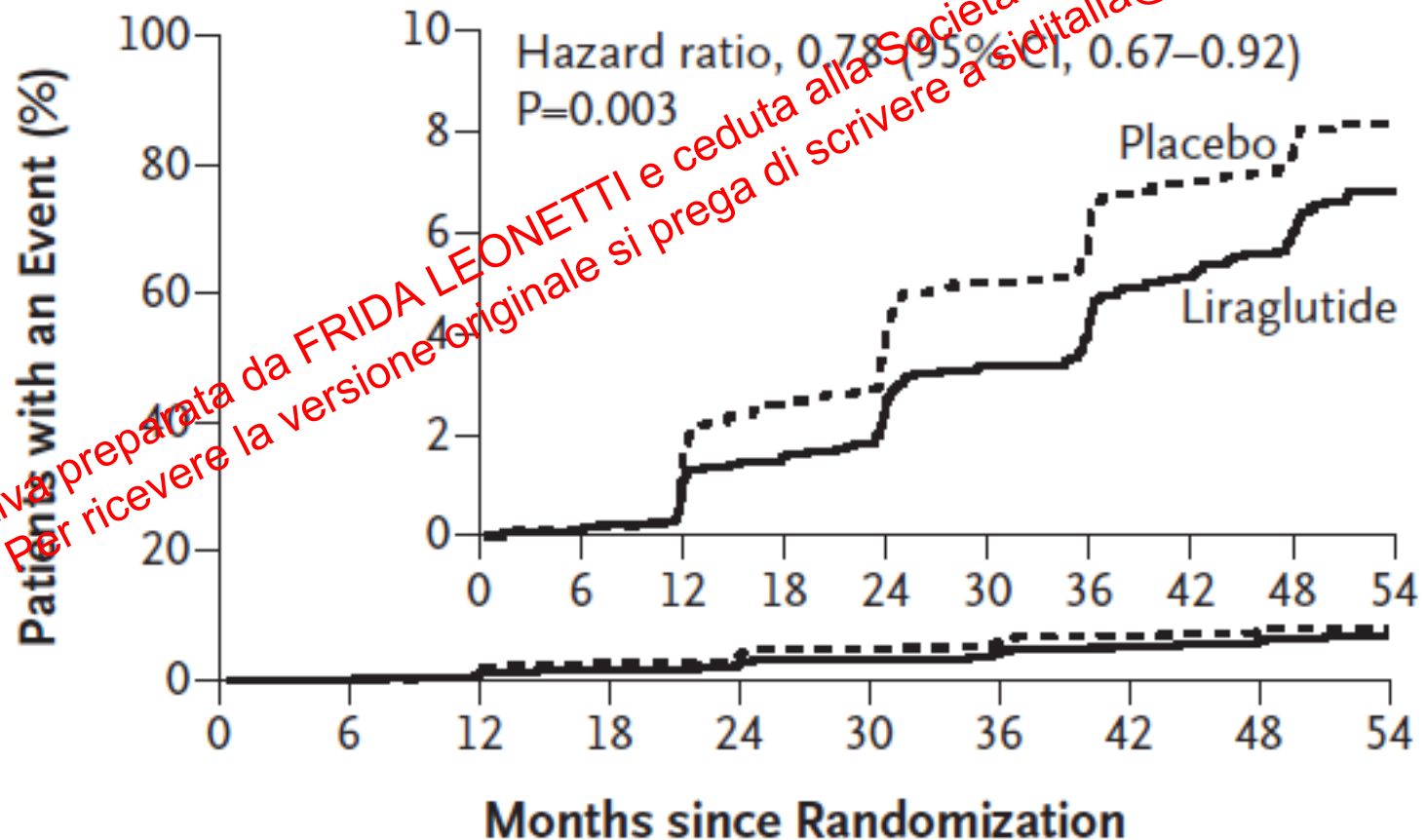
No. at Risk

Liraglutide	4668	4641	4599	4558	4505	4445	4382	4322	1723	484
Placebo	4672	4648	4601	4546	4479	4407	4338	4267	1709	465

Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes

NEJM 2017

A Composite Renal Outcome



L'evoluzione della terapia del diabete tipo 2

- Take home message -



**Terapia basata sul
raggiungimento del
target glicemico**



**Terapia basata sul
target "globale"
del diabete**

**Terapia sempre più
personalizzata**

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