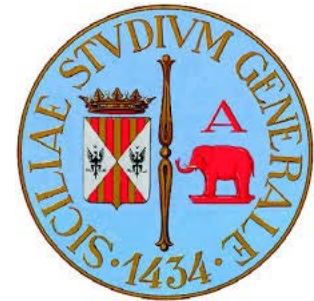


XI Edizione PARMA DIABETE

Inibitori dell'enzima DPP4 nell'anziano

Francesco Purrello
Università di Catania



Diapositiva preparata da FRANCESCO PURRELLO 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	76.069	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

American Diabetes Association

Patient characteristics/ health status	Rationale	Reasonable A1c goal†
→ Healthy (few coexisting chronic illnesses, intact cognitive and functional status)	Longer remaining life expectancy	<7.0% (58 mmol/mol)
→ Complex/intermediate (multiple coexisting chronic illnesses* or 2+ instrumental ADL impairments or mild-to-moderate cognitive impairment)	Intermediate remaining life expectancy, high treatment burden, hypoglycemia vulnerability, fall risk	<8.0% (64 mmol/mol)
→ Very complex/poor health (LTC or end-stage chronic illnesses** or moderate-to-severe cognitive impairment or 2+ ADL dependencies)	Limited remaining life expectancy makes benefit uncertain	<8.5%† (69 mmol/mol)

Diapositiva preparata da FRANCESCO PURRELLO 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

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

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



SID
Società Italiana
di Diabetologia



SOCIETÀ ITALIANA
DI GERONTOLOGIA
E GERIATRIA

POSITION STATEMENT

Personalizzazione del trattamento dell'iperglicemia nell'anziano con diabete tipo 2

Autori per la Società Italiana di Gerontologia e Geriatria:

Raffaele Antonelli Incalzi, Nicola Ferrara, Stefania Maggi, Giuseppe Paolisso, Gianluigi Vendemiale.

Autori per la Società Italiana di Diabetologia:

Enzo Bonora, Andrea Giaccari, Gianluca Perseghin, Francesco Purrello, Giorgio Sesti

Roberto Miccoli ha curato la edizione

Raccomandazioni

- Nei diabetici anziani gli obiettivi glicemici devono essere individualizzati in funzione del farmaco utilizzato ed il potenziale rischio di ipoglicemia.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)

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

Obiettivi glicemici

Raccomandazioni

- Nei diabetici anziani gli obiettivi glicemici devono essere individualizzati in funzione del farmaco utilizzato ed il potenziale rischio di ipoglicemia.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)
- In caso di utilizzo di farmaci a basso rischio di ipoglicemia (metformina, DPP4 inibitori, pioglitazone, SGLT-2 inibitori, agonisti del recettore del GLP-1 ed acarbosio o loro combinazioni) l'obiettivo di HbA1c è $< 7.0\%$ ($< 53 \text{ mmol/mol}$).
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)

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

Raccomandazioni

- Nei diabetici anziani gli obiettivi glicemici devono essere individualizzati in funzione del farmaco utilizzato ed il potenziale rischio di ipoglicemia.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)
- In caso di utilizzo di farmaci a basso rischio di ipoglicemia (metformina, DPP4 inibitori, pioglitazone, SGLT-2 inibitori, agonisti del recettore del GLP-1 ed acarbosio o loro combinazioni) l'obiettivo di HbA1c è $< 7,0\%$ (< 53 mmol/mol).
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)
- Negli anziani nei quali risulta indispensabile l'utilizzo di farmaci a potenziale rischio di ipoglicemia (sulfoniluree, repaglinide, insulina o suoi analoghi), è appropriato un obiettivo meno restrittivo (HbA1c 7,0 – 7,5 %; 53 - 58 mmol/mol) che può essere più elevato (HbA1c 7,5 – 8,0 %; 58 - 64 mmol/mol) in presenza di fragilità (complicanze gravi, decadimento cognitivo, demenza, pluripatologie).
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)

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 FRANCESCO PURRELLO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Personalizzazione del trattamento dell'iperglicemia nell'anziano con diabete tipo 2

