

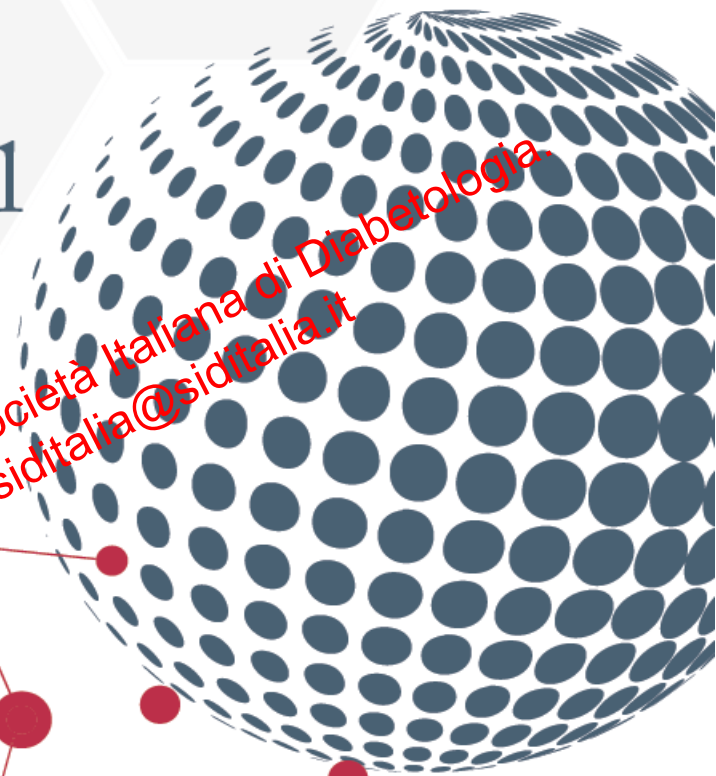
Gestione del rischio globale del diabetico di tipo 2:

un ruolo per i DPP4?

**Caso clinico: il paziente diabetico
politruato ad alto rischio CV**

Dott.ssa Benedetta M. Bonora

Dipartimento di Medicina
Università degli Studi di Padova



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

La Dr.ssa Benedetta Maria Bonora dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

- AstraZeneca
- Boehringer Ingelheim
- Eli Lilly
- Novartis
- Novo Nordisk

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

11/10/2017 - Ruggero, 77 aa

- **A. Familiare:** non noti familiari con diabete, madre deceduta a 62 anni per K pancreas
- **A. Fisiologica:** ex impiegato ora in pensione, sposato, ha 1 figlia in salute, sedentario, dieta varia, diuresi ed alvo regolare, un bicchiere di vino ai pasti, ex fumatore (10 sigarette al giorno per 30 anni)
- **APR:** ipertensione arteriosa da molti anni, dislipidemia, diabete tipo 2 noto da 25 anni, seguito precedentemente presso altro CAD, cardiopatia ischemica già trattata con duplice by-pass aorto-coronarico nel 2005, psoriasi, ipertrofia prostatica benigna

Terapia in atto

- ❑ Metformina 850 mg a colazione, pranzo e cena
- ❑ Gliclazide 30 mg RM
- ❑ Losartan 100 mg
- ❑ Amlodipina 5 mg
- ❑ Bisoprololo 5 mg
- ❑ Cardioneuroprotezione 100 mg
- ❑ Omeprazolo 20 mg
- ❑ Ezetimibe/simvastatina 10/40 mg



12 compresse

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

Esame obiettivo

- Paziente **sovrappeso** (77 Kg, BMI=26 Kg/m²)
- PAO 135/80 mmHg, FC 68 bpm
- Torace: non segni di stasi polmonare né altri rumori patologici aggiunti
- Cuore: toni ritmici, apparentemente non soffi
- Addome: trattabile, fegato e milza non palpabili
- Arti inferiori: non edemi declivi, polsi periferici palpabili
- EON: nella norma

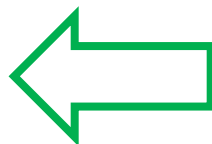


Diapositiva preparata da BENEDETTA M. BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Esami bioumoriali

