

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

un ruolo per i DPP4?



Caso Clinico: Personalizzazione della terapia e approcci terapeutici

TERESA VANESSA FIORENTINO

Università Magna Graecia di Catanzaro



DISCLOSURE

La Dott.ssa TERESA VANESSA FIORENTINO dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

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

La Sig.ra **MARIA C.** di 75 anni

- Diabete mellito tipo 2 da 15 anni complicato da retinopatia non proliferante
- Ipertensione arteriosa dall'età di 55 anni
- Extrasistolia sopraventricolare
- Osteoporosi e osteoartrosi. Intervento di protesi al ginocchio sx all'età di 70 anni
- Scarsa aderenza alla dieta, difficoltà a svolgere attività fisica. Scarsa compliance alla terapia.



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

Visita ambulatoriale presso altro centro Diabetologico in data 10/01/2018

Peso: 65 kg **Altezza:** 1,63 m **BMI:** 24,5 kg/m²

PA: 130/80 mmHg **FC:** 72 bpm

	Gennaio 2018
➡ Glicemia	160 mg/dl
HbA1c	8.5 %
Colesterolo totale	143 mg/dl
Trigliceridi	142 mg/dl
HDL	40 mg/dl
LDL	65 mg/dl
Creatinina	1,1 mg/dl
➡ eGFR	52 ml/min/1,73m ²
➡ Albuminuria	50 mg/g

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

Visita ambulatoriale presso altro centro Diabetologico in data 10/01/2018

TERAPIA IN ATTO:

Ramipril/idroclorotiazide 5/25 mg 1cpr ore 8.00

Amlodipina 5 mg 1cpr ore 18.00

Bisoprololo 2,5 mg 1 cpr/die

Simvastatina 20 mg 1 cpr ore 22.00

Metformina 850 mg 1 cpr x 3/die

AGGIUNGE IN TERAPIA:

Gliclazide 30 mg 1 cpr/die

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

Visita ambulatoriale presso altro centro Diabetologico in data 2/08/2018

Luglio 2018	
Glicemia	152 mg/dl
HbA1c	8.3 %

MODIFICA TERAPIA.

Gliclazide 60 mg 1 cpr/die

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

- Caduta accidentale complicata da frattura del collo del femore di destra
- Ricovero presso UOC di Ortopedia ed intervento chirurgico di sostituzione protesica
- La Sig.ra riferisce diversi episodi ipoglicemici negli ultimi mesi.

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

Durante il ricovero presso l'UOC di Ortopedia (febbraio 2019)

	Febbraio 2019
➡ Glicemia	180 mg/dl
➡ HbA1c	9.2 %
Colesterolo totale	150 mg/dl
➡ Trigliceridi	170 mg/dl
HDL	42 mg/dl
LDL	70 mg/dl
➡ Creatinina	1,3 mg/dl
➡ eGFR	42 ml/min/1,73m ²

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

Durante il ricovero presso l'UOC di Ortopedia (febbraio 2019)

Sospende: Gliclazide e Metformina

Introduce: Glargine U100 14 UI la sera

Lispro 4-6-4 UI a colazione, pranzo e cena

Terapia anti-diabetica in dimissione:

- Degludec 14 UI
- Lispro 4-6-4 UI a colazione, pranzo e cena

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

14 Giugno 2019: 1ª visita presso il nostro ambulatorio di Diabetologia

Peso: 68 kg (↑+3Kg) **Altezza:** 1,63 m **BMI:** 25,6 kg/m² (↑) **CA:** 95 cm **CF:** 98 cm

PA: 135/80 mmHg **FC:** 70 bpm

Giugno 2019	
➡ Glicemia	163 mg/dl
➡ HbA1c	8.5 %
Colesterolo totale	140 mg/dl
Trigliceridi	152 mg/dl
HDL	40 mg/dl
LDL	65 mg/dl
Creatinina	1,26 mg/dl
➡ eGFR	44 ml/min/1,73m2
➡ Albuminuria	70 mg/g

14 Giugno 2019: 1^a visita presso il nostro ambulatorio di Diabetologia

PROFILI GLICEMICI DOMICILIARI

Glicemia al mattino: 160 mg/dl

Glicemia prima di pranzo: 150 mg/dl

Glicemia dopo pranzo: 220 mg/dl

Glicemia prima di cena: 190 mg/dl

Glicemia dopo cena: 240 mg/dl

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

14 Giugno 2019: 1ª visita presso il nostro ambulatorio di Diabetologia

TERAPIA ANTIDIABETICA IN ATTO:

- Metformina 500 mg 1 cpr x 2/die
- Degludec 16 UI

Lispro sospesa per ipoglicemie e difficoltà nella somministrazione

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

Quale target glicemico?