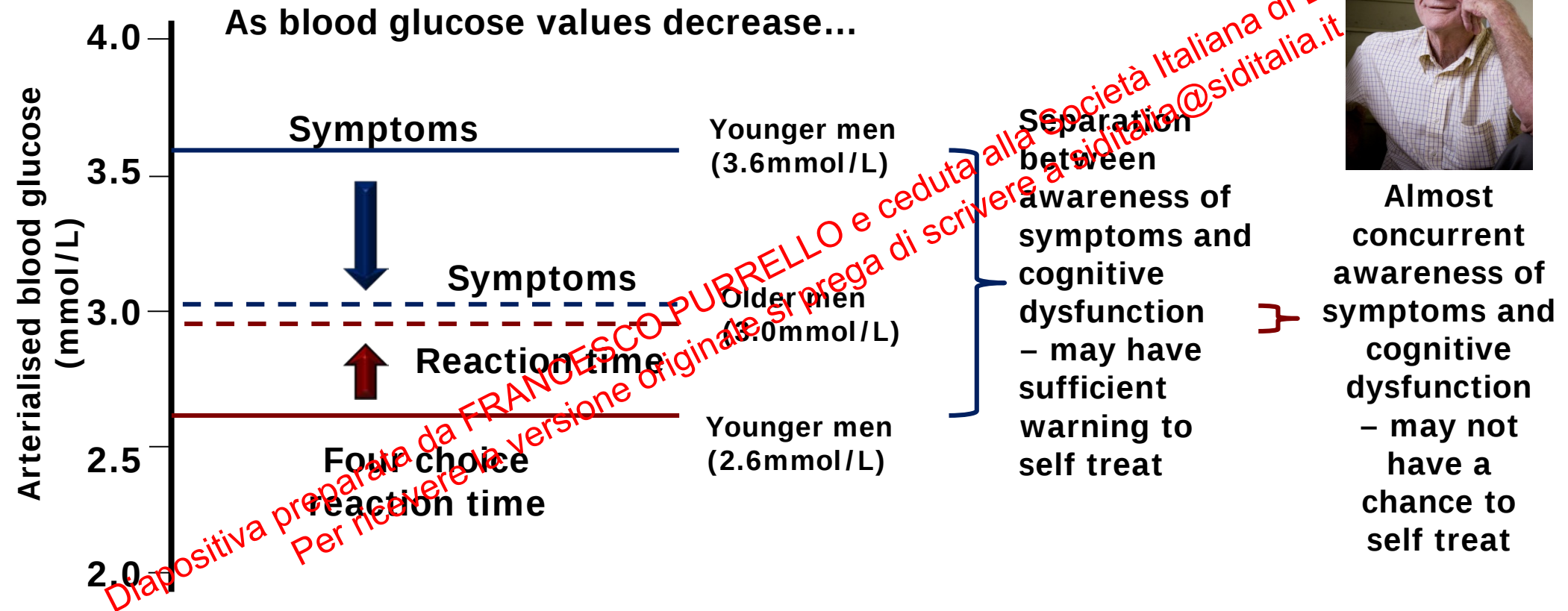
Terapia non-insulinica

Raccomandazioni

- A causa del rischio di ipoglicemia e di molteplici osservazioni in merito ad un aumentato rischio cardiovascolare, gli agonisti dei recettori delle sulfoniluree (sulfoniluree o repaglinide) non devono essere usati nella terapia del diabete dell'anziano a meno che non siano l'unica opzione possibile per controindicazione o non tollerabilità dei farmaci delle altre classi. Tra le sulfoniluree la molecola di scelta dovrebbe essere la gliclazide in quanto ha un più basso rischio di ipoglicemia e non è associata ad aumento del rischio cardiovascolare come le altre molecole della classe.

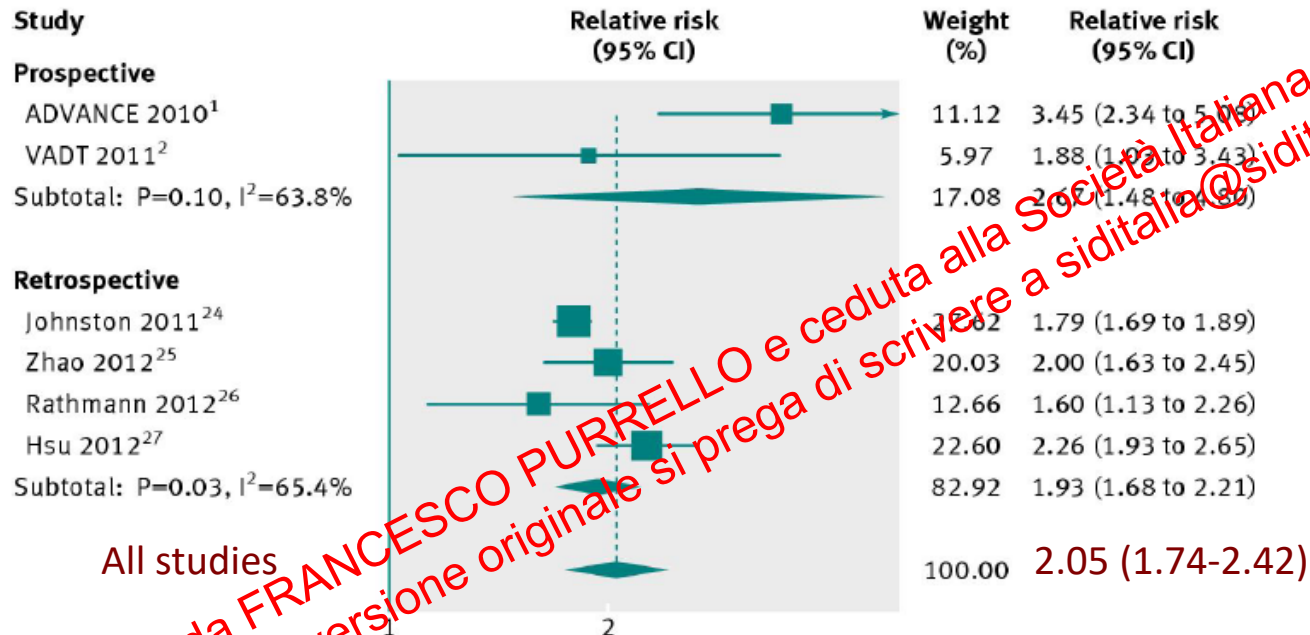
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)

Thresholds for hypoglycaemia awareness in elderly and young



With less advance warning of cognitive impairment when blood glucose falls, older patients may be more prone to severe hypoglycemia with sulfonylureas and insulin use

Severe hypoglycaemia and CVD



What this study adds

Conventional meta-analysis suggests that severe hypoglycaemia is associated with a higher risk of cardiovascular disease

Furthermore, a bias analysis indicates that comorbid severe illness alone may not entirely explain the positive association between severe hypoglycaemia and risk of cardiovascular disease

Avoiding severe hypoglycaemia may be important to prevent cardiovascular disease in people with type 2 diabetes