HbA1c: 7,3%

Glicemia: 140 mg/dl



Colesterolo totale: 122 mg/dl

Col. HDL: 61 mg/dl

Trigliceridi: 90 mg/dl

Col. LDL calc: 43 mg/dl

Creatinina: 0,8 mg/dl

eGFR: 100 ml/min/1.73 m²

ACR: 9,8 mg/g creatinina

GB: 8350/ul

Hb: 14.3 g/dl

Ht: 43,6%

MCV: 90.8 fl

PLTs: 240000/ul

ALT: 13 U/l

AST: 19 U/l

GGT: 29 U/l



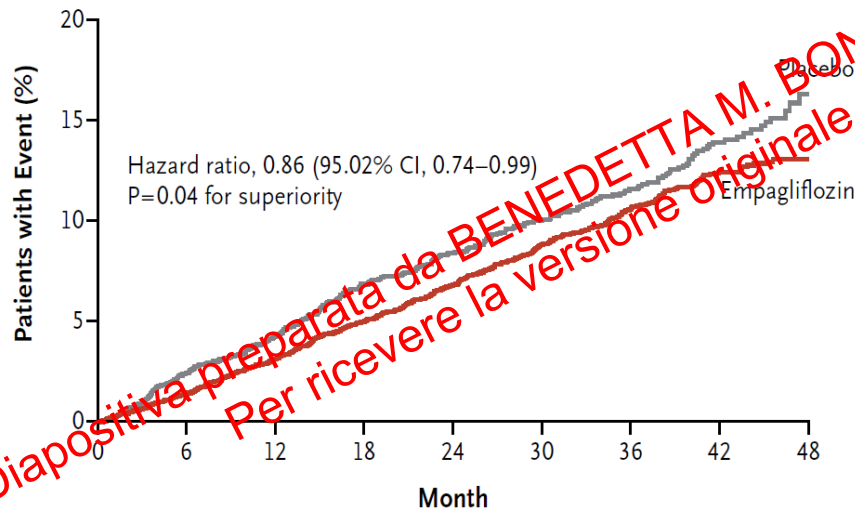
Diapositiva preparata da BENEDETTA M. BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Esami strumentali

- **Fundus oculi:** non segni di retinopatia diabetica.
- **Ecodoppler TSA:** In sede di biforcazione-origine di carotide interna, placca fibrocalcifica, determinante stenosi del 35% circa a destra, del 20% a sinistra.
- **Ecodoppler AAll:** bilateralmente pervi e con regime di flusso regolare i tronchi femoro-poplitei e le arterie tibiali, piccole placche non stenosanti.
- **ECG:** RS, FC 66 bpm, ipertrofia ventricolare sin, piccola q in sede inferiore, non alterazioni della RV.
- **Eccocardiogramma:** ventricolo sinistro ipertrofico, di normali dimensioni e funzione di pompa (FE 56%), ipocinesia del setto inferiore e parete inferiore, alterato rilasciamento diastolico; lieve dilatazione dell'aorta ascendente. Sezioni destre nella norma. Non valvulopatie.

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

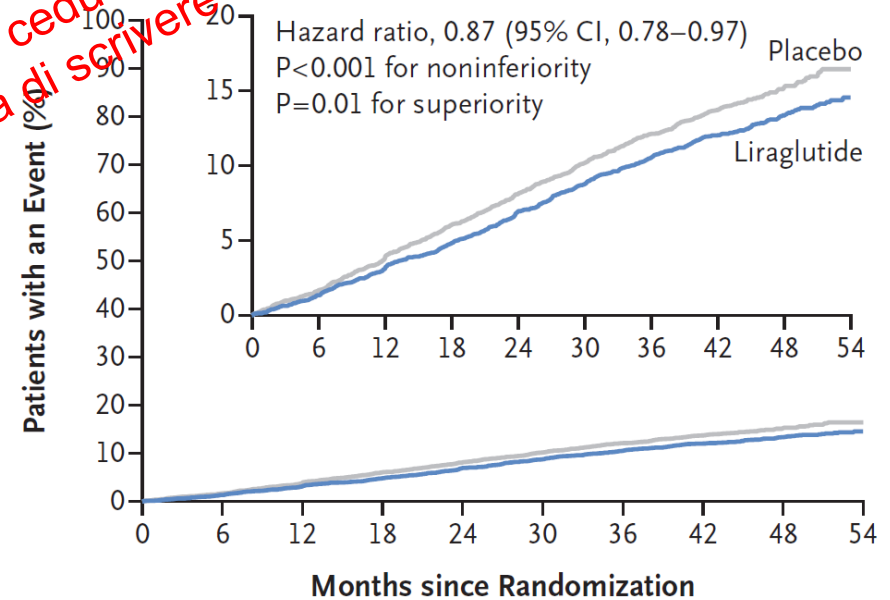
Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators



