

DISCLOSURE

La dr.ssa Gloria Formoso dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche:

Novonordisk, AstraZeneca, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Mundipharma

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

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

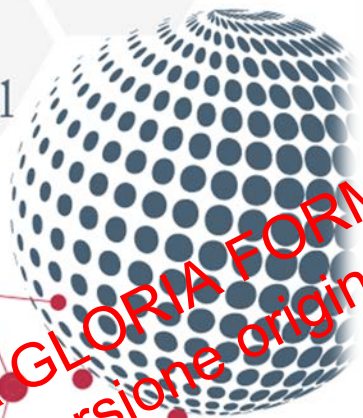
Quali molecole in popolazioni speciali (anziano)

Gestione del rischio globale del
**diabetico
di tipo 2:**

un ruolo per i DPP4?

23 novembre 2012

Roma
Hotel Royal Santina



Gloria Formoso

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento
&

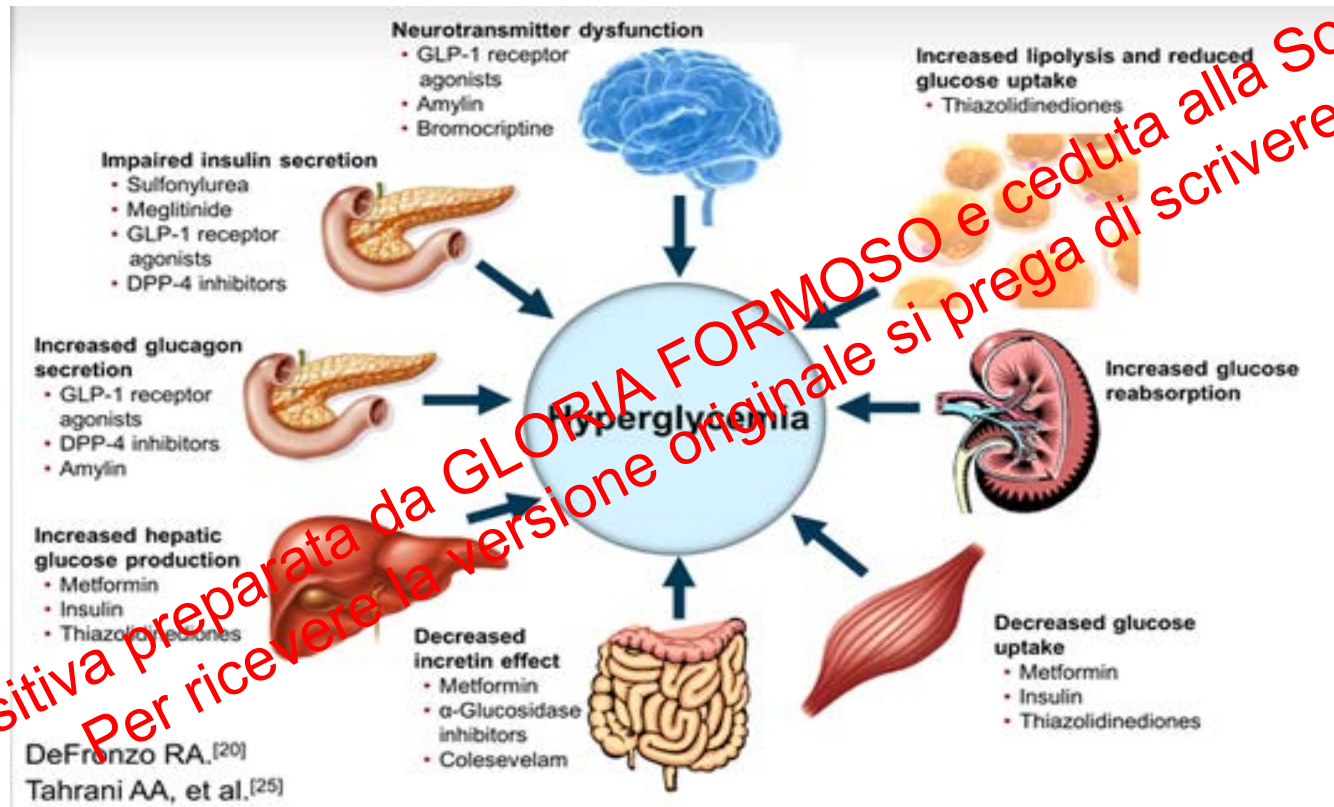
Centro Studi e Tecnologie Avanzate – CAST –
Università G. d'Annunzio Chieti



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

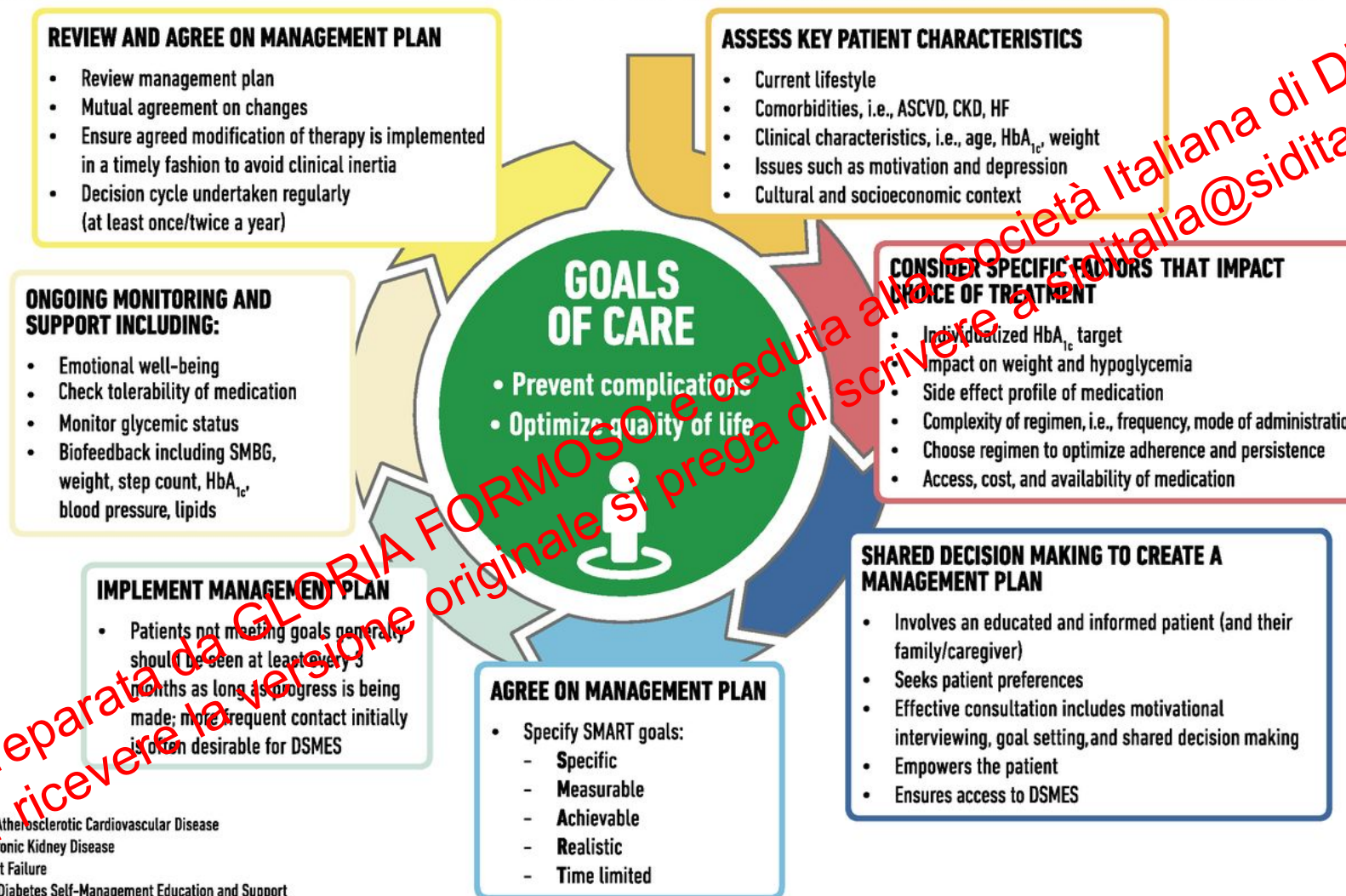
L'evoluzione della terapia del diabete di tipo 2

TANTE OPZIONI TERAPEUTICHE.....
TANTE POSSIBILITA' !