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

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) ^b	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)

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 demographic characteristics ^b	1.78 (1.30-2.44)	1.76 (1.37-2.26)
Prior hypoglycemic event ^a and demographic ^c 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)

Diapositiva preparata da FRANCESCO PURRELLO e condotta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Personalizzazione del trattamento dell'iperglicemia nell'anziano con diabete tipo 2

Terapia non-insulinica

Raccomandazioni

Per la loro efficacia, l'elevata tollerabilità, la semplicità d'uso, il profilo di sicurezza cardiovascolare e l'ampio numero di studi clinici randomizzati in popolazioni anziane, gli inibitori della DPP-4 rappresentano una opzione terapeutica da preferire a sulfoniluree e repaglinide nei pazienti anziani non adeguatamente controllati con la sola metformina o con intolleranza o controindicazioni alla metformina.

(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)

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

Sitagliptin Safety Profile

	Placebo (n=125)	5 mg BID (n=124)	12.5 mg BID (n=123)	25 mg BID (n=123)	50 mg BID (n=122)	Glipizide 5–20 mg QD (n=123)
% of patients						
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

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

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

Table 1 Pivotal phase III Studies (24 Weeks) of saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus

Study	Entry conditions	Number of patients aged ≥ 65 years	Number of patients aged < 65 years	Treatment groups	
				Saxagliptin	Comparator
SAXA vs PBO as monotherapy in drug-naïve patients					
NCT00121641 ¹⁸	HbA _{1c} 7%–10% (n = 401) ^a	63	338	2.5, 5, or 10 mg QD	PBO
				2.5 mg QD	PBO
NCT00316082 ²⁴	HbA _{1c} 7%–10% (n = 365)	64	301	2.5/5 mg QD ^b	PBO
				5 mg QD	PBO
SAXA vs PBO as add-on to continuing therapy with another oral antidiabetic drug					
NCT00121667 ²⁰	MET (1500–2550 mg/d ≤ 8 mg/kg)	117	626	2.5, 5, or 10 mg QD + MET	PBO + MET
(add-on to MET)	HbA _{1c} 7%–10% (n = 743)				
NCT00295633 ¹⁹	TZD (stable dose) ≥ 12 wk	87	478	2.5 or 5 mg QD + TZD ^c	PBO + TZD ^c
(add-on to TZD)	HbA _{1c} 7%–10.5% (n = 565)				
NCT00313313 ²¹	SU (submaximal) ^d ≥ 2 mo	137	631	2.5 or 5 mg QD + SU ^d	PBO + SU ^d
(add-on to SU)	HbA _{1c} 7.5%–10.0% (n = 768)				
SAXA as initial combination therapy with MET vs MET monotherapy in drug-naïve patients					
NCT00327015 ²²	HbA _{1c} 8.0%–12.0% (n = 1306)	166	1140	10 mg QD	PBO + MET ^e
				5 or 10 mg QD + MET ^e	

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

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

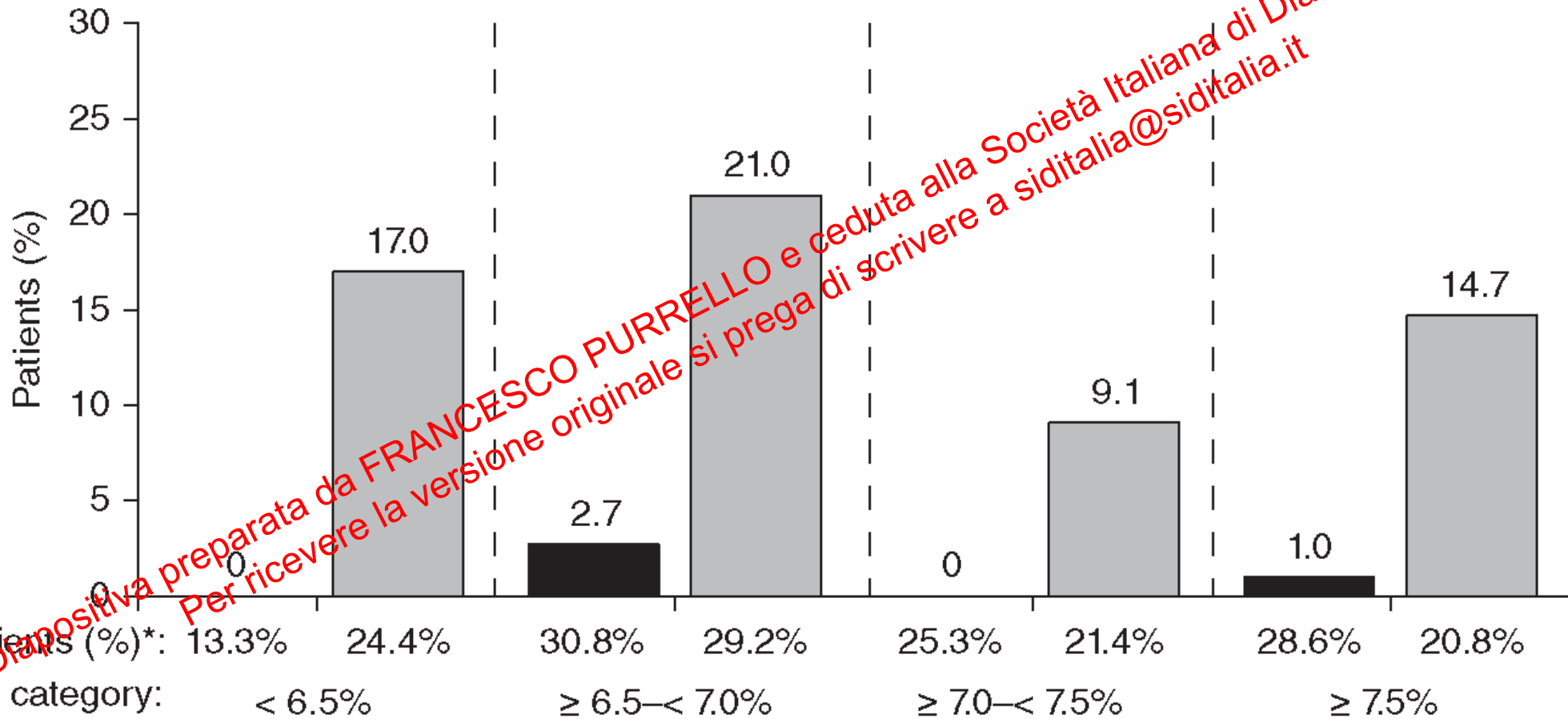
Table 4A Adverse events in older and younger patients with type 2 diabetes mellitus from first-pool studies of saxagliptin vs placebo as monotherapy and as add-on therapy^{18-21,24}