A

HbA1c 6,5-7 %

B

HbA1c 7-7,5 %

C

HbA1c 7,5-8 %

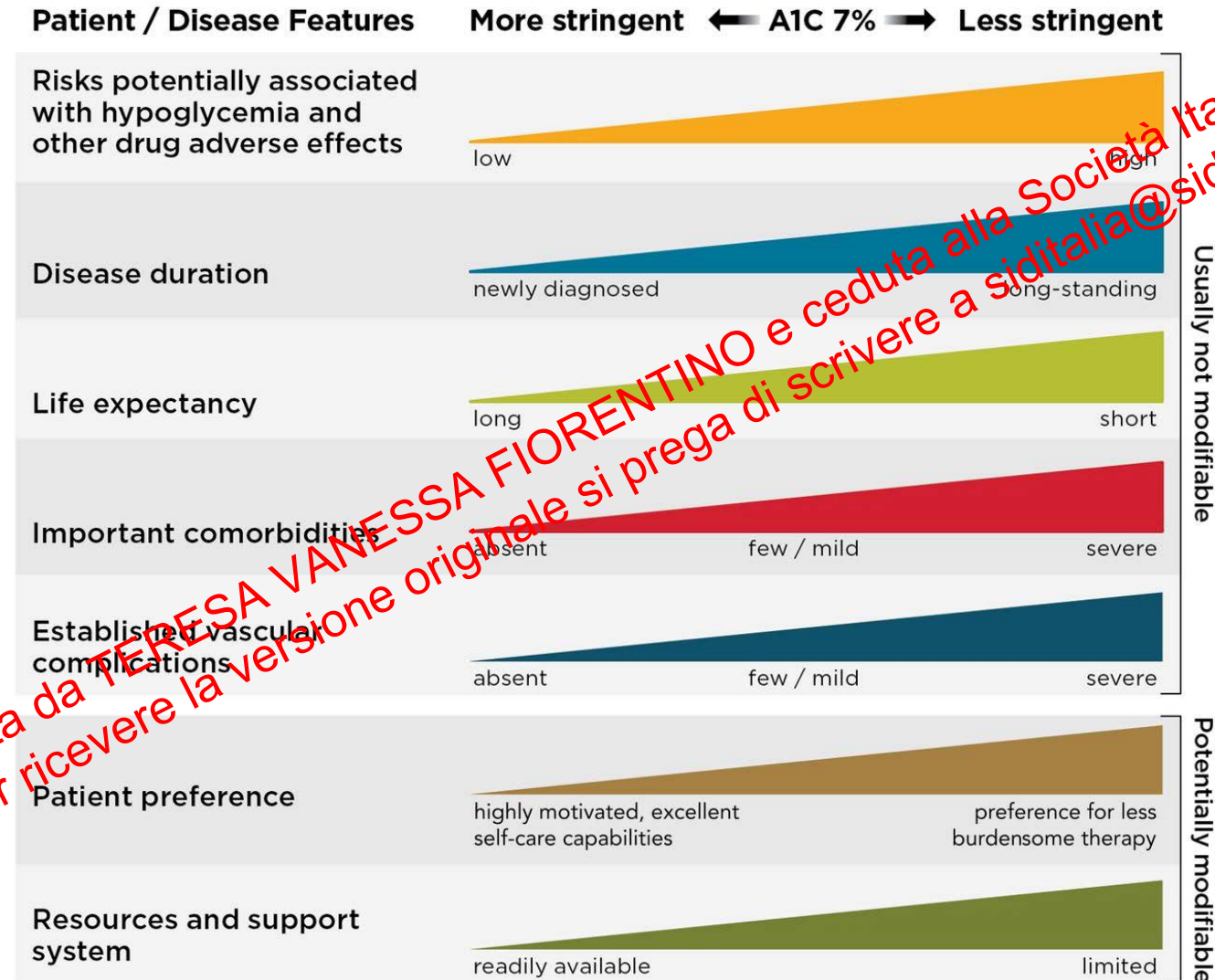
D

HbA1c 8-8,5 %

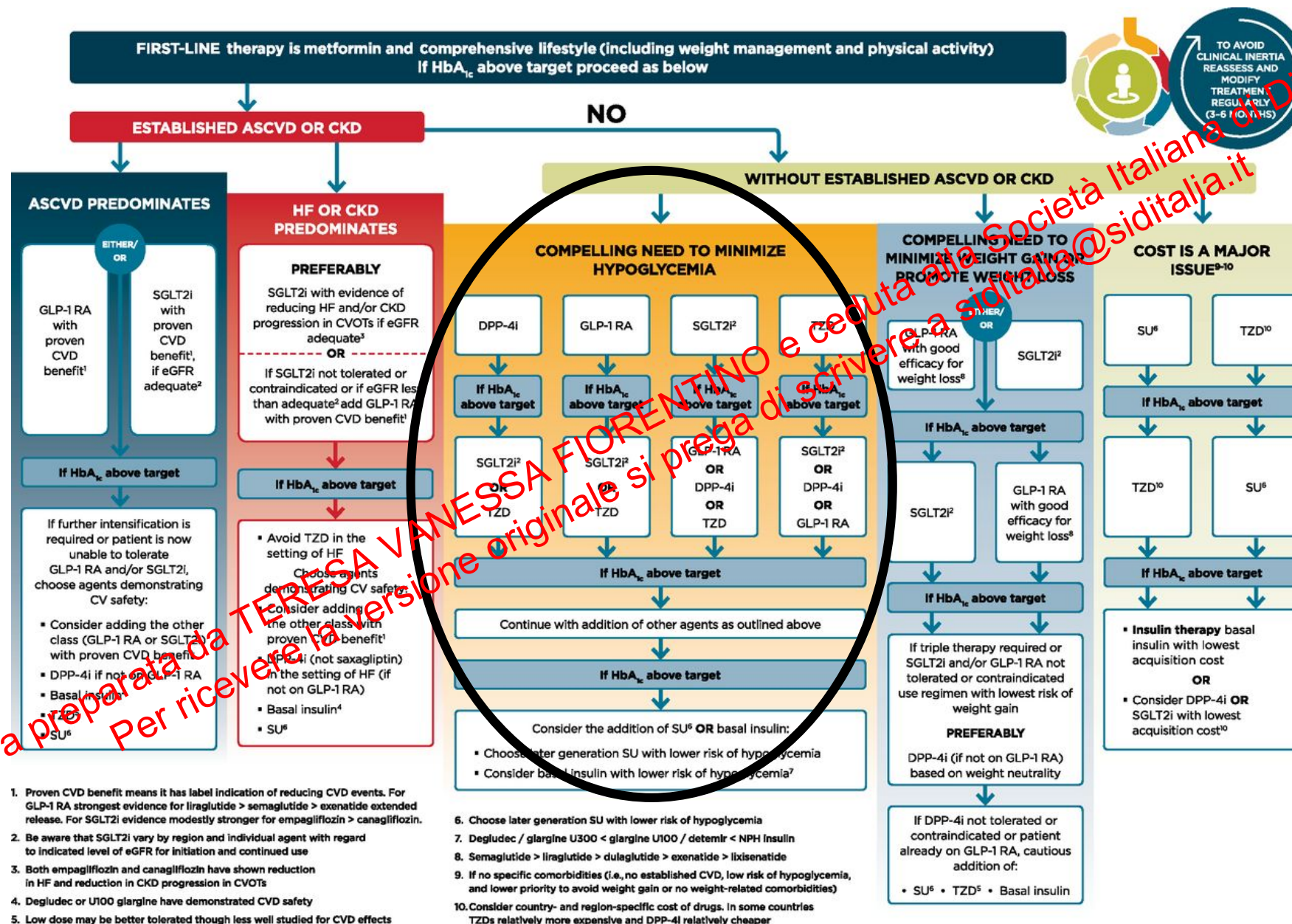
Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Quale target glicemico?

Approach to Individualization of Glycemic Targets



Quali strategie terapeutiche sono da consigliare alla Sig.ra ?



Farmaci per il diabete e funzionalità renale

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

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

14 Giugno 2019: 1ª visita presso il nostro ambulatorio di Diabetologia

Si consigliava:

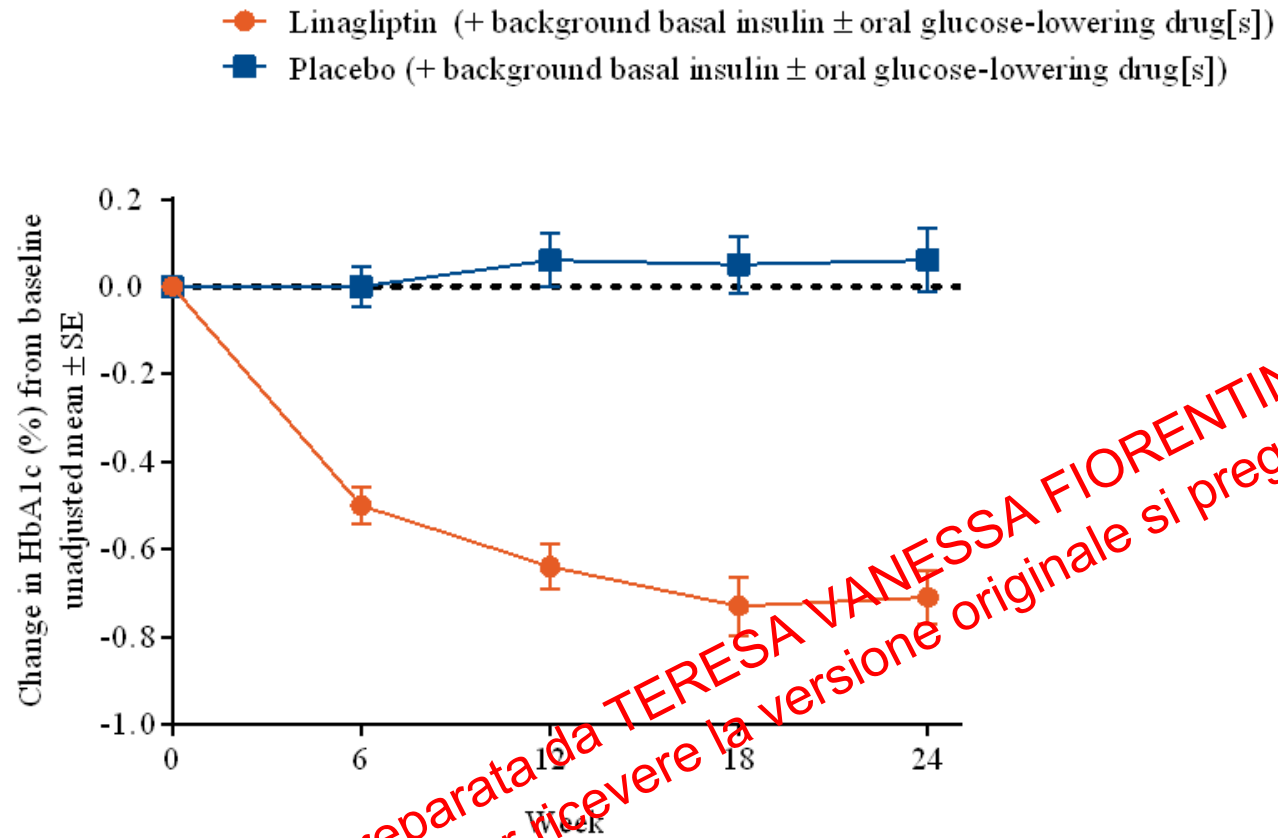
- Dieta in 6 pasti da 1500 Kcal
- Linagliptin 5 mg 1 cpr/die

In aggiunta a:

- Metformina 500 mg 1 cpr a pranzo e 1 cpr a cena
- Degludec 16 UI

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

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



Incidenza di ipoglicemie

ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.

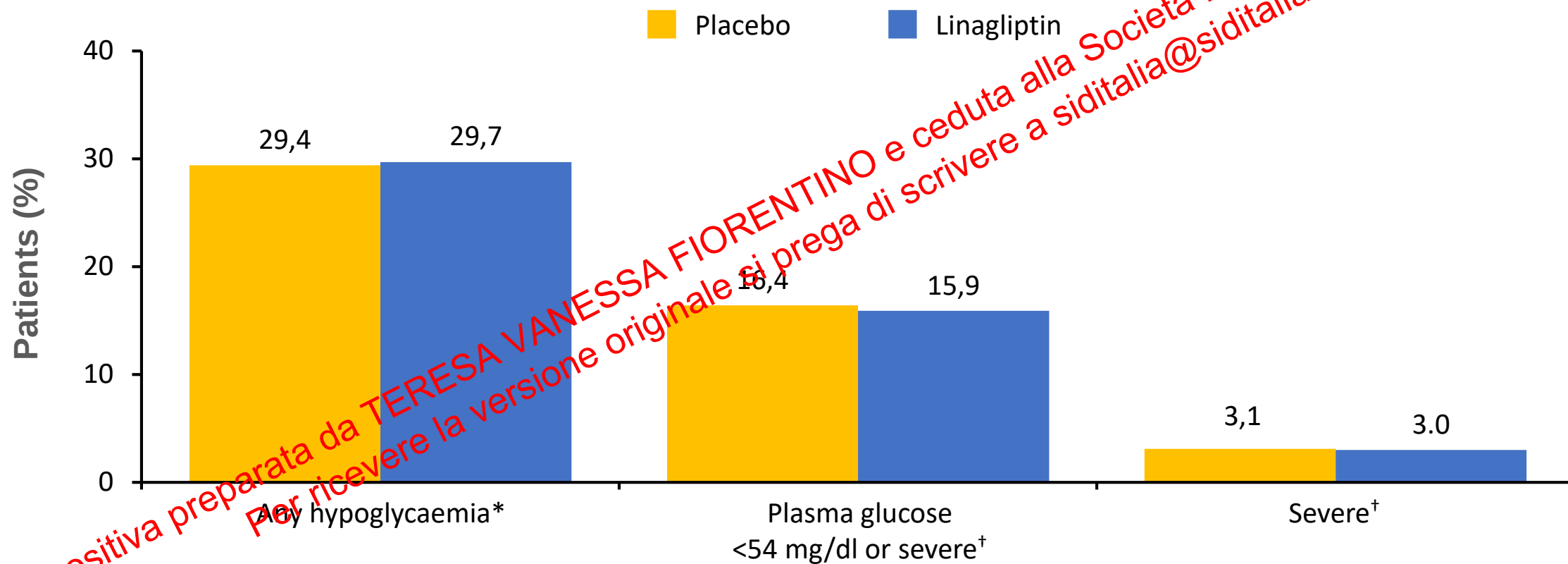
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.

Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

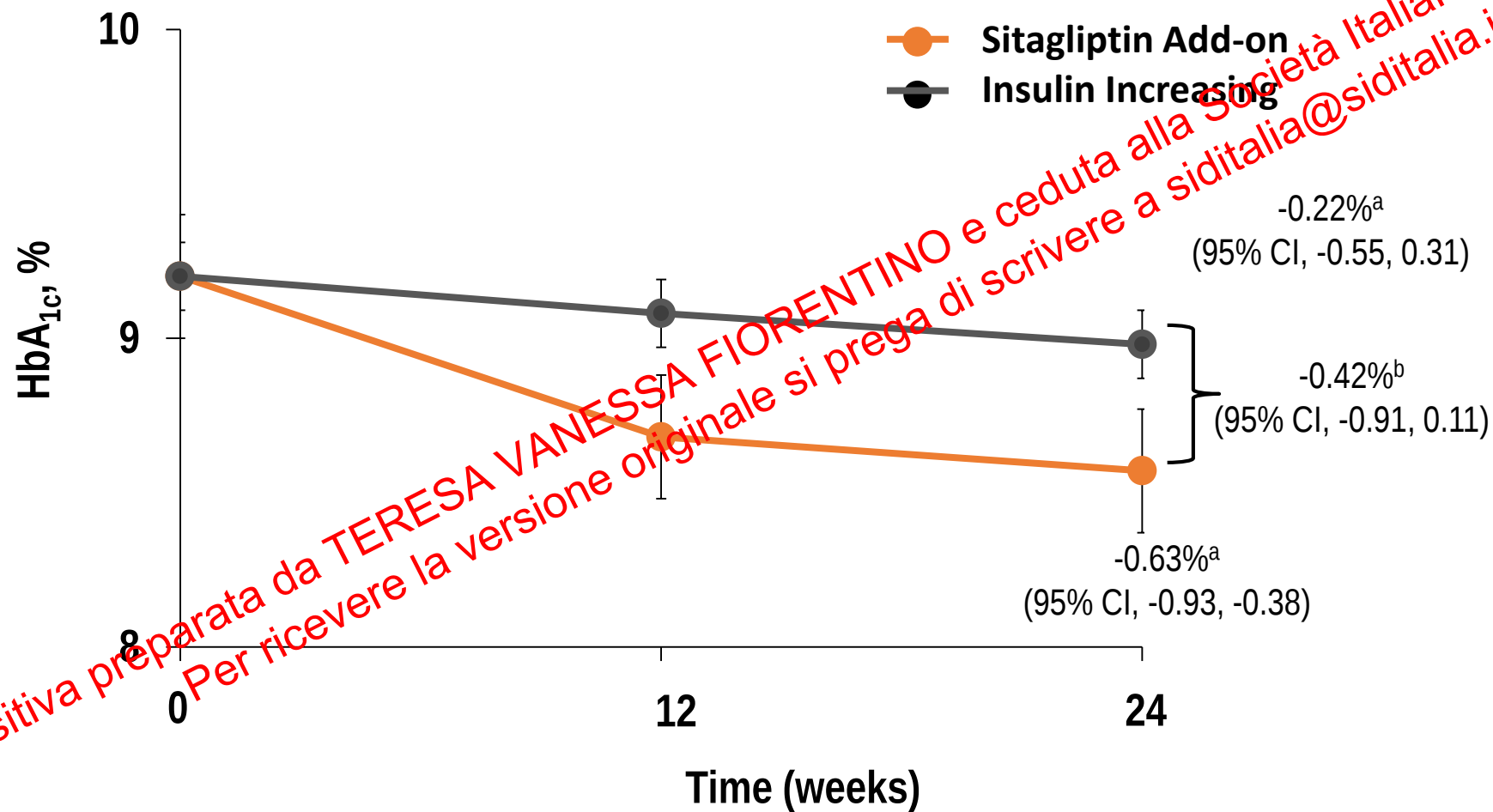
Safety profile of linagliptin: CARMELINA study results