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

DECISION CYCLE FOR PATIENT-CENTERED GLYCEMIC MANAGEMENT IN TYPE 2 DIABETES



ASCVD = Atherosclerotic Cardiovascular Disease

CKD = Chronic Kidney Disease

HF = Heart Failure

DSMES = Diabetes Self-Management Education and Support

SMBG = Self-Monitored Blood Glucose

La cura dei soggetti anziani con diabete

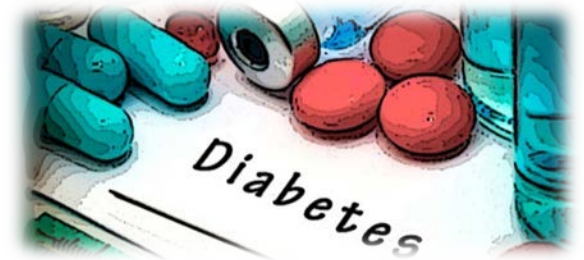
DA CONSIDERARE PER DEFINIRE GLI OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO
E LA TERAPIA

❖ ASPETTATIVA DI VITA DELLA POPOLAZIONE È AUMENTATA



❖ COMORBIDITA' E FRAGILITA'

❖ AVERE A DISPOSIZIONE FARMACI PER LA CURA DEL DIABETE EFFICACI
SENZA AUMENTARE IL RISCHIO DI IPOGLICEMIE



❖ COSTI



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

PREVALENZA DEL DIABETE IN ITALIA

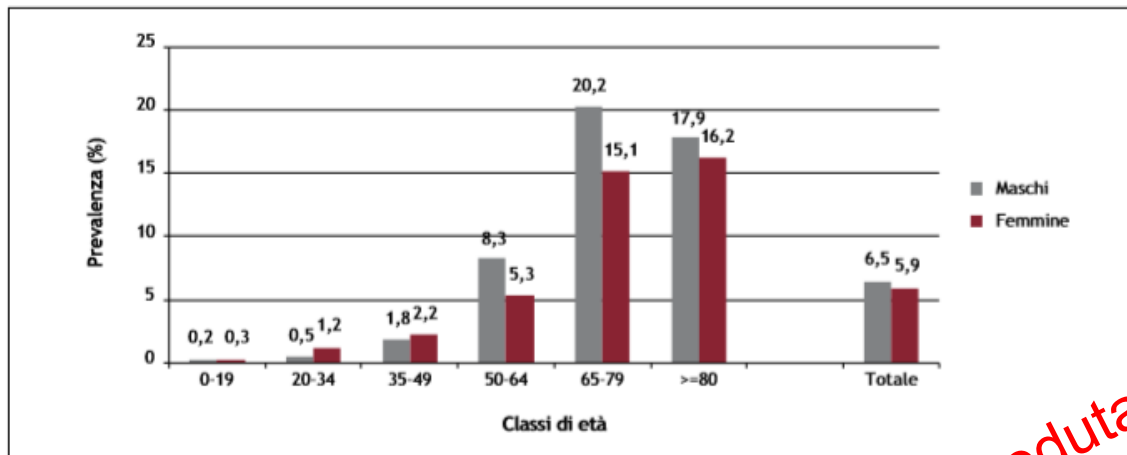


Grafico 3a
Prevalenza del diabete in funzione del sesso e dell'età



¹ La prevalenza complessiva di diabete è del 6,2%

In Italia viene definita
“anziana” la persona di
età compresa tra i 65 e i
74 anni;

“vecchia” quella con
un’età >75 anni e fino a
84 anni;

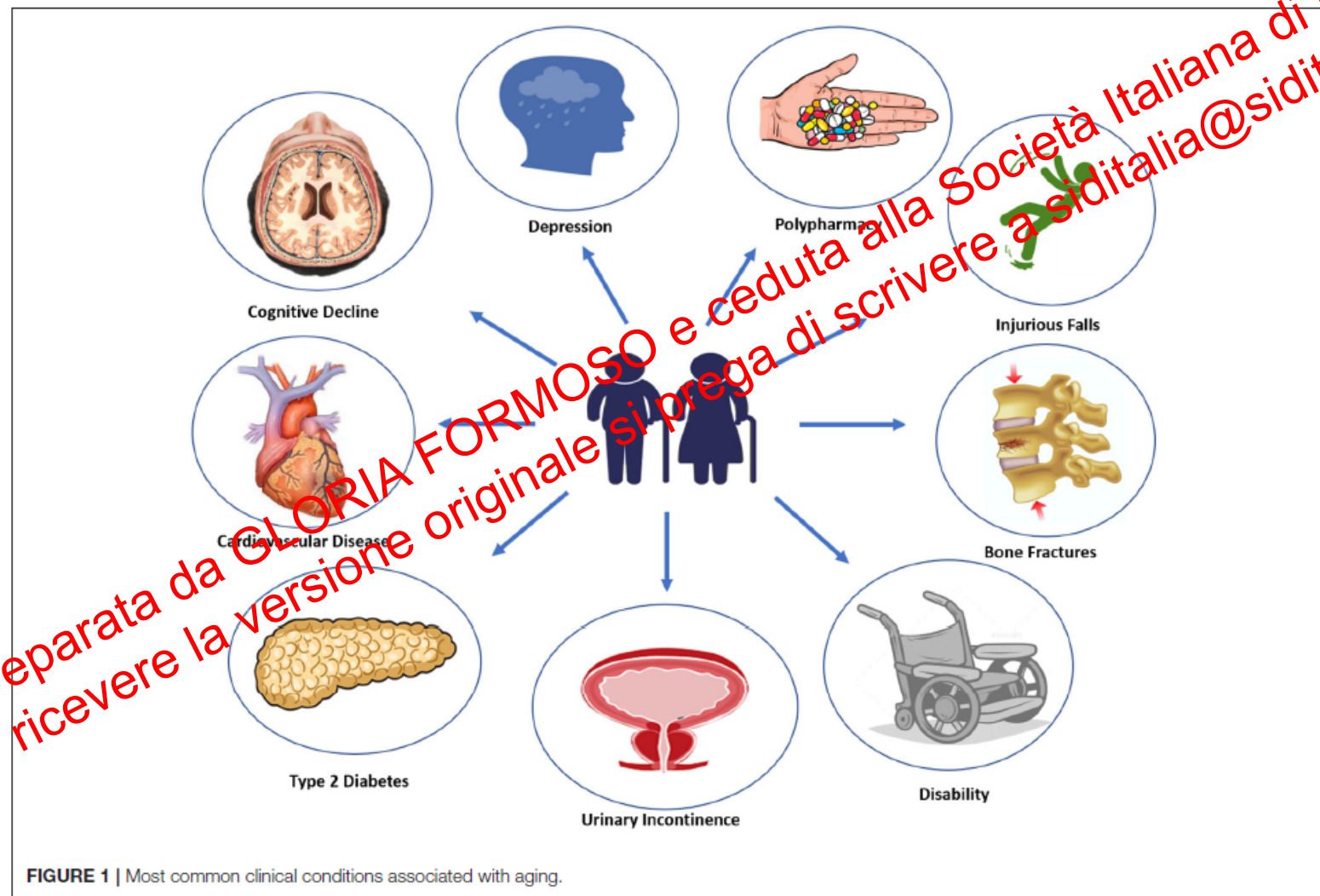
grande vecchio è la
persona con più di 85
anni

Oltre il 65% dei diabetici si colloca nella fascia di età superiore ai 65 anni, con quasi un paziente su 5 di età pari o superiore a 80 anni

LA SINDROME GERIATRICA

Longo et al.

Diabetes and Aging



DOMANDA

La cura dei soggetti anziani con diabete è complicata da una notevole eterogeneità clinica e funzionale, della quale bisogna tener conto nel definire gli obiettivi del trattamento.

Nella mia pratica clinica eseguo di routine la valutazione multidimensionale per l'inquadramento del paziente geriatrico ed il calcolo degli indici di fragilità.

- a) Sì
- b) No
- c) Non so

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

FRAGILITÀ

può essere definita come una condizione
caratterizzata da una riduzione della riserva
funzionale con incremento della vulnerabilità età
dipendente, derivante dall'interazione complessa
fra variabili Sociali, biologiche e psicologiche

Indici di Fried

- **spossatezza**
- **esauribilità** (il soggetto riferisce che tutto quello che esegue costituisce fatica) almeno per 3 giorni la settimana nel mese precedente la valutazione
- **scarsa attività fisica** (valutabile attraverso il questionario MTPA);
- **riduzione della forza di prensione** (*hand-grip*)
- **diminuzione non intenzionale del peso corporeo di almeno il 5% (4 kg)** nell'ultimo anno (massa magra) (Fried LP, 2001)

Ipotesi di Fragilità secondo Rockwood

1. **Molto allenato.** Persona forte, attiva, energica e motivata. Persona che comunemente svolge attività fisica. È il gruppo più allenato della propria età.

2. **Allenato.** Persona che non ha sintomi di malattia attiva ma meno allenata della categoria 1. si allena spesso o si allena occasionalmente ad esempio stagionalmente.

3. **Allenato limitatamente.** Persona con problemi medici ben controllati ma non regolarmente attiva oltre il camminare abitualmente.

4. **Vulnerabile.** Sebbene non dipendente da altri per aiuto quotidiano, spesso i sintomi limitano le attività. Un disturbo comune è "essere rallentato" e/o essere stanco durante il giorno.