	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 FRANCESCO PURCELLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with T2DM: a randomized, controlled study (GENERATION)

Incidence of confirmed/severe hypoglycaemic events by HbA1c category at week 52



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

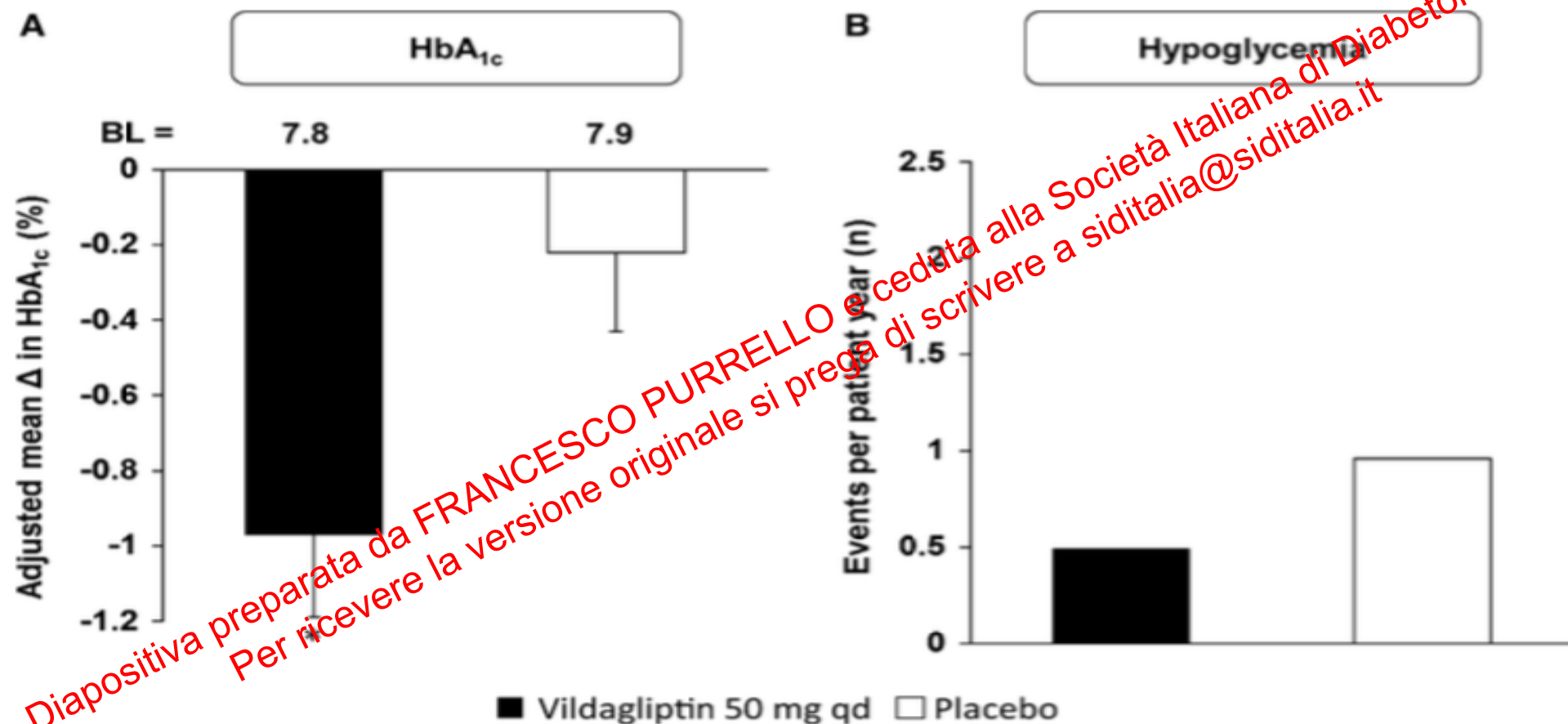
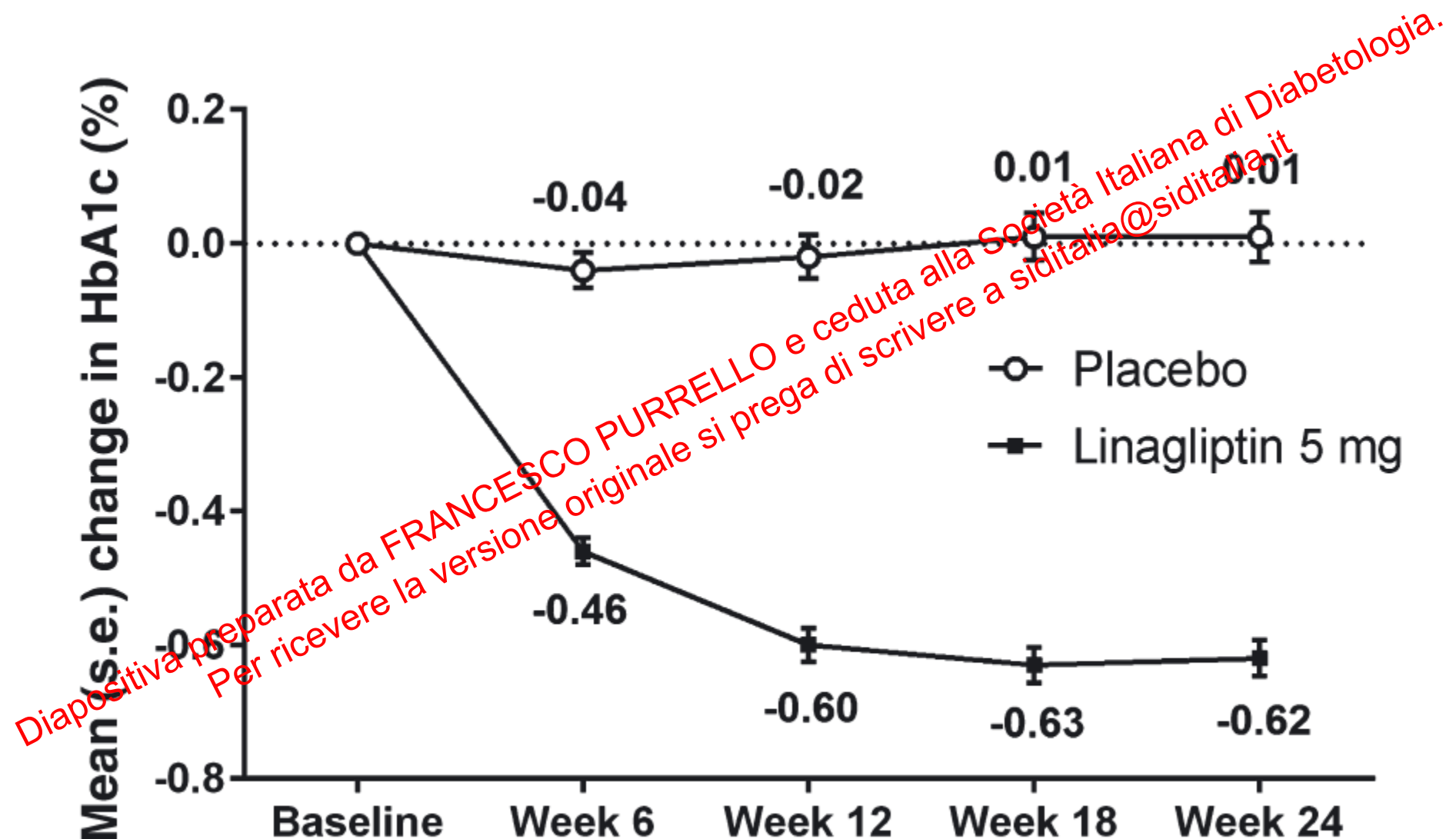