No. at Risk									
Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Steven P. Marso, M.D., Gilbert H. Daniels, M.D., Michaela Brown, M.D., Peter Kristensen, M.D., E.M.B.A., Johannes F.E. Mann, M.D., Michaela Nauck, M.D., Steven E. Nissen, M.D., Stuart Pocock, Ph.D., Neil R. Poulter, F.Med.Sci., Lasse Svendsen, M.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*



No. at Risk										
Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407

ADA - Standards of Medical Care in Diabetes - 2017

Start with Monotherapy unless:

A1C is greater than 9.0%
A1C is greater than 8.5% or patient is symptomatic

Monotherapy

EFFICACY*
HYPO RISK
WEIGHT
SIDE EFFECTS
COSTS*

If A1C target is not reached

Dual Therapy

EFFICACY*
HYPO RISK
WEIGHT
SIDE EFFECTS
COSTS*

If A1C target is not reached

Triple Therapy

EFFICACY*
HYPO RISK
WEIGHT
SIDE EFFECTS
COSTS*

If A1C target is not reached

Combination Injectable Therapy

(See Figure 8.2)

In patients with long-standing suboptimally controlled type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease, empagliflozin or tiraglutide should be considered as they have been shown to reduce cardiovascular and all-cause mortality when added to standard care. Ongoing studies are investigating the cardiovascular benefits of other agents in these drug classes. B

If A1C target not achieved after approximately 3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to basal insulin or GLP-1 RA, (2) on GLP-1 RA, add basal insulin, or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1 RA or mealtime insulin. Metformin therapy should be maintained, while other oral agents may be discontinued on an individual basis to avoid unnecessarily complex or costly regimens (i.e., adding a fourth antihyperglycemic agent).

Management

Management

Insulin (basal)

highest
high risk
gain
hypoglycemia
high

Management

Insulin (basal) +

TZD
or DPP-4-i
or SGLT2-i
or GLP-1-RA

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

Modifichereste la terapia?

- ❑ Stop gliclazide
- ❑ Metformina 1000 mg x 2
- ❑ Liraglutide 0,6 mg per una settimana
da aumentare a 1,2 mg



Si spieghino ai pazienti gli eventuali effetti collaterali legati alla nuova terapia (nausea/vomito) ma che il farmaco ha dimostrato di ridurre gli eventi CV e la mortalità CV in pazienti, come lui, con malattia CV pre-esistente

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

2 settimane dopo...

- ✓ Ruggero telefona in segreteria al CAD... chiede di essere richiamato perché ha problemi con la terapia.
- ✓ Lo richiamo... lamenta nausea continua e qualche episodio di vomito. Vuole sospendere liraglutide.
- ✓ **Dopo una lunga telefonata Ruggero decide di sospendere la terapia prescritta e di riprendere la solita terapia con gliclazide...**

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

6 mesi dopo (04/04/2018)

- **Peso 75 kg (-2 kg)**
- **PAO 135/80 mmHg, FC 64 bpm**
- **Compenso glicemico: HbA1c 6,5%, FPG 127 mg/dl**
- **Profilo lipidico: Colesterolo tot 131 mg/dl, HDL 62 mg/dl, trigliceridi 100 mg/dl, LDL calcolato 49 mg/dl**
- **Creatinina 0,70 mg/dl (eGFR 116 ml/min/1.73 m²)**
- **ACR 6,3 mg/g creatinina**

Diapositiva preparata da **BENEDETTA M. BONORA** e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

6 mesi dopo (04/04/2018)

- ✓ Ruggero nega ipoglicemie
- ✓ Gli chiedo quanto spesso misura la glicemia capillare e riferisce di farlo 2-3 volte a settimana
- ✓ Chiedo di vedere il diario ma l'ha dimenticato
- ✓ Chiedo se ha con sé il glucometro ma non ha neanche quello
- ✓ Domando come mai secondo lui la glicata è migliorata, se è stato più attento alla dieta o ha fatto più attività fisica
- ✓ Dice di sì ma anche che vedendo qualche valore un po' "fuori" ha deciso autonomamente di aumentare gliclazide a 2 cp