5. **Lievemente Fragile.** Persona che spesso ha un più evidente rallentamento e necessita di aiuto nelle attività di vita quotidiana più complesse (finanza, trasporto, lavori domestici pesanti, farmaci). Tipicamente, il lievemente fragile progressivamente peggiora nel fare la spesa e camminare all'esterno da solo, nella preparazione dei pasti e nelle faccende domestiche.

6. **Moderatamente Fragile.** Persona che necessita di aiuto per tutte le attività esterne e di mantenimento della casa. In casa spesso ha problemi e necessita di aiuto per fare le scale.

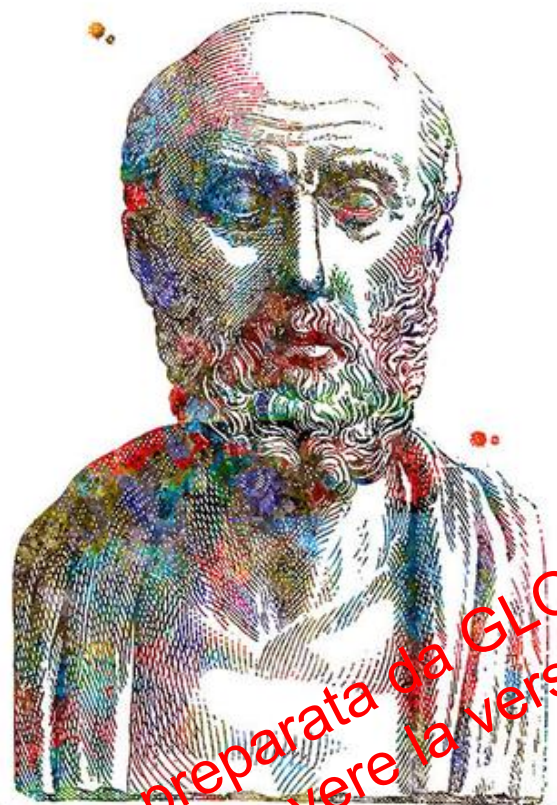
7. **Severamente Fragile.** Persona completamente dipendente da qualcuno per qualsiasi causa (fisica o cognitiva). Comunque è stabile e non ad alto rischio di morte (entro circa 6 mesi).

8. **Molto severamente Fragile.** Persona completamente dipendente, prossima al fine vita. Tipicamente può non recuperare anche da evento patologico minore.

9. **Malato terminale.** Persona prossima al fine vita. Questa categoria si applica a persone con aspettativa di vita <6 mesi, che non sono altrimenti evidentemente fragili.



RAPPRESENTA UNO STATO DI INSTABILITÀ



PRIMUM NON NOCERE



LA TERAPIA DEL DIABETE NEL PAZIENTE ANZIANO

❖ Prevenire la comparsa e/o la progressione delle complicanze in particolar modo le complicanze acute

❖ Conservare le funzioni cognitive e la capacità fisica

❖ Garantire un' adeguata qualità di vita



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

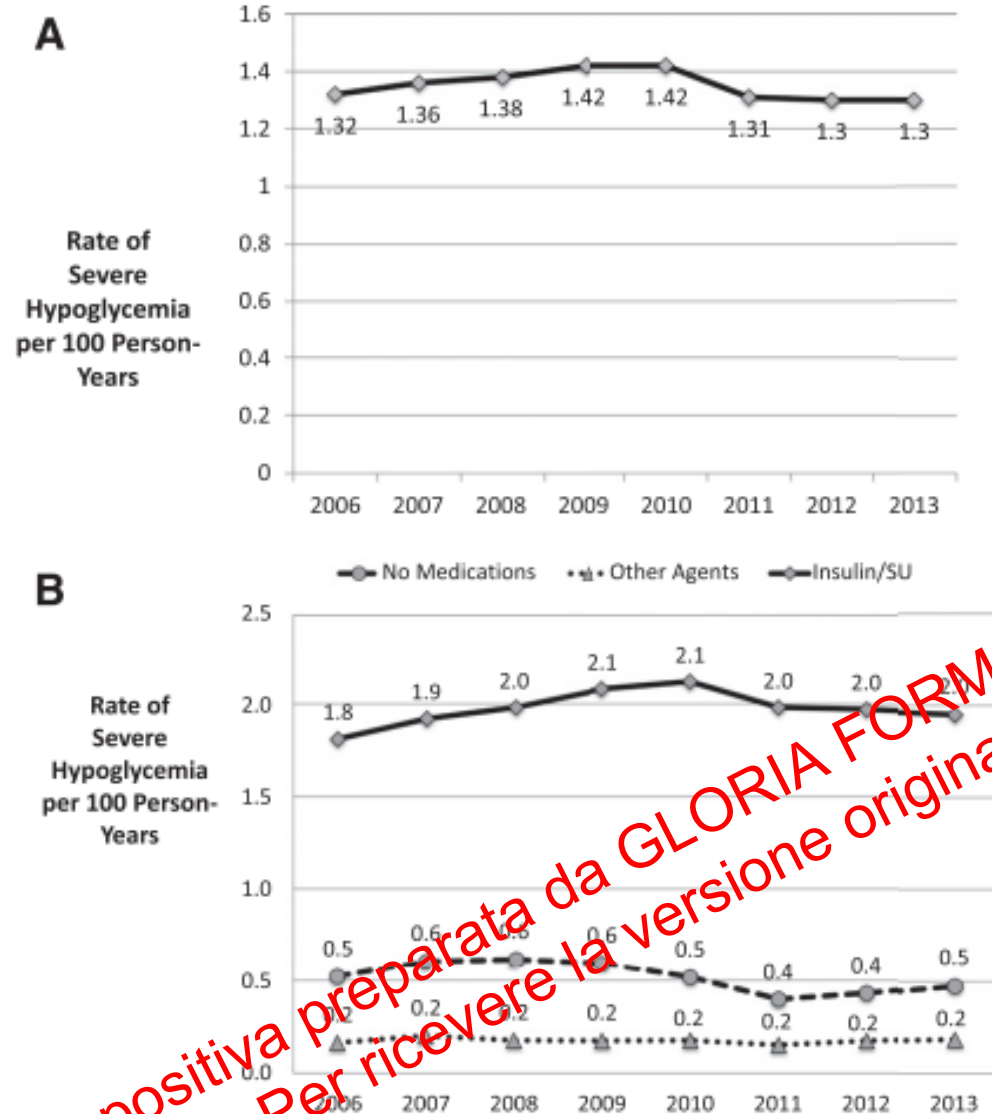


Figure 3—Age- and sex-standardized rate of severe hypoglycemia resulting in hospital admission, observation, or emergency department visit per 100 person-years, 2006–2013. **A:** Patients with T2DM who filled at least one glucose-lowering agent. **B:** Patients with T2DM who filled insulin or insulin secretagogues (diamonds), other glucose-lowering agents (triangles), and no glucose-lowering agents (circles). SU, sulfonylurea.



Trends in Drug Utilization, Glycemic Control, and Rates of Severe Hypoglycemia, 2006–2013

Diabetes Care 2017;40:468–475 | DOI: 10.2337/dc16-0985

Kasia J. Lipska,¹ Yiqin Yu,² Jeph Herrin,⁴ Rozalin G. Mehta,^{1,3} Joseph S. Ross,^{5,7} Michael A. Steinman,⁸ Silvio E. Inzucchi,¹ Thomas M. Gill,⁹ Harlan M. Krumholz,^{4,7} and Nilay D. Shah,^{1,3}

Rates of severe hypoglycemia were highest among the oldest patients and those with multiple comorbidities compared with younger, healthier adults



A Proposal for an Out-of-Range Glycemic Population Health Safety Measure for Older Adults With Diabetes

Leonard Pogach,¹ Chin-Lin Tseng,¹
Orysya Soroka,¹ Miriam Maney,¹ and
David Aron^{2,3}

522 Patient Safety Glycemic Measure for Seniors

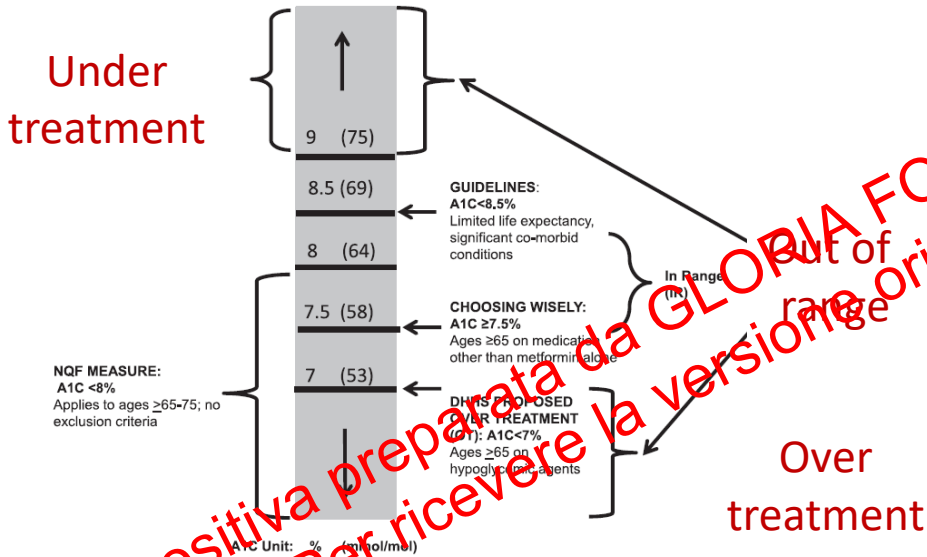
Diabetes Care Volume 40, April 2017

Diabetes Care 2017;40:518–525 | DOI: 10.2337/dc16-0953

Table 2—Distribution of facility-level rates of various HbA_{1c} measures among the study population by age-group