Fig. 1 a Adjusted mean ($\pm$ SEM) change from baseline to week 24 endpoint in HbA_{1c} in patients adding vildagliptin 50 mg qd ($n = 49$) or placebo ($n = 55$) to their ongoing background therapy; * $p < 0.001$ (between-group difference). An ANCOVA model with baseline value, background

therapy, pooled center and treatment as covariates was used. **b** Events per patient-year of hypoglycemia during 24-week treatment with vildagliptin 50 mg qd ($n = 50$) or placebo ($n = 55$) added to their ongoing background therapy; $p = 0.970$ (between-group difference). BL baseline

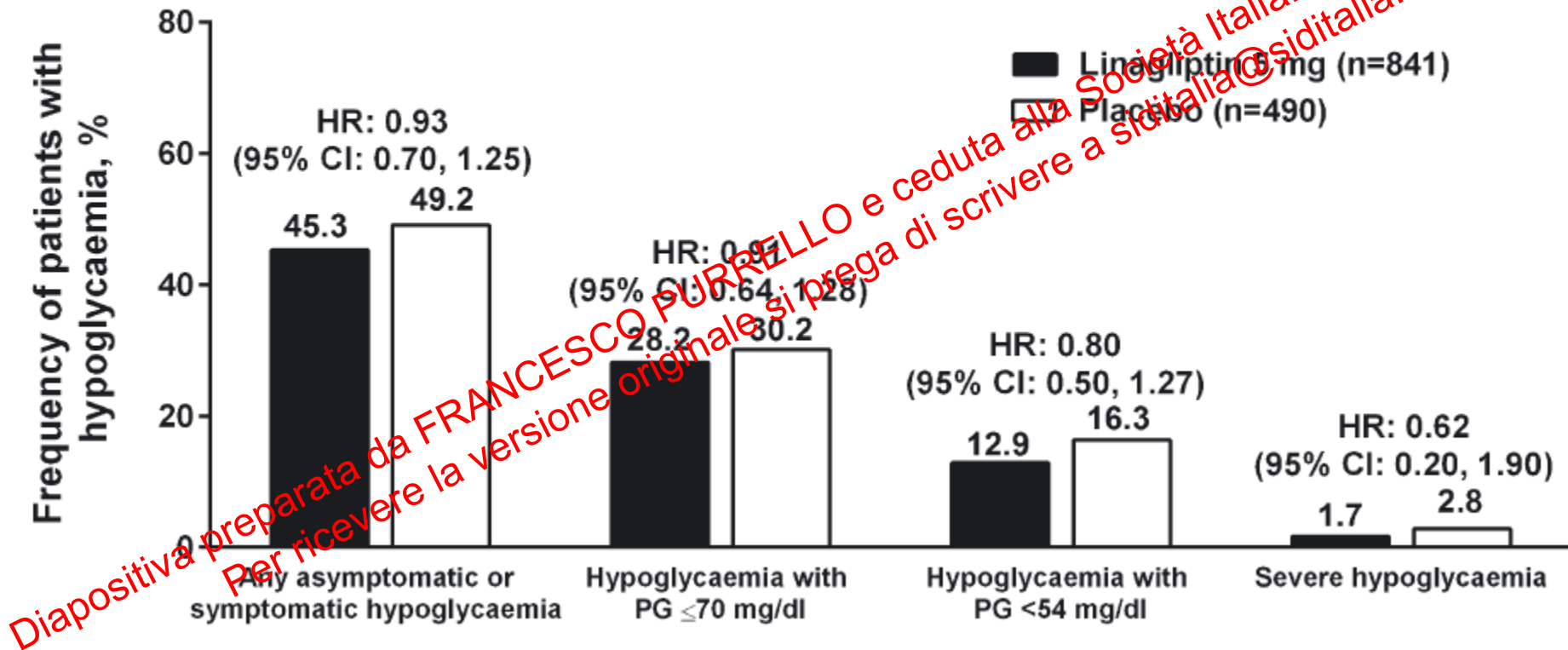
Safety and efficacy of linagliptin in elderly patients with T2DM: a comprehensive analysis of data from 1331 individuals aged ≥ 65 years



Safety and efficacy of linagliptin in elderly patients with T2DM: a comprehensive analysis of data from 1331 individuals aged ≥ 65 years