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

6 mesi dopo (04/04/2018)

Spiego al paziente che:

- fare modifiche terapeutiche da solo, senza chiedere a me o al curante è pericoloso
- gliclazide è un farmaco che può dare ipoglicemie e, vista la sua lunga durata di malattia, le ipoglicemie possono essere anche non avvertite
- l'ipoglicemia è stata associata a mortalità più elevata e ad eventi CV pertanto è assolutamente da evitare
- ci sono farmaci ipoglicemizzanti che hanno dimostrato di essere cardioprotettivi

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

Cosa fareste con la terapia?

❑ Stop gliclazide

❑ Empagliflozin/metformina 5/1000 mg x 2



Si spiegano al paziente gli eventuali effetti collaterali legati alla nuova terapia ma si sottolinea che il farmaco ha dimostrato di ridurre gli eventi CV, la mortalità CV e per tutte le cause in pazienti come lui, con storia di malattia CV

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

6 mesi dopo.. (17/10/2018)

- **Peso 70 kg (-5 kg dall'inizio del farmaco), BMI 23,7 kg/m²**
- **PAO 134/72 mmHg, FC 66 bpm**
- **Compenso glicemico: **HbA1c 6,6%**, FPG 130 mg/dl**
- **Profilo lipidico, creatinina, ACP stabili**

Ma...

Ruggero si lamenta della perdita di peso e di minzioni più frequenti



Si spiega che il calo di peso e la diuresi più abbondante sono legati alla nuova terapia, che tuttavia non si deve preoccupare e si conferma la terapia

Altri 6 mesi dopo... (14/04/2019)

- **Peso 67 kg (-8 kg dall'inizio della terapia), BMI 22,6 kg/m²**
- PAO 130/70 mmHg, FC 64 bpm
- **Compenso glicemico: HbA1c 6,9%, FPG 139 mg/dl**
- Parametri di funzionalità renale stabili, ACR invariata

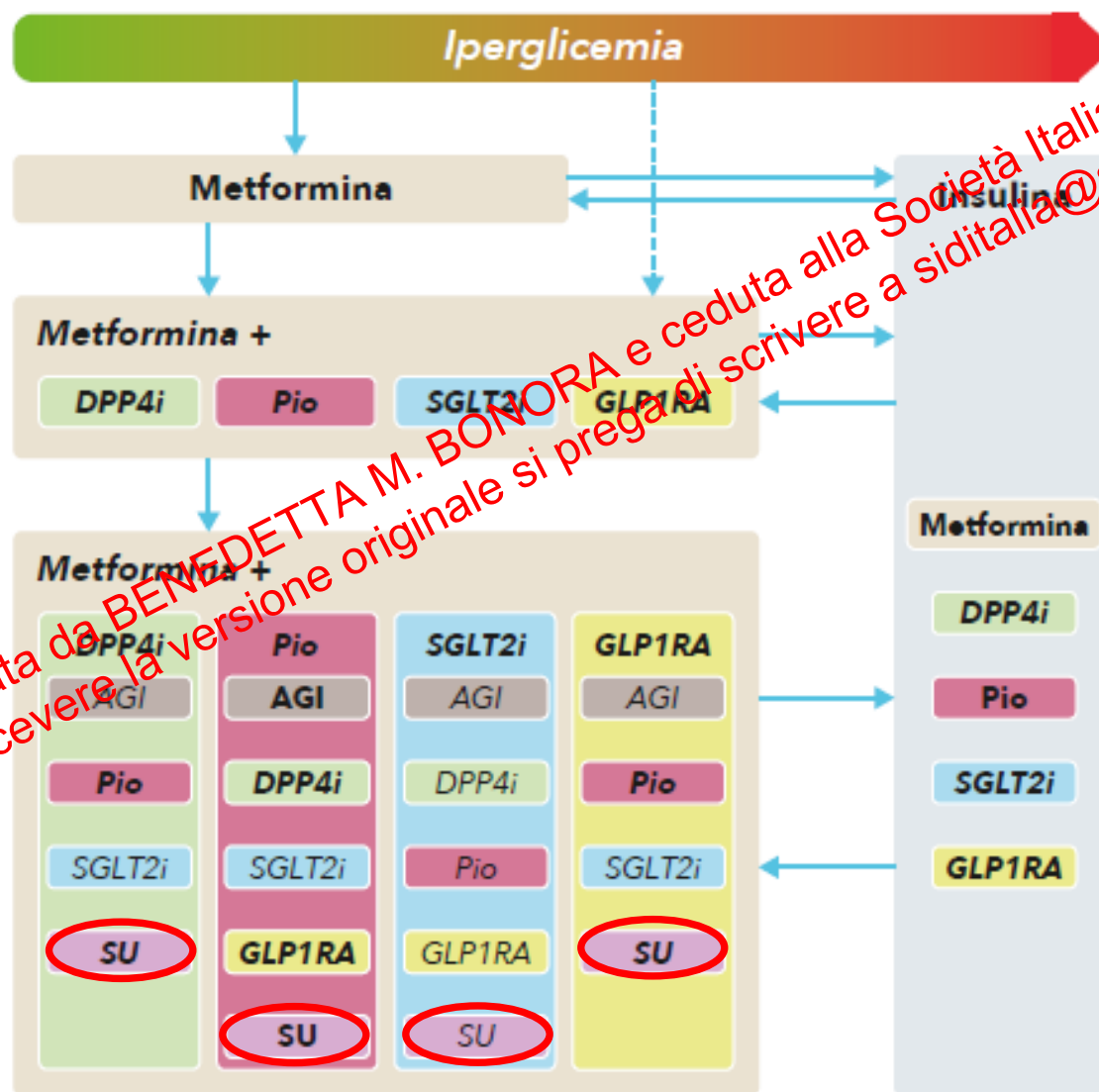
Ruggero riferisce di aver dimezzato empagliflozin per la preoccupazione del calo ponderale e per le minzioni frequenti che lo disturbavano.