HbA _{1c} measure	65–75 Years						>75 Years					
	Median	Min.	Max.	Mean	SD	CV	Median	Min.	Max.	Mean	SD	CV
<7% (53 mmol/mol)	33.0	23.4	49.9	33.6	5.0	14.8	38.6	24.1	59.3	39.3	2.5	6.3
7.5–8.5% (58–69 mmol/mol)	66.0	54.5	77.3	65.8	4.3	6.6	73.2	60.0	83.2	73.2	1.4	1.9
>9% (75 mmol/mol)	13.8	7.6	21.6	13.9	2.6	18.6	8.7	4.2	17.4	8.9	4.2	46.4
7.5–8.5% (58–69 mmol/mol)	28.0	18.4	36.5	28.2	3.0	10.7	27.0	18.2	38.5	27.0	2.1	7.8
<7% (53 mmol/mol) or >9% (75 mmol/mol)	47.4	33.7	60.4	47.4	4.2	8.8	47.9	35.3	64.3	48.2	1.8	3.8

Data are percentage A1C unless otherwise indicated. The study population comprised patients with diabetes with an HbA_{1c} value available in FY 2013 who were taking any antiglycemic agent other than metformin alone within 60 days before their last HbA_{1c} in FY 2013 and who had at least one of the studied comorbidities. Max., maximum; Min., minimum.



Facility rankings that are based on an SM (potential benefits) and OOR measure (potential risks) differ substantially

Figure 1—Conceptual framework for the development of OOR and IR glycemic measures for adults aged ≥65 years. The framework incorporates existing national performance measures with federal agency and professional society recommendations.

Deintensification of hypoglycaemic medications-use of a systematic review approach to highlight safety concerns in older people with type 2 diabetes



Journal of Diabetes and Its Complications 32 (2018) 444–450

A.H. Abdelhafiz^a, A.J. Sinclair^{b, c, *}

^a Department of Geriatric Medicine, Rotherham General Hospital, Moorgate Road, Rotherham S60 2UD, UK

^b University of Aston, UK

^c Foundation for Diabetes Research in Older People, Diabetes Frail Ltd., Droitwich Spa WR9 0QH, UK

Box 2

Summary of patients' characteristics to DEINTENSIFY hypoglycaemic medications.

- Dementia, especially those with erratic eating pattern and abnormal behaviour.
- Elderly, especially those ≥ 80 years old.
- Impaired renal function, especially those with end stage renal disease.
- Numerous comorbidities, especially those with ≥ 5 comorbidities.
- Tight glycaemic control, especially those with HbA1c $< 7\%$ (< 53 mmol/mol).
- End of life phase, especially those with less than or equal to one year life expectancy.
- Nursing home residents, especially those with multiple comorbidities.
- Significant weight loss, especially unintentional indicating frailty.
- Inappropriate medications, especially insulin or sulfonylureas.
- Frequent hypoglycaemia, especially serious episodes needing assistance.
- Years long of diabetes, especially those > 20 years duration.

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

POSITION STATEMENT

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

Il rischio di ipoglicemia

La forte raccomandazione sulla necessità di evitare l'ipoglicemia e sull'utilizzo di farmaci con basso di rischio di ipoglicemia trova la sua ragione nella vulnerabilità all'ipoglicemia del soggetto anziano, nel quale è aumentata in modo sostanziale (9,10). Il soggetto anziano è più predisposto a sviluppare le manifestazioni neuroglucopeniche dell'ipoglicemia (irritazione, confusione mentale, delirio, astenia) rispetto a quelle conseguenti all'attivazioni adrenergica (tremore, sudorazione) con la conseguenza di una ridotta capacità di riconoscere i sintomi dell'ipoglicemia (11). Oltre al mancato riconoscimento dei sintomi dell'ipoglicemia, il paziente diabetico anziano potrebbe erroneamente attribuirli ad altre condizioni come malattie neurologiche primitive, trascurando la loro prevenzione e trattamento. Questi episodi

Algoritmo terapeutico del paziente anziano fragile

European Diabetes Working Party for Older People / Diabetes & Metabolism 37 (2011) S27-S38

Recommended glucose targets:

Fasting glucose range = 7.6-9.0 mmol/L
HbA_{1c} range = 7.6-8.5%

3-6 months
dietary and
lifestyle advice

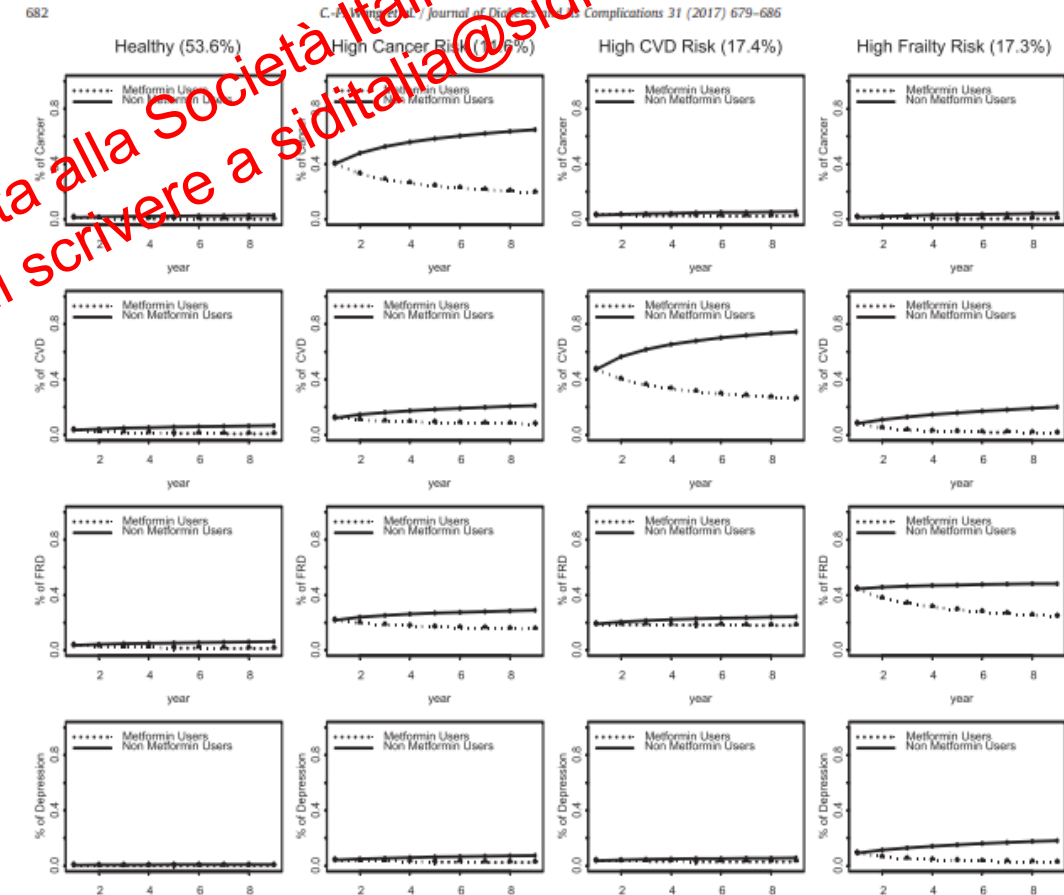
Not achieving
agreed glucose
targets

Metformin contraindicated in
renal/hepatic dysfunction,
respiratory/heart failure,
anorexia, gastrointestinal disease

Metformin

Frailty criteria:
Care home residency
Significant cognitive decline
Major lower limb mobility disorder
History of disabling stroke

Metformin slowed ARC development in old men with T2D, and these effects varied by ARC phenotype.



Algoritmo terapeutico del paziente anziano fragile



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

**Tabella 4.H3.** Effetti collaterali e rischi dei farmaci per il diabete di tipo 2.

	Metformina	Acarbose	GLP1RA	Gliflozine	Glitpine	Proglitazone	SU/glinide	Insulina basale	Insulina basale-bolus
Interazioni con altri farmaci	-	-	-	-	-	+	++	-	-
Ipoglicemia	-	-	-	-	-	-	++	+++	+++
Aumento di peso	-	-	-	-	-	++	+	+++	+++
Pancreatiti	-	-	+/-	-	+	-	-	-	-
Fratture ossee	-	-	-	+/- ^a	-	+++	-	-	-
Compensazione del diabete	-	-	-	-	+/- ^b	++	+	-	-
Disturbi gastrointestinali	++	+++	++	+/-	-	-	-	-	-
Infezioni genitali	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Acidosi lattica	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Chetoacidosi	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Amputazioni minori	-	-	-	+/- ^a	-	-	-	-	-

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

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

Tabella 4.H2. Benefici dei farmaci per il diabete di tipo 2.