Incidence of hypoglycaemic events up to week 76 in the overall treated set

All patients (treated set)



SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, and TECOS: Results

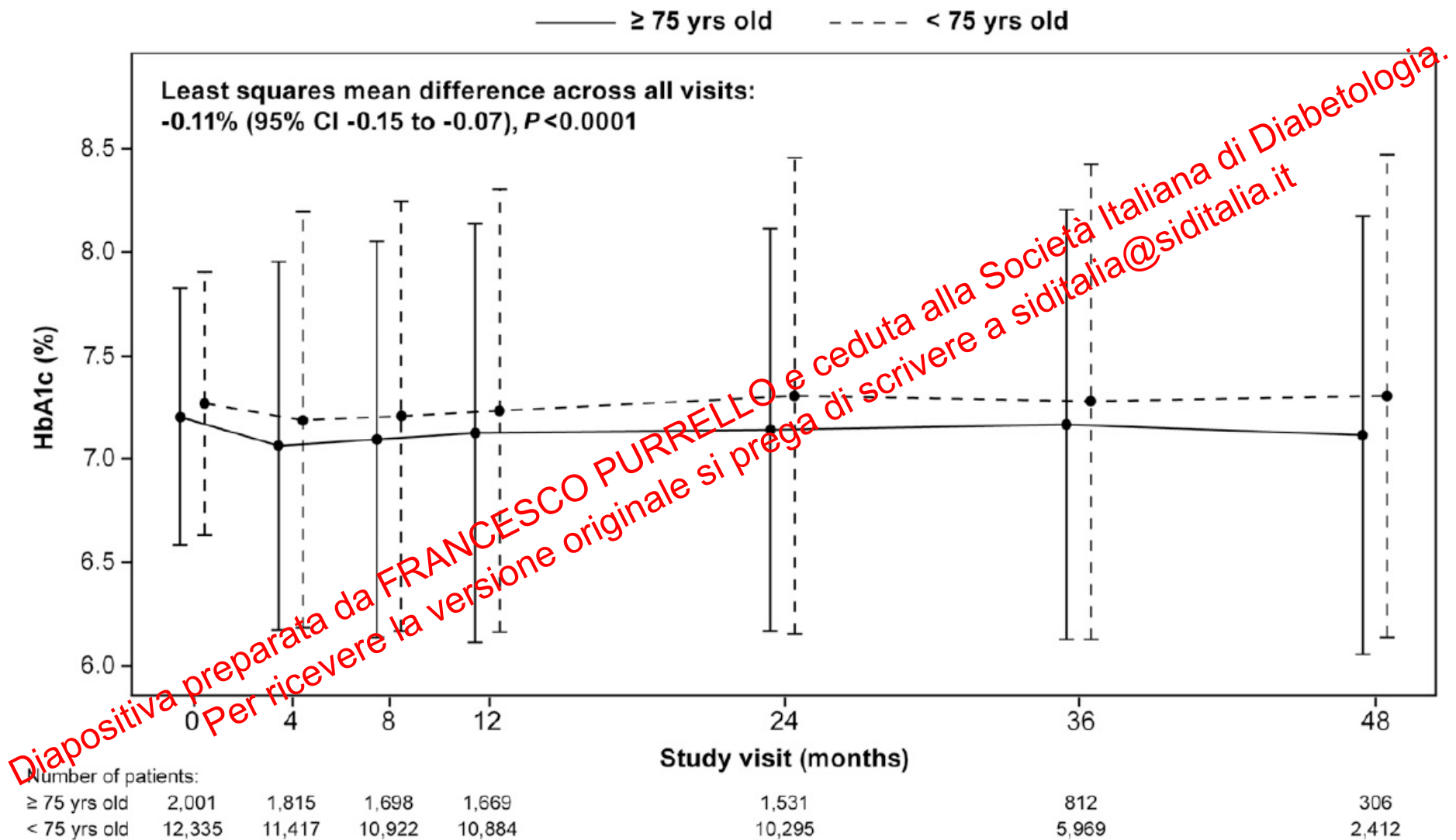
	SAVOR-TIMI ¹ N=16.492	EXAMINE ² N=5.380	TECOS ³ N=14.671
Outcomes	Saxagliptin vs Placebo	Alogliptin vs Placebo	Sitagliptin vs Placebo
Median follow-up (years)	2.1	1.5	3
HbA1c mean difference for DPP-4 Inh vs. placebo	-0.20 (<i>P</i> < 0.001)	-0.36 (95 % CI, -0.43, -0.28)	-0.29 (95 % CI, -0.32, -0.27)
Primary endpoint definition	CV death, Nonfatal MI, or nonfatal stroke	CV death, Nonfatal MI, or nonfatal stroke	CV death, Nonfatal MI, or nonfatal stroke, or UA requiring hospitalization
HR for primary outcome	1.00 (95 % CI, 0.89, 1.12) <i>P</i> = 0.99	0.96 (upper boundary of 1-sided repeated CI 1.16) <i>P</i> = 0.315	0.98 (95 % CI 0.88, 1.09) <i>P</i> = 0.645 (superiority)