Linagliptin did not increase the risk of hypoglycaemia

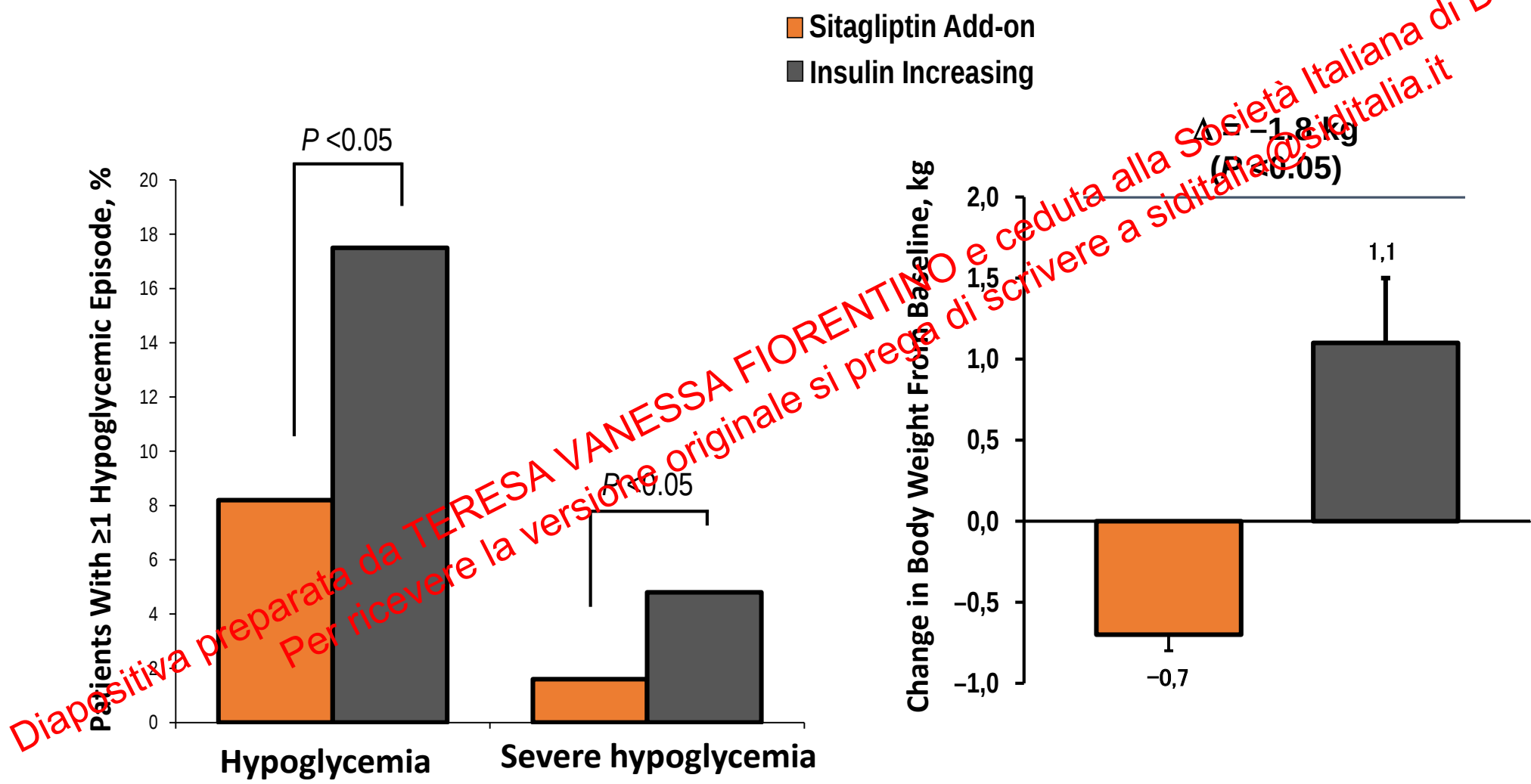


*Investigator-reported; †Requiring the assistance of another person to actively administer carbohydrate, glucagon or other resuscitative actions