Non vuole proseguire la terapia nonostante gli effetti favorevoli che questa può portare.



Diapositiva preparata da **BENEDETTA M. BONORA** e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito - 2018



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

Modifichiamo la terapia ipoglicemizzante

- ❑ Stop empagliflozin
- ❑ Linagliptin/metformina 2,5/1000 mg x 2



Si spiega al paziente che la nuova terapia è solitamente ben tollerata, non è gravata dal rischio di ipoglicemie ed è sicura sia dal punto di vista cardiovascolare che renale.

Diapositiva preparata da BENEDETTA M. BONORA 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

Anja Schw

Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Nir Barzilai, Hua Guo, Erin M. Mahoney, Suzanne Caporossi, Gregory T. Golm, Ronald B. Langdon, Debora Williams-Herman, Keith D. Kaufman, John M. Amatruda, Barry J. Goldstein & Helmut Steinberg

Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus

Jean Doucet, Antonio Chacra, Pierre Mahieux, Jane Lu, Susan Harris & Julio Rosenstock

Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Anthony H B

Improved glucose control with reduced hypoglycaemic risk when linagliptin is added to basal insulin in elderly patients with type 2 diabetes

S. E. Inzucchi¹, M. A. Nauck², U. Hehnke³, H.-J. Woerle³, M. von Eynatten³ & R. R. Henry⁴

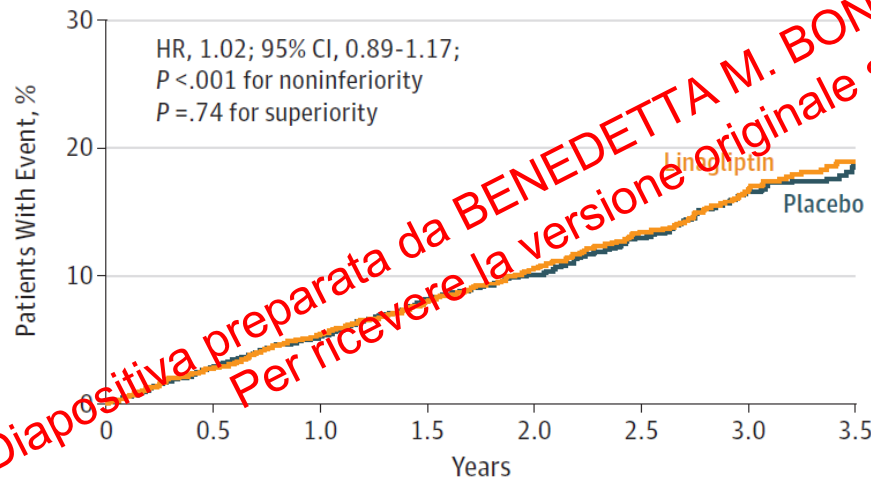
Diapositiva preparata da BENEDETTA M. BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk

The CARMELINA Randomized Clinical Trial

Julio Rosenstock, MD; Vlado Perkovic, MBBS, PhD; Odd Erik Johansen, MD, PhD; Mark E. Cooper, MBBS, PhD; Steven E. Kahn, MD, ChB; Nikolaus Marx, MD; John H. Alexander, MD, MHSc; Michael Pencina, PhD; Robert D. Toto, MD; Christoph Wanner, MD; Bernard Zinman, MD; Hans Juergen Woerle, MD; David Baanstra, MSc, MBA; Egon Pfarr, MSc; Sven Schnaidt, MSc; Thomas Meinicke, MD; Jyothis T. George, MBBS, PhD; Maximilian von Eynatten, MD; Darren K. McGuire, MD, MHSc; for the CARMELINA Investigators

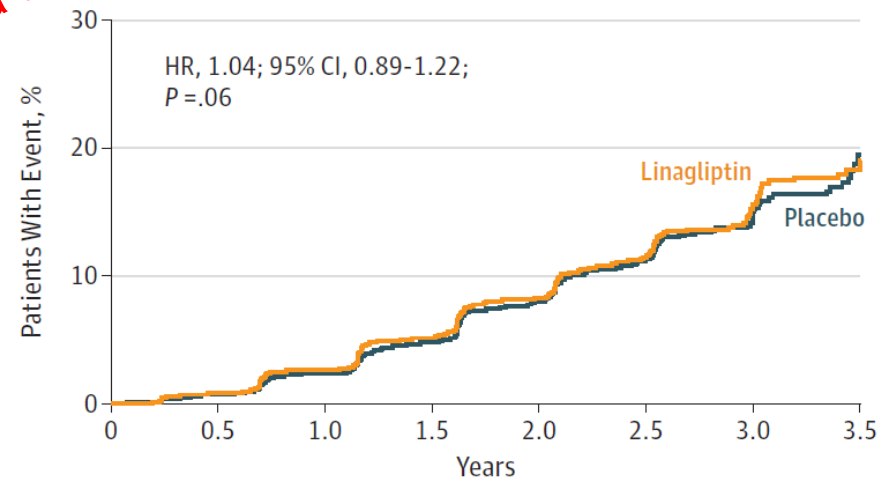
A Time to primary 3-point MACE outcome



No. of patients

Placebo	3485	3353	3243	2625	1931	1285	758	251
Linagliptin	3494	3373	3254	2634	1972	1306	778	269

B Time to secondary kidney outcome



No. of patients

Placebo	3485	3213	2995	2298	1608	1005	496	103
Linagliptin	3494	3227	3018	2345	1675	1040	518	109

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

Dopo 6 mesi... (06/11/2019)

- **Peso 70 kg** (ha ripreso 3 degli 8 kg persi), BMI 23,7 kg/m²
- PAO 135/70 mmHg, FC 62 bpm
- Compenso glicemico: **HbA1c 6,4%**, FPG 128 mg/dl
- Parametri di funzionalità renale stabili, ACR invariata

Ruggero è contento di non essere più calato di peso, anzi di aver ripreso qualche kg, perché si sente meno “malato”. E’ soddisfatto della nuova terapia, non riferisce effetti collaterali legati alla sua assunzione ed è finalmente deciso a proseguirla.

Diapositiva preparata da BENEDETTA M. BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it per ricevere la versione originale

Take home message

- ✓ Nei pazienti ad elevato rischio CV, **SGLT2i e GLP-1RA** con documentati **benefici CV** devono essere considerati farmaci di prima scelta, salvo controindicazioni o mancata tollerabilità.
- ✓ In questi ultimi casi è comunque preferibile utilizzare, ove possibile, **farmaci che non provocano ipoglicemia** come i **DPP4i**.
- ✓ Per la loro tollerabilità, la semplicità d'uso, la sicurezza CV e l'ampio numero di studi clinici randomizzati in popolazioni anziane, i DPP4i sono l'opzione terapeutica da preferire alle sulfaniluree.

Grazie per l'attenzione



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