Assessing the Safety of Sitagliptin in Older Participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin (TECOS)

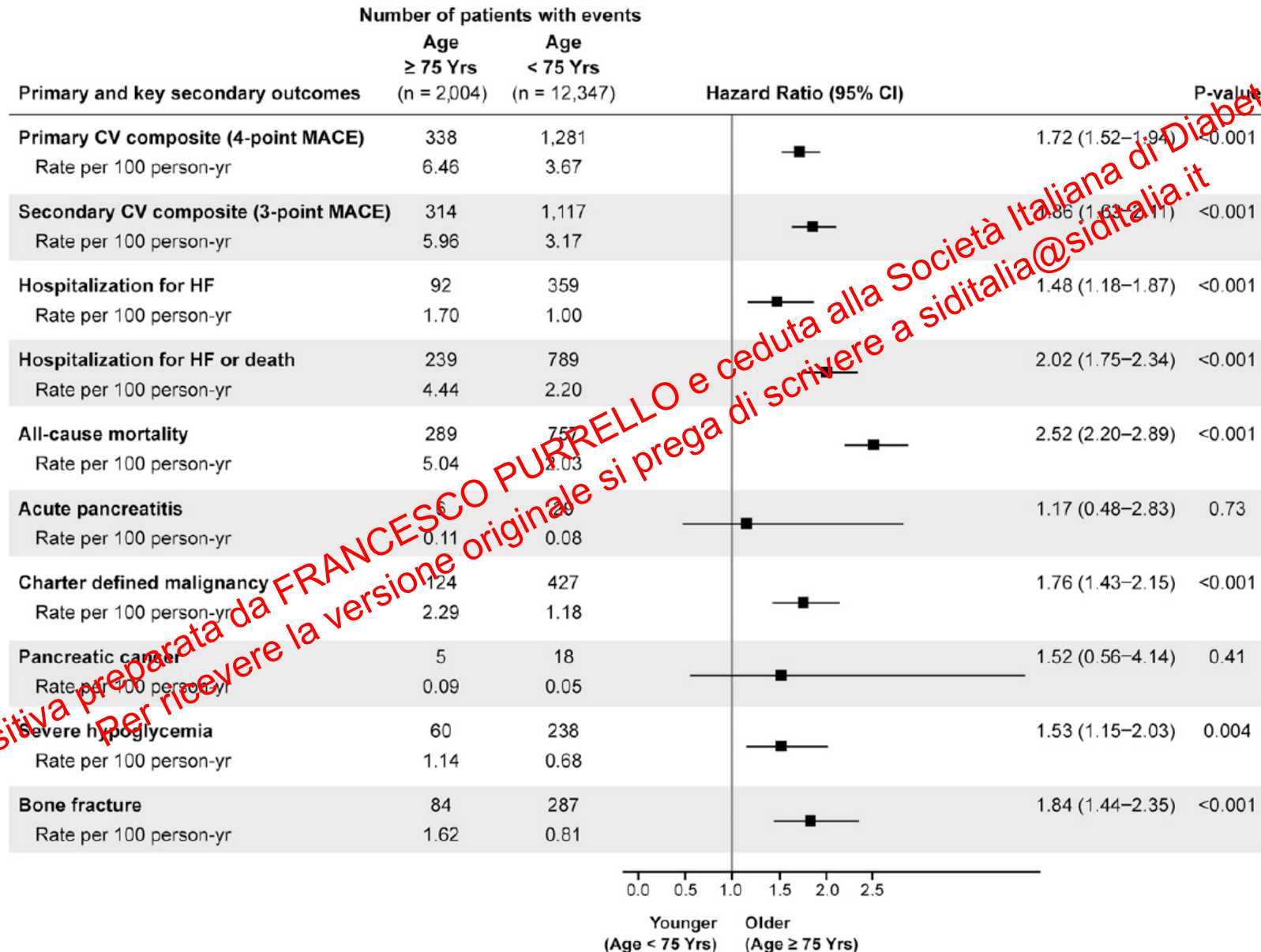
Bethel MA et al. Diabetes Care 40:494–501, 2017