	Metformina	Acarbose	GLP1RA	Gliflozine	Gliptine	Proglitazone	SU/gliptidi	Insulina basale	Insulina basale-bolus
Riduzione HbA1c a breve termine (3-4 mesi)*	+++	+	+++	++	++	+	+++	+++	++++
Riduzione HbA1c a medio termine (1-2 anni)*	++	+	+++	++	++	++	++	+++	++++
Riduzione HbA1c a lungo termine (oltre 2 anni)*	++	+	+++	++	ND	+++	+	+++	++++
Riduzione peso corporeo	+/-	+/-	+++	++	-	-	-	-	-
Riduzione pressione arteriosa	+/-	-	+	++	-	+	-	-	-
Riduzione morbidità e mortalità cardiovascolare**	+/-	+/-	++ ^a	+++ ^b	-	++	-	-	-

* Derivata da studi di comparazione diretta con altri farmaci attivi. ** A parità di obiettivo glicemico perseguito. ^a Per liraglutide e semaglutide. ^b Per empagliflozin; per canagliflozin limitatamente alla morbidità. ND: dato non disponibile.



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

Comparative Effectiveness of DPP-4 Inhibitors Versus Sulfonylurea for the Treatment of Type 2 Diabetes in Routine Clinical Practice: A Retrospective Multicenter Real-World Study

Gian Paolo Fadini  On behalf of the DARWIN-T2D Network

Diabetes Ther (2018) 9:1477–1490

1485

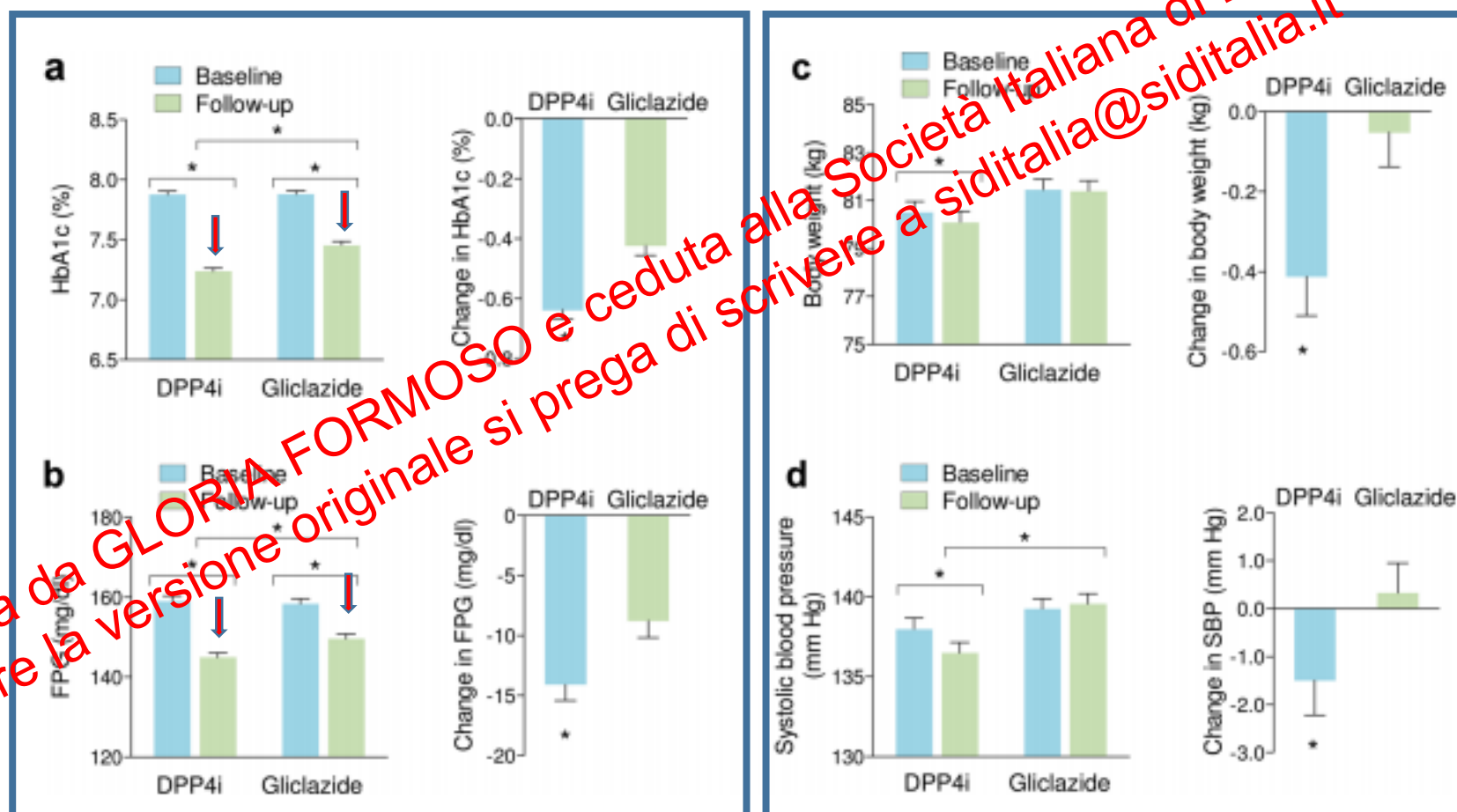


Fig. 2 Comparative effectiveness in matched cohorts. Baseline, follow-up data, and the change from baseline are shown for the primary outcome (HbA1c, **a**) and for secondary outcome measures: fasting plasma glucose (FPG,

b), body weight (**c**), and systolic blood pressure (SBP, **d**). * $p < 0.05$ for the indicated comparisons. Bars indicate standard error

Comparative Effectiveness of DPP-4 Inhibitors Versus Sulfonylurea for the Treatment of Type 2 Diabetes in Routine Clinical Practice: A Retrospective Multicenter Real-World Study