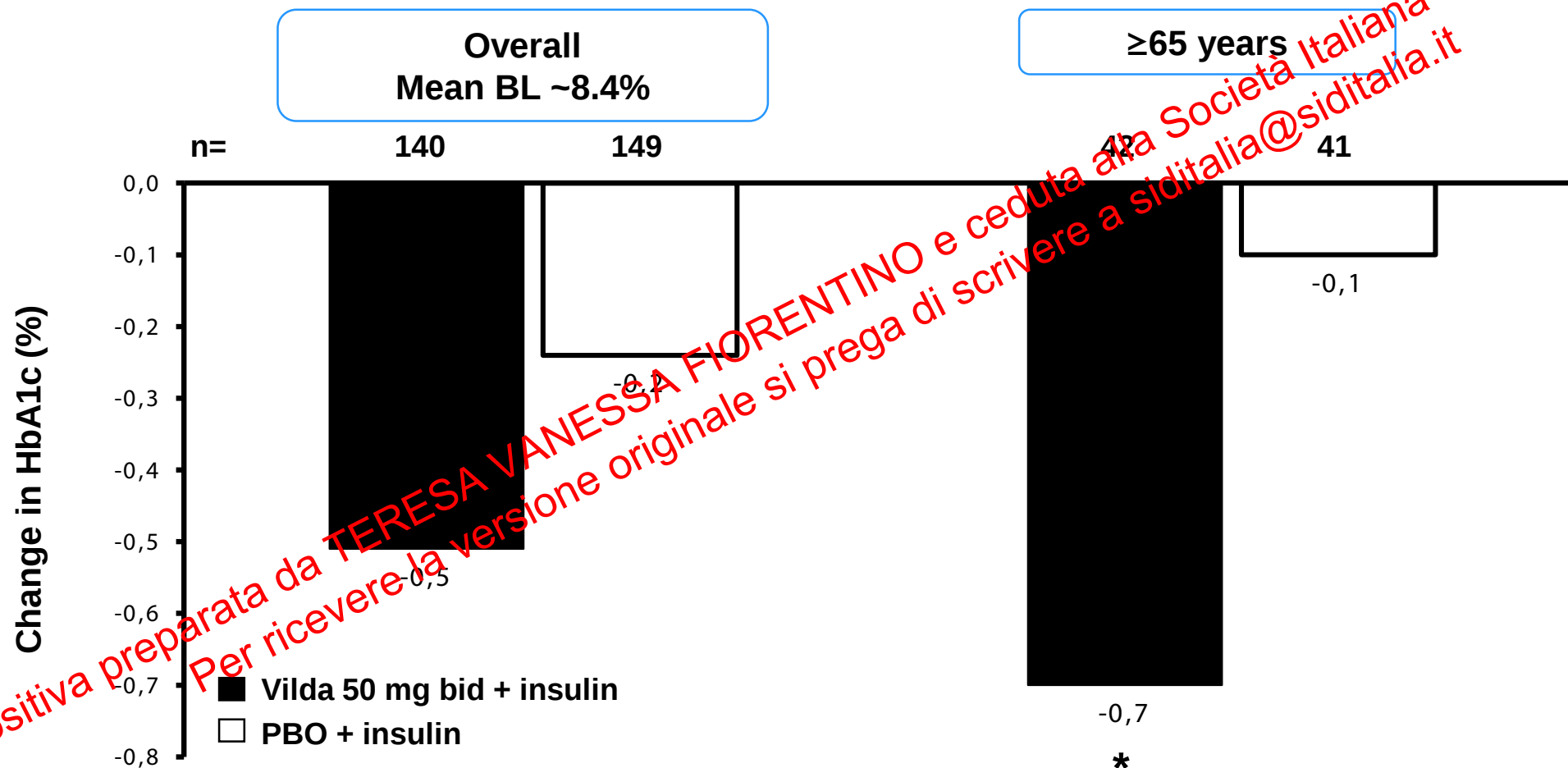
Addition of Sitagliptin to insulin Significantly Decreased HbA_{1c} Compared to Insulin Dose-Increasing at Week 24



Addition of Sitagliptin Was Associated With a Lower Incidence of Hypoglycemia and Reduced Body Weight vs the Insulin Increasing Regimen



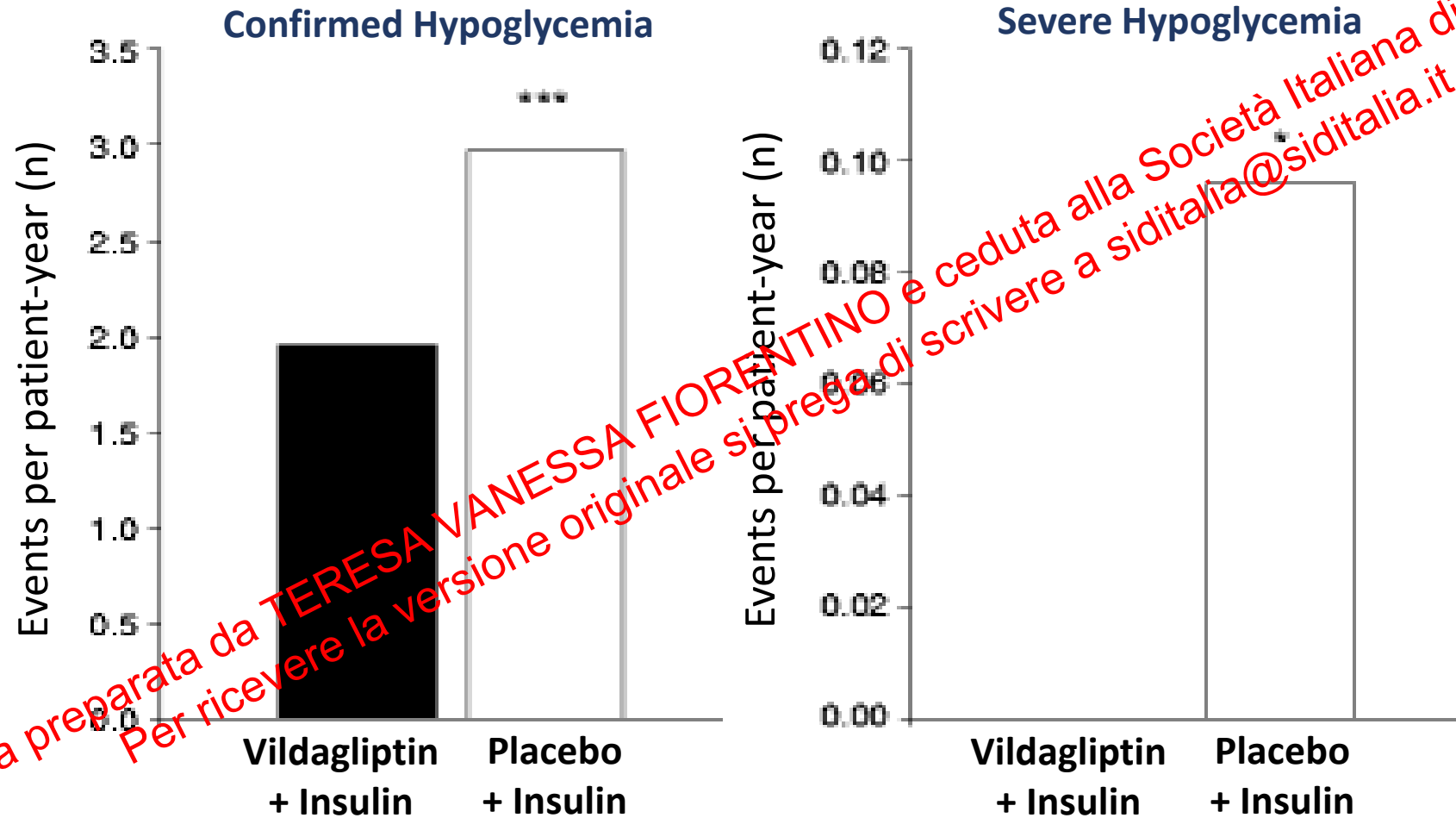
Vildagliptin Add-on to Insulin: Reduction in HbA1c after 24 weeks - Overall and in the Elderly



* $P < 0.001$ from BL

Diabetologia 2007, 50: 1148-1155

Vildagliptin Add-on to Insulin: Incidence of hypoglycemia



26 settembre 2019: visita di controllo

Peso: 67 kg (↓1Kg) **Altezza:** 1,63 m **BMI:** 24,8 kg/m²

PA: 128/76 mmHg **FC:** 70 bpm

	Giugno 2019	Settembre 2019
→ Glicemia	163 mg/dl	136 mg/dl
HbA1c	8.5 %	7.8 %
→ Colesterolo totale	140 mg/dl	134 mg/dl
→ Trigliceridi	152 mg/dl	143 mg/dl
HDL	40 mg/dl	40 mg/dl
LDL	65 mg/dl	65 mg/dl
Creatinina	1,26 mg/dl	1,21 mg/dl
→ eGFR	44 ml/min/1,73m ²	46 ml/min/1.73m ²
→ Albuminuria	70 mg/g	60 mg/g