**Baseline characteristics and clinical outcomes for
TECOS participants aged ≥ 75 years were analysed.**

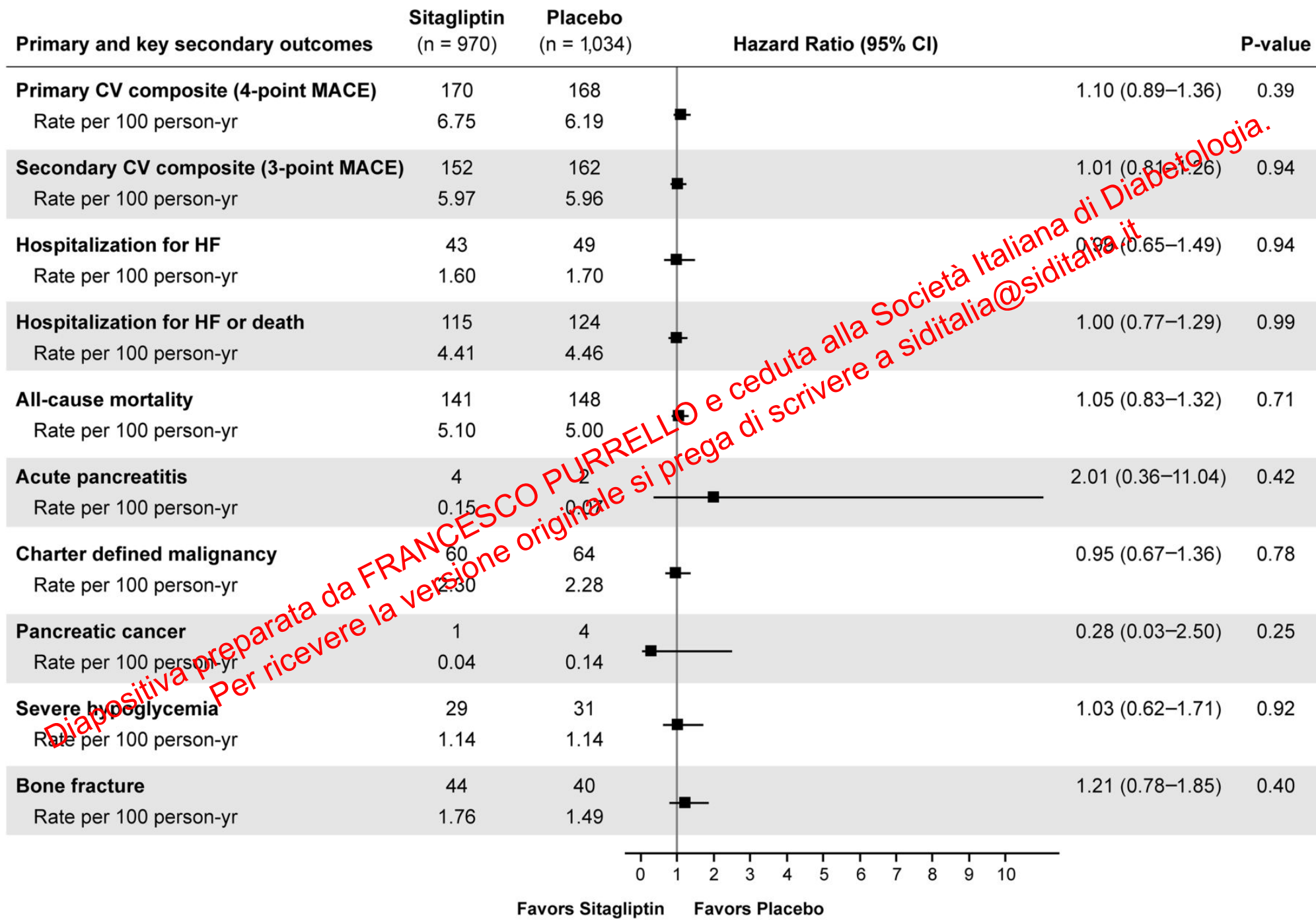
Safety of Sitagliptin in Older Participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)



Safety of Sitagliptin in Older Participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)



Number of patients with events



Terapia non-insulinica

Raccomandazioni

- A causa del rischio di ipoglicemia e di molteplici osservazioni in merito ad un aumentato rischio cardiovascolare, gli agonisti dei recettori delle sulfoniluree (sulfoniluree o repaglinide) non devono essere usati nella terapia del diabete dell'anziano a meno che non siano l'unica opzione possibile per controindicazione o non tollerabilità dei farmaci delle altre classi. Tra le sulfoniluree la molecola di scelta dovrebbe essere la gliclazide in quanto ha un più basso rischio di ipoglicemia e non è associata ad aumento del rischio cardiovascolare come le altre molecole della classe.

(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)

- Per la loro efficacia, l'elevata tollerabilità, la semplicità d'uso, il profilo di sicurezza cardiovascolare e l'ampio numero di studi clinici randomizzati in popolazioni anziane, gli inibitori della DPP-4 rappresentano una opzione terapeutica da preferire a sulfoniluree e repaglinide nei pazienti anziani non adeguatamente controllati con la sola metformina o con intolleranza o controindicazioni alla metformina.

(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)

Inibitori dell'enzima DPP4 nell'anziano

Facilità di utilizzo

Profilo di sicurezza

Basso rischio di ipoglicemie

Sicurezza cardiovascolare

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