Gian Paolo Fadini  On behalf of the DARWIN-T2D Network

1486

Diabetes Ther (2018) 9:1477–1490

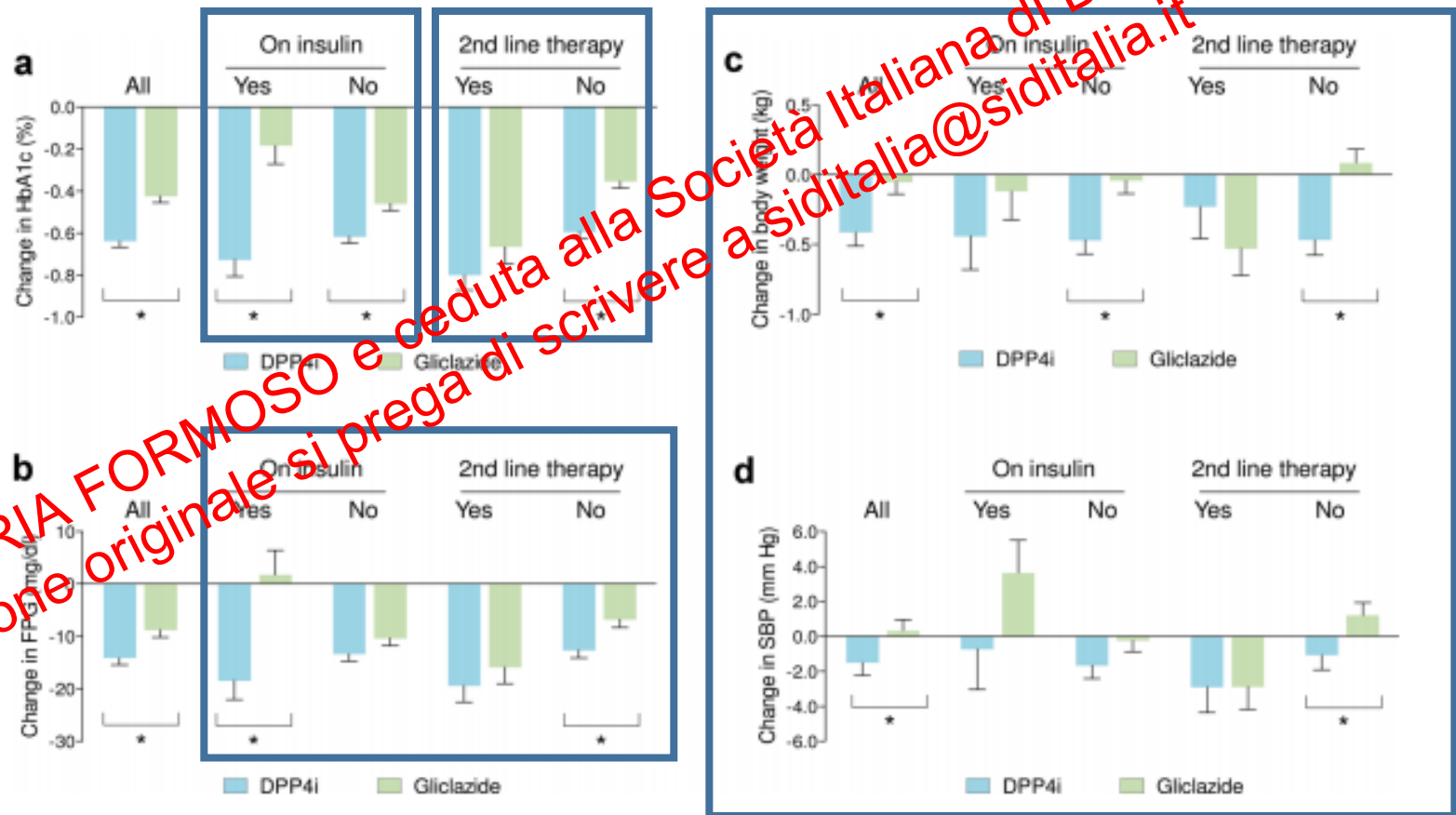


Fig. 3 Comparison of effectiveness according to concomitant and previous therapy. The changes in HbA1c (a), fasting plasma glucose (FPG, b), body weight (c), and systolic blood pressure (SBP, d) are shown for the entire cohorts of matched patients (all) or according to the

presence or absence of concomitant basal insulin therapy, and whether DPP4i or gliclazide was being used as second-line therapy after metformin. * $p < 0.05$ for the indicated comparisons. Bars indicate standard error

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

Insufficienza renale



Tabella 4.H1. Terapia non insulinica nel diabete di tipo 2 con insufficienza renale cronica.

eGFR fino a (ml/min*1.73 m ²)	90	80	70	60	50	40	30	20	15	Dialisi
Metformina	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Acarbosio*	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso	Rosso	Rosso
Gliptine										
Sitagliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo
Vildagliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo
Saxagliptin ^b	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso
Linagliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Alogliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo
GLP1 agonisti										
Exenatide	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Exenatide LAR	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Liraglutide ^b	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Lixisenatide	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso	Rosso	Rosso
Dulaglutide ^b	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso
Sulfoniluree										
Glibendamide	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Gliclazide	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Glimepiride	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Repaglinide	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Pioglitazone	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso
Gliflozine										
Dapagliflozin	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso
Empagliflozin ^c	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso
Canagliflozin ^c	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso

Verde: utilizzabile senza aggiustamenti di dose. Giallo: utilizzabile con cautela e/o aggiustando le dosi. Rosso: controindicato.

* Utilizzabile per eGFR fino a 25 ml/min*1.73 m²; ^b Utilizzabile per eGFR fino a 15 ml/min*1.73 m²

^c Iniziare la terapia, senza necessità di aggiustamenti di dosi, se eGFR supera 60 ml/min*1.73 m²; se, durante la terapia, eGFR scende sotto 45 ml/min*1.73 m², sospendere il farmaco

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

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

Current Medical Research & Opinion Vol. 27, No. 5, 2011, 1049–1058

Clinical Interventions in Aging

Nir Barzilai, Hua Guo, Erin M. Mahoney, Suz

Ronald B. Langdon, Debora Williams-Herm

Amatruda, Barry J. Goldstein & Helmut Stei

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

Dovepress

2013;8 419–430

open access to scientific and medical research

ORIGINAL RESEARCH

Chetan S Karyekar

Nisha Ravindran

Elsie Allen

Douglas Fleming

Robert Frederick

Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, USA

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 Barnett, Holger Huisman, Russell Jones, Maximilian von Eynatten, Sanjay Patel, Hans-Juergen Wo

Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind,



Original Article

J Clin Med Res. 2019;11(9):651–663

Efficacy and Safety of Alogliptin in Elderly Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

Hiroshi Takeda^a, Nobuo Sasai^a, Shogo Ito^a, Mitsuo Obana^a, Tetsuo Takuma^a, Masahiko Takai^a, Hideaki Kaneshige^a, Hideo Machimura^a, Akira Kanamori^a, Ikuro Matsuba^{a, b}

er, Päivi Maria Paldanius

Lancet 2013; 382: 409–16



Intensificazione della terapia nel paziente anziano

Longo et al.

Diabetes and Aging

TABLE 2 | Most frequent clinical phenotypes in elderly with suggested HbA1c target and glucose-lowering treatment.

Phenotype	Comorbidities	Diabetic complications	Glycemic target	Glucose-lowering treatment
75-year old men HbA1c 7.2% Treated with metformin 1,500 mg/day	Hypertension	None	HbA1c <7.5%	Consider to start metformin or add a DPP-4 inhibitor
78-year old woman HbA1c 7.6% Treated with metformin 2000 mg/day	Heart failure (NYHA class III) Osteoporosis CKD (GFR 48)*	Peripheral neuropathy	HbA1c <7.5%	Suspend metformin Consider to start a SGLT2-inhibitor and in second instance a GLP-1RAs or a DPP-4 inhibitor
81-year old men HbA1c 8.4% Treated with Glargine U/day 26	Cerebrovascular disease MCI CKD (GFR 38)* Prostate adenoma	Diabetic ulcer of the right foot	HbA1c <8.0%	Consider to add a GLP-1 RAs (liraglutide, lixisenatide or dulaglutide) or a DPP-4 inhibitor, or to switch to a fixed ratio combo of basal insulin and GLP-1RA
80-year old woman HbA1c 8.7% Treated with a combo of metformin and sulphonylurea 800 + 5 mg/day	Metastatic breast cancer CKD (GFR 28)* Coronary heart disease Recurrent symptomatic hypoglycemia Wasting syndrome	Autonomic neuropathy	HbA1c <8.5%	Suspend metformin and sulphonylurea. On the basis of SBGM, consider to start pioglitazone or a DPP-4 inhibitor or a basal insulin

*GFRs estimated as mL/min/1.73 m² of body surface.

CKD, chronic kidney disease; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; GFR, glomerular filtration rate; GLP-1 RAs, glucagon-like peptide-1 receptor agonists; MCI, mild cognitive impairment; SBGM, self blood glucose monitoring; SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2.



Contents available at ScienceDirect

Diabetes Research
and Clinical Practicejournal homepage: www.elsevier.com/locate/diabresInternational
Diabetes
Federation

CrossMark

The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease

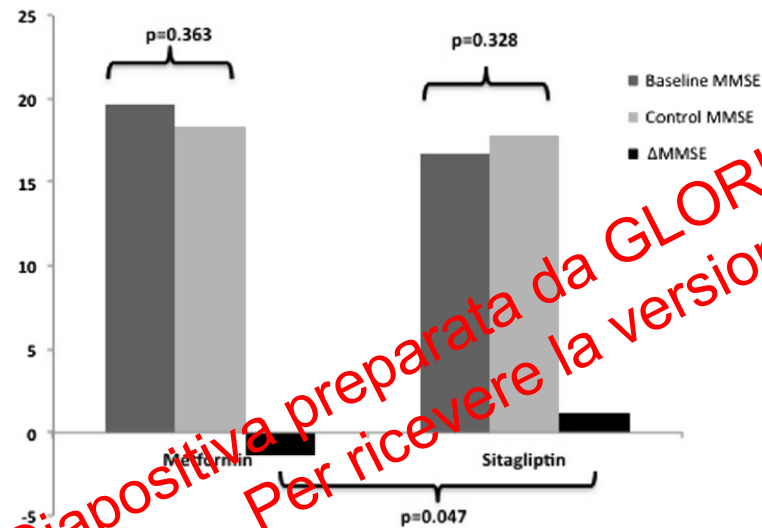
Ahmet Turan Isik^{a,*}, Pinar Soysal^a, Adnan Yay^b, Cansu Usarel^a^a Center for Aging Brain and Dementia, Department of Geriatric Medicine, Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Izmir, Turkey^b Department of Internal Medicine, Izmir Military Hospital, Izmir, Turkey

Fig. 2 – Comparison of MMSE scores and mean changes from baseline in MMSE scores in the patients with AD treated with metformin or sitagliptin monotherapy.