26 settembre 2019: visita di controllo

PROFILI GLICEMICI GIUGNO

Glicemia al mattino: 160 mg/dl

Glicemia prima di pranzo: 150 mg/dl

Glicemia dopo pranzo: 220 mg/dl

Glicemia prima di cena: 190 mg/dl

Glicemia dopo cena: 240 mg/dl

PROFILI GLICEMICI SETTEMBRE

Glicemia al mattino: 140 mg/dl

Glicemia prima di pranzo: 140 mg/dl

Glicemia dopo pranzo: 180 mg/dl

Glicemia prima di cena: 160 mg/dl

Glicemia dopo cena: 200 mg/dl

La Sig.ra nega episodi ipoglicemici ed è soddisfatta dei risultati dell'attuale terapia



FLASHBACK



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

Visita ambulatoriale presso altro centro Diabetologico in data 10/01/2018

Peso: 65 kg **Altezza:** 1,63 m **BMI:** 24,5 kg/m²

PA: 130/80 mmHg **FC:** 72 bpm

Gennaio 2018	
Glicemia	160 mg/dl
HbA1c	8.5 %
Colesterolo totale	143 mg/dl
Trigliceridi	142 mg/dl
HDL	40 mg/dl
LDL	65 mg/dl
Creatinina	1,1 mg/dl
eGFR	52 ml/min/1,73m ²
Albuminuria	50 mg/g

Visita ambulatoriale presso altro centro Diabetologico in data 10/01/2018

TERAPIA IN ATTO:

Ramipril/idroclorotiazide 5/25 mg 1cpr ore 8.00

Amlodipina 5 mg 1cpr ore 18.00

Bisoprololo 2,5 mg 1 cpr/die

Simvastatina 20 mg 1 cpr ore 22.00

Metformina 850 mg 1 cpr x 3/die

AGGIUNGE IN TERAPIA:

Gliclazide 30 mg 1 cpr/die

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

Visita ambulatoriale presso altro centro Diabetologico in data 2/08/2018

Luglio 2018	
Glicemia	152 mg/dl
HbA1c	8.3 %

MODIFICA TERAPIA.

Gliclazide 60 mg 1 cpr/die

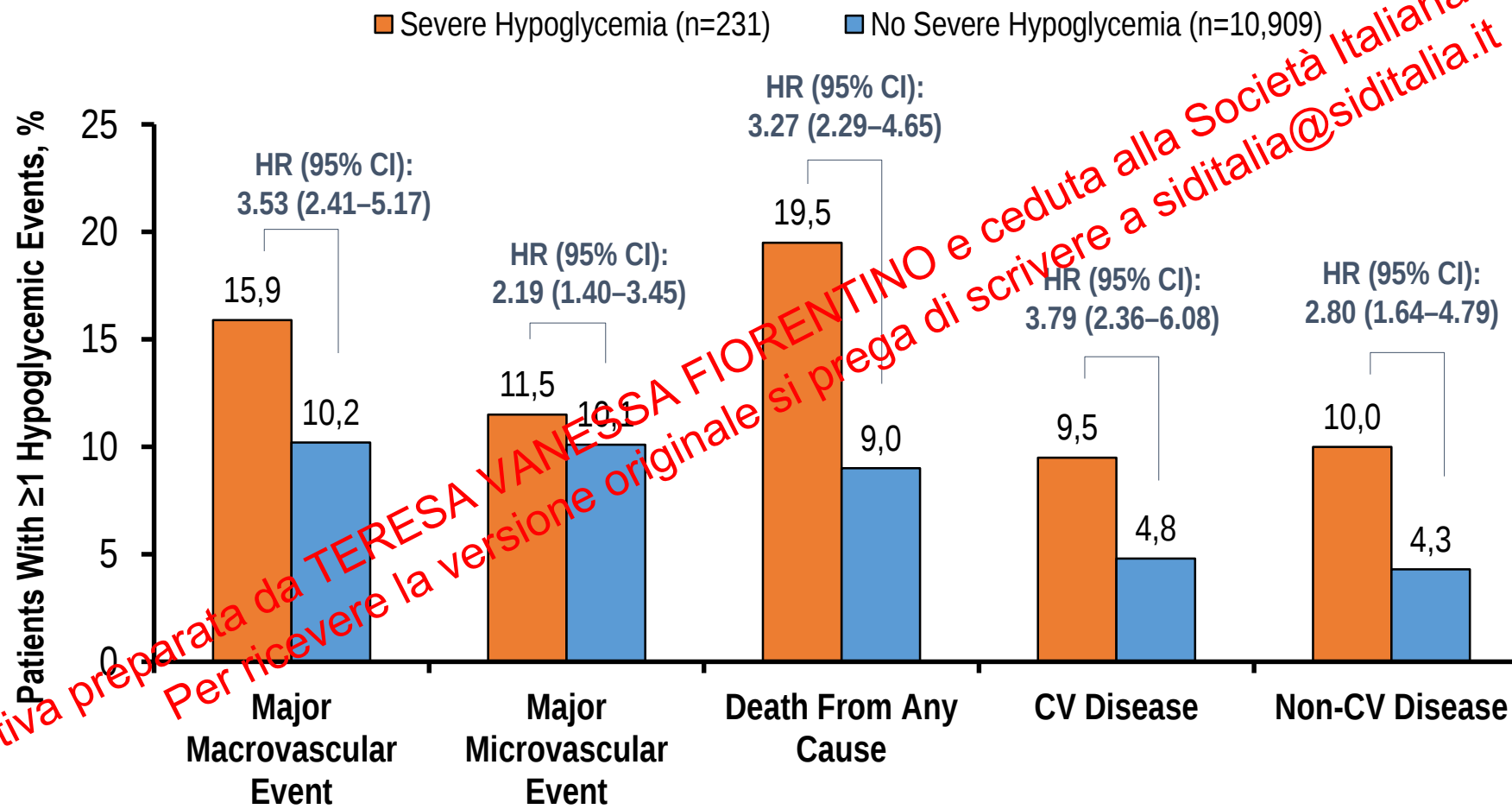
Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

- Caduta accidentale complicata da frattura del collo del femore di destra
- Ricovero presso UOC di Ortopedia ed intervento chirurgico di sostituzione protesica
- La Sig.ra riferisce diversi episodi ipoglicemici.



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

ADVANCE: Severe Hypoglycemia Was Associated With Adverse Clinical End Points and Death



Hypoglycemia Was Associated With More Short-Term Disability and Higher Health Care Costs

	Patients With Hypoglycemia ^a n=442	Patients Without Hypoglycemia ^a n=2231	P
≥1 episode of short-term disability	47%	32%	$P < 0.01$
Days of short-term disability per person-years	19.5	11.0	$P < 0.01$
Annualized health care expenditures ^b	\$3169	\$1812	$P < 0.01$

- Incidence of disability increased from 0.8% to 4.7% the week after a hypoglycemic episode.

Quale terapia si sarebbe potuta consigliare alla Sig.ra Maria?