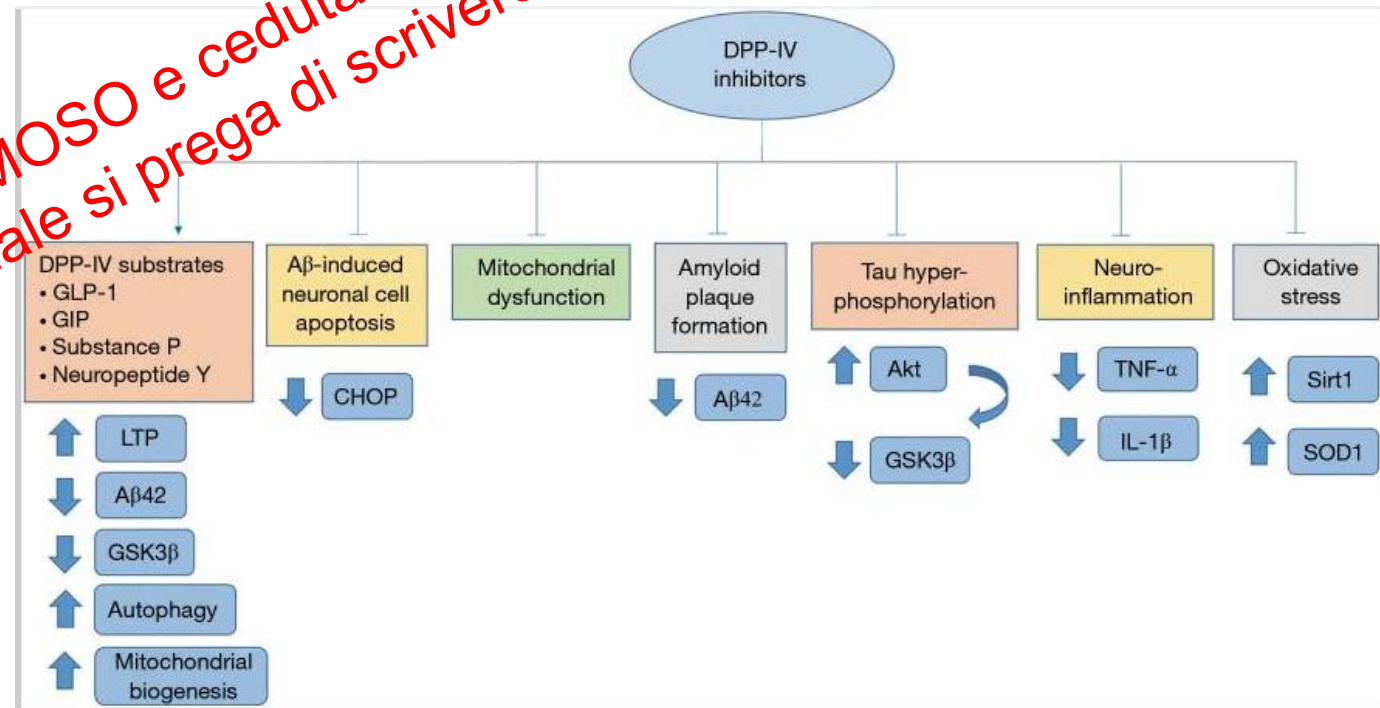
DPP-4 inhibitors: a promising therapeutic approach against Alzheimer's disease

Efthalia Angelopoulou, Christina Piperi

Department of Biological Chemistry, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Contributions: (I) Conception and design: All authors; (II) Administrative support: All authors; (III) Provision of study materials or patients: All authors; (VI) Collection and assembly of data: All authors; (V) Data analysis and interpretation: All authors; (IV) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

Correspondence to: Christina Piperi, Associate Professor, Department of Biological Chemistry, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, 75 M. Asias Street - Bldg 16, 11527 Athens, Greece. E-mail: cpiperi@med.uoa.gr

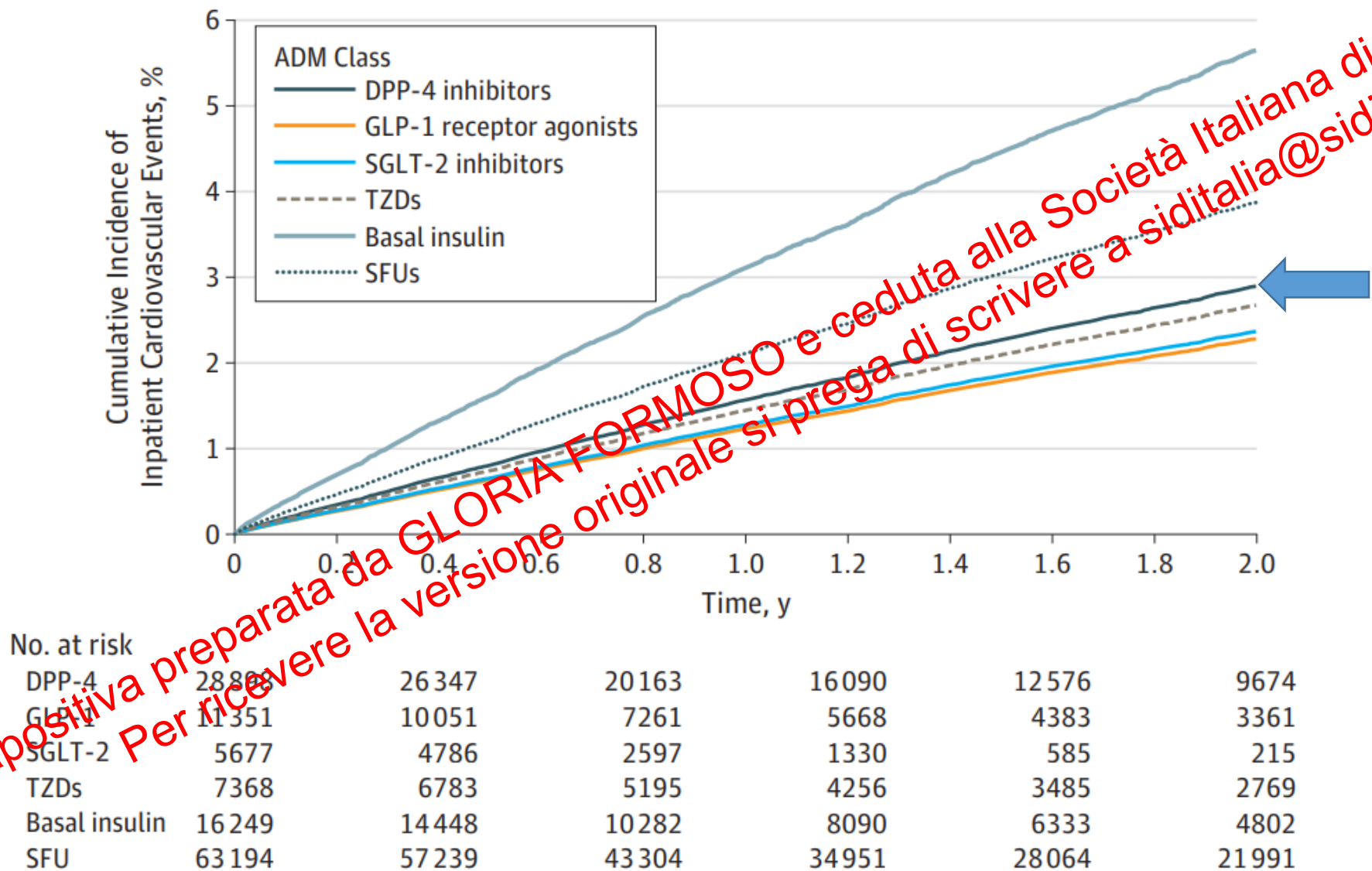


SICUREZZA CARDIOVASCOLARE

Table 1 – Cardiovascular outcomes in DPP-4 inhibitor CVOTs.

	Study drug			
	Alogliptin [16,17]	Linagliptin [4]	Saxagliptin [15]	Sitagliptin [18,35]
3P-MACE (CV death, non-fatal stroke or non-fatal MI)	HR 0.96 (95% CI upper bound < 1.16)	All CVOTs demonstrated non-inferiority		
CV death	HR 0.79 (95% CI 0.60, 1.04)	HR 1.02 (95% CI 0.89, 1.17)	HR 1.00 (95% CI 0.89, 1.12)	HR 0.99 (95% CI 0.89, 1.11)
Non-fatal MI	HR 1.08 (95% CI 0.88, 1.33)	HR 0.96 (95% CI 0.81, 1.14)	HR 1.03 (95% CI 0.87, 1.22)	HR 1.03 (95% CI 0.89, 1.19)
Non-fatal stroke	HR 1.08 (95% CI 0.88, 1.33)	HR 1.15 (95% CI 0.91, 1.45)	HR 0.85 (95% CI 0.80, 1.12)	HR 0.95 [†] (95% CI 0.81, 1.11)
	HR 0.91 (95% CI 0.55, 1.50)	HR 0.88 (95% CI 0.63, 1.23)	HR 1.11 (95% CI 0.88, 1.39)	HR 0.97 [†] (95% CI 0.79, 1.19)
Hospitalisation for heart failure*		There were mixed results between CVOTs		
	Neutral effect HR 1.07 (95% CI 0.78, 1.15)	Neutral effect HR 0.90 (95% CI 0.74, 1.08)	27% increase HR 1.27 (95% CI 1.07, 1.51)	Neutral effect HR 1.00 (95% CI 0.83, 1.20)
	Note: 76% increase in subgroup with no history of heart failure	Note: neutral effect was consistent across renal risk groups		Note: neutral effect was consistent across 21 risk factors
This table summarises primary CV outcomes and secondary CV outcomes of interest for CVOTs investigating DPP-4 inhibitors approved for clinical use in the European Union. A neutral effect on atherosclerotic CV outcomes was demonstrated in all four CVOTs. However, the safety of the class for heart failure risk was uncertain, as there were mixed results for hospitalisation for heart failure, with a significant increase of 27% with saxagliptin [15]; a non-significant, numerical increase with alogliptin [17], which reached significance when looking only at patients without baseline heart failure [21]; and no effect with sitagliptin [35] or linagliptin [4], including across risk groups. 3P-MACE, 3-point major adverse CV event. CI, confidence interval. CV, cardiovascular. CVOT, CV outcomes trial. DPP-4, dipeptidyl peptidase-4. HR, hazard ratio. MI, myocardial infarction.				
* exploratory analysis.				
[†] also includes fatal events.				

Figure. Adjusted Cumulative Incidence of First Cardiovascular Event After Starting the Second-line Antidiabetic Medication (ADM) Among Insured Adults With Type 2 Diabetes, by ADM Class

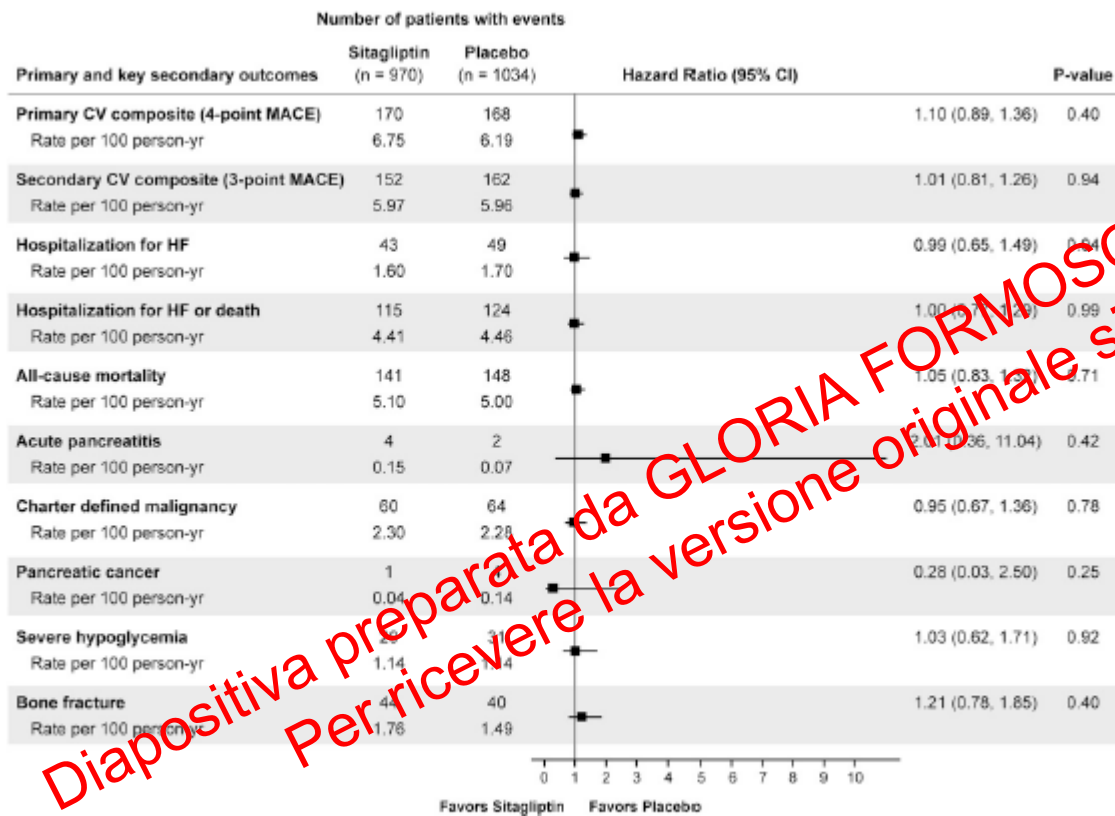




Assessing the Safety of Sitagliptin in Older Participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin (TECOS)

DOI: 10.2337/dc16-1135

M. Angelyn Bethel,¹ Samuel S. Engel,²
Jennifer B. Green,³ Zhen Huang,³
Robert G. Josse,⁴ Keith D. Kaufman,²
Eberhard Standl,⁵ Shailaja Suryawanshi,²
Frans Van de Werf,⁶ Darren K. McGuire,⁷
Eric D. Peterson,¹ and Rury R. Holman,¹ for
the TECOS Study Group



care.diabetesjournals.org

Bethel and Associates 7

Table 2. Treatment-emergent SAEs by system organ class in the older cohort, by treatment group

System organ class preferred term patients with one or more	Age ≥75 years old		
	Sitagliptin (n = 956)	Placebo (n = 1,023)	Difference (95% CI)
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (including cysts and polyps)	80 (8.4%)	94 (9.2%)	−0.82 (−3.33 to 1.70)
Basal cell carcinoma	11 (1.2%)	24 (2.3%)	−1.20 (−2.44 to −0.04)
Squamous cell carcinoma	5 (0.5%)	17 (1.7%)	−1.14 (−2.18 to −0.24)
Squamous cell carcinoma of skin	3 (0.3%)	14 (1.4%)	−1.05 (−2.01 to −0.28)
Injury, poisoning, and procedural complications	36 (3.8%)	27 (2.6%)	1.13 (−0.43 to 2.76)
Gastrointestinal disorders	25 (2.6%)	21 (2.1%)	0.56 (−0.79 to 1.98)
Gastroesophageal reflux disease	4 (0.4%)	0 (0.0%)	0.42 (0.04 to 1.07)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	18 (1.9%)	11 (1.1%)	0.81 (−0.27 to 1.99)
Osteoarthritis	13 (1.4%)	3 (0.3%)	1.07 (0.31 to 2.05)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	15 (1.6%)	12 (1.2%)	0.40 (−0.66 to 1.52)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.1%)	13 (1.3%)	−1.17 (−2.07 to −0.52)
Hyponatremia	1 (0.1%)	7 (0.7%)	−0.58 (−1.31 to −0.03)
Dehydration	0 (0.0%)	5 (0.5%)	−0.49 (−1.14 to −0.09)

Analysis cohort is all older patients as treated. This table includes 1) system organ classes exceeding 1% or where the 95% CI excludes 0; 2) within the system organ classes that exceed 1%, any preferred term that exceeds 1%; and 3) any individual preferred term where the 95% CI excludes 0.

Figure 3—Primary and key secondary outcomes in the older cohort by treatment group. CV, cardiovascular.

Association of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Use With Risk of Bullous Pemphigoid in Patients With Diabetes

Seon Gu Lee, MD; Hee Jung Lee, MD, PhD; Moon Soo Yoon, MD, PhD; Dong Hyun Kim, MD

Table 3. Univariate and Multivariate Analyses of the Association Between DPP-4 Inhibitors and the Development of Bullous Pemphigoid in Patients With Diabetes Mellitus

Drug, Patient Group	No. (%)	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
		Crude OR (95% CI) ^a	P Value	Adjusted OR (95% CI) ^b	P Value
All DPP-4 inhibitors					
Patients	260 (38.9)	1.61 (1.28-2.03)	<.001	1.58 (1.25-2.00)	<.001
Controls	188 (28.1)	1 [Reference]		1 [Reference]	
Vildagliptin					
Patients	118 (17.6)	1.84 (1.34-2.54)	<.001	1.81 (1.31-2.50)	<.001
Controls	71 (10.6)	1 [Reference]		1 [Reference]	
Sitagliptin					
Patients	89 (13.3)	1.68 (1.18-2.39)	.004	1.70 (1.19-2.43)	.004
Controls	57 (8.5)	1 [Reference]		1 [Reference]	
Linagliptin					
Patients	90 (13.4)	1.64 (1.16-2.32)	.006	1.64 (1.15-2.33)	.006
Controls	58 (8.7)	1 [Reference]		1 [Reference]	
Others					
Patients	34 (5.1)	1.38 (0.81-2.34)	.23	1.25 (0.73-2.14)	.41
Controls	25 (3.7)	1 [Reference]		1 [Reference]	

Abbreviations: DPP-4, dipeptidyl peptidase 4; NA, not applicable; OR, odds ratio.

^a The ORs and 95% CIs were estimated using univariate logistic regression analysis.

^b The ORs and 95% CIs were estimated using multivariate logistic regression analysis adjusted for neurologic, malignant, and psychological comorbid disorders and receipt of spironolactone and psycholeptics.

DPP-IV Inibitori



- ✓ Buona efficacia ipoglicemizzante
- ✓ Sicurezza cardiovascolare
- ✓ Migliorano il metabolismo cerebrale con effetti positivi sul decadimento cognitivo
- ✓ Elevata tollerabilità, semplicità d'uso, ottimo profilo di sicurezza cardiovascolare

VALIDA OPZIONE TERAPEUTICA

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