A

L'aggiunta di gliclazide è da considerarsi corretta

B

Aggiungere un inibitore DPP-4

C

Aggiungere un inibitore SGLT-2

D

Aggiungere GLP-1 RA

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

DPP-4 inhibitors are a valid therapeutic option for glucose lowering in patients with T2D



Weight neutral



Hypoglycaemia is rare



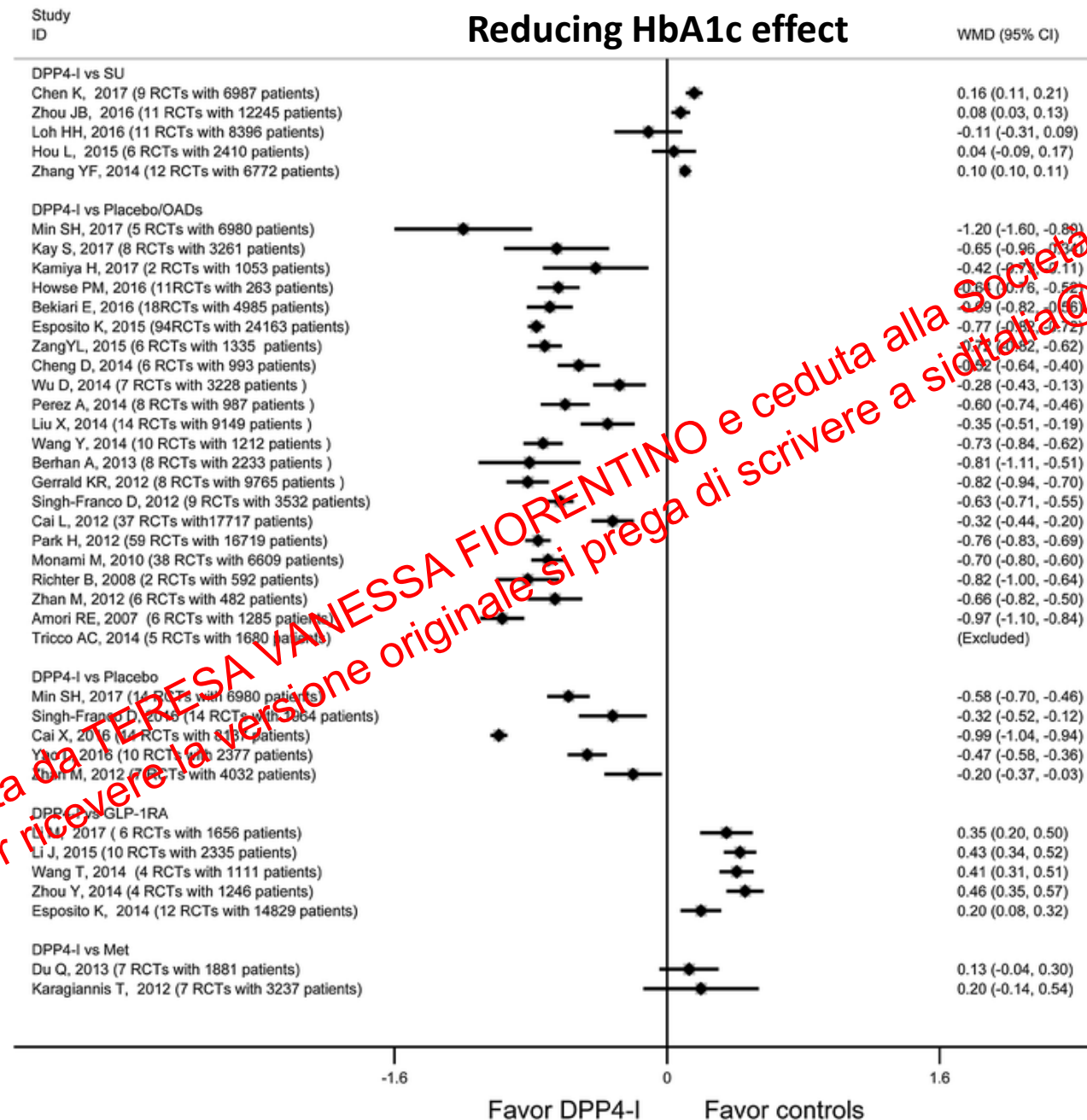
Well tolerated



Vast experience, also in older subjects

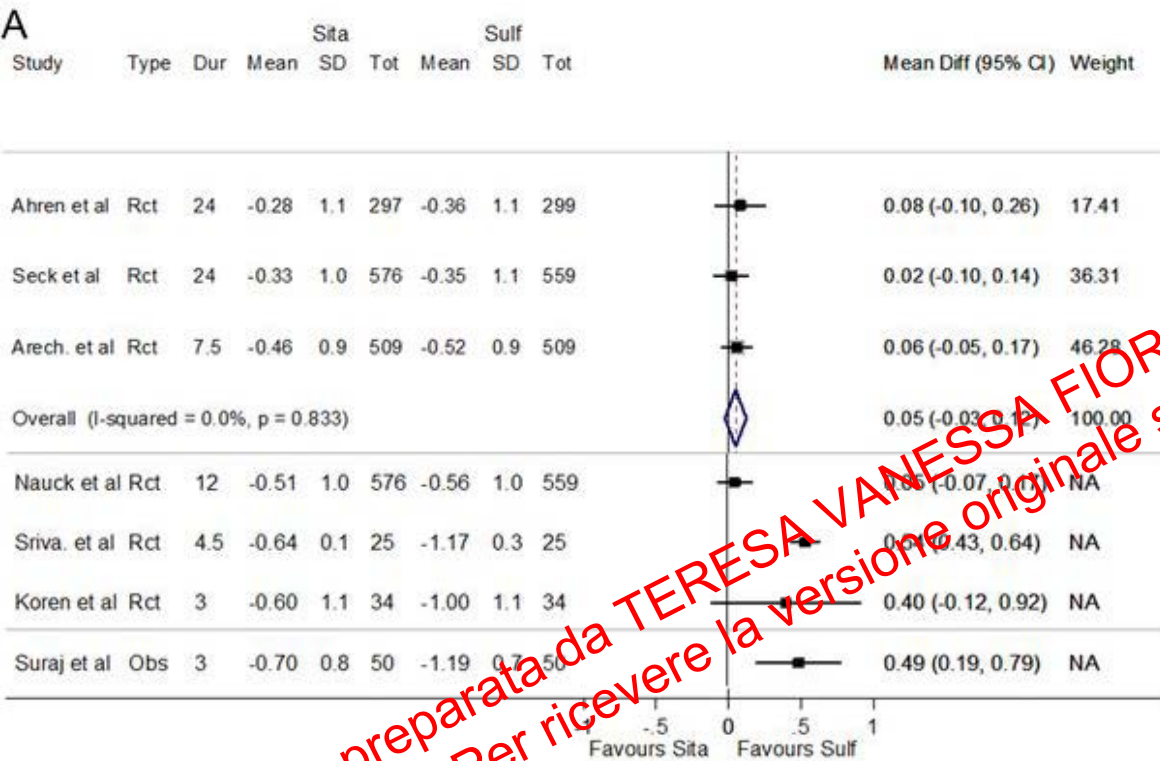
Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

The efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes

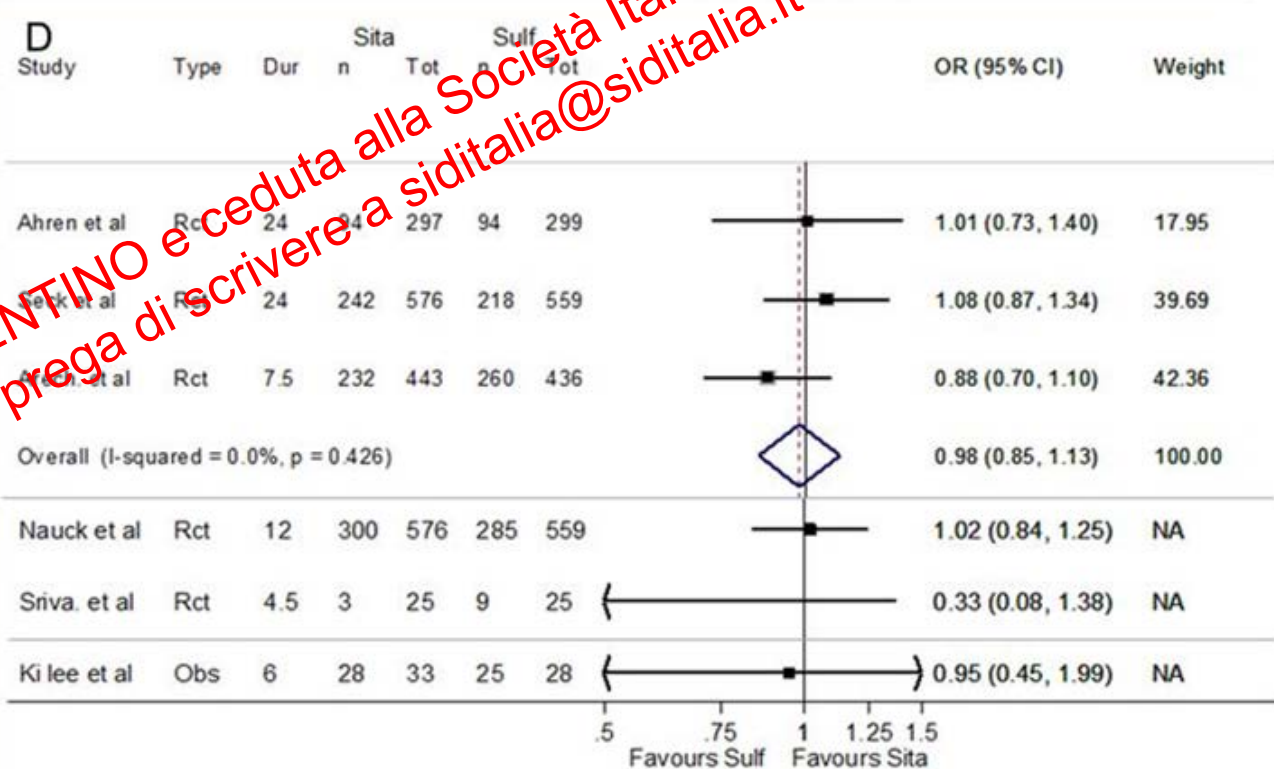


Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors vs Sulfonylureas as add-on to metformin

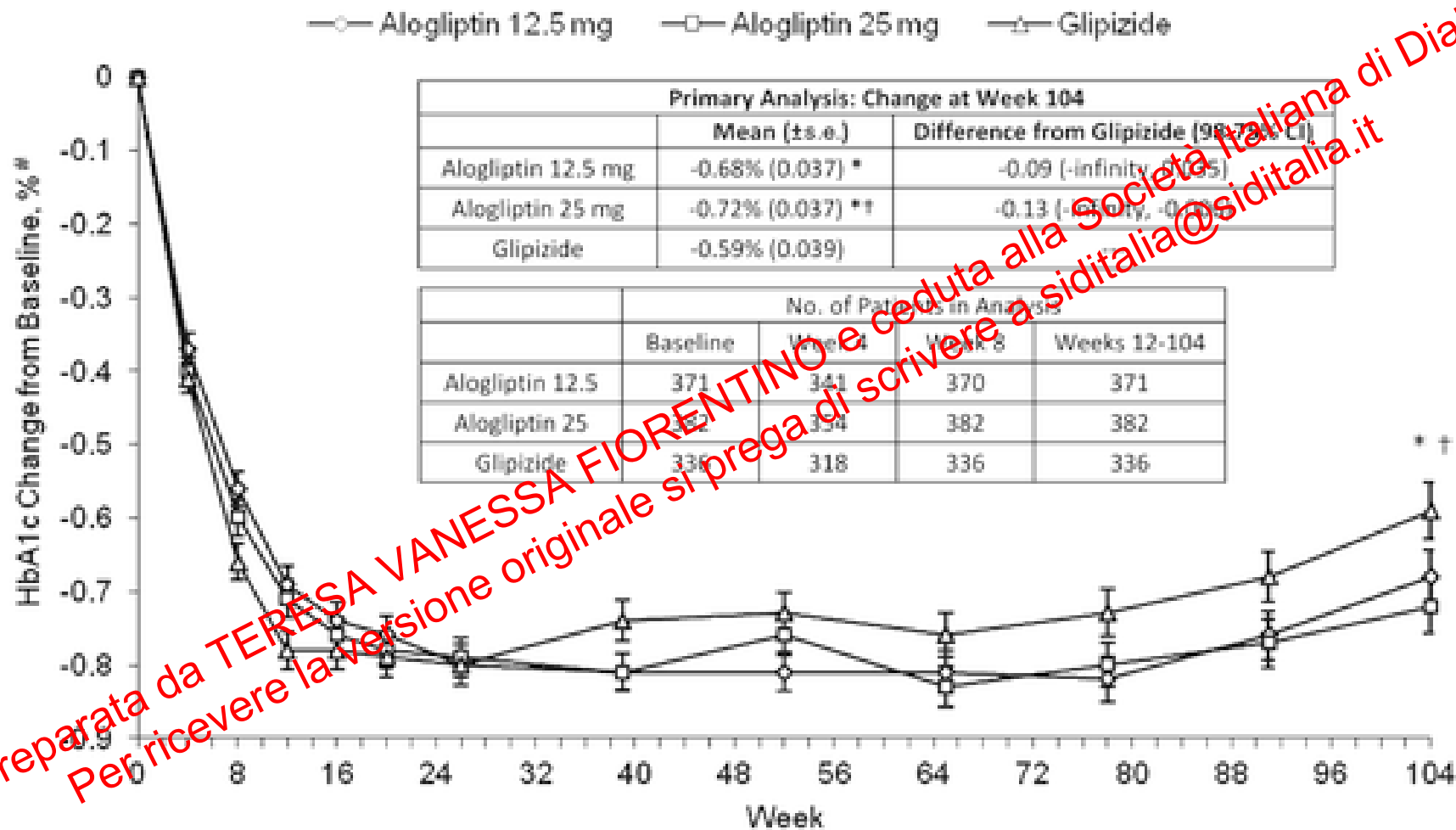
Reducing HbA1c effect



HbA1c <7% at end of study



Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide as add-on to metformin in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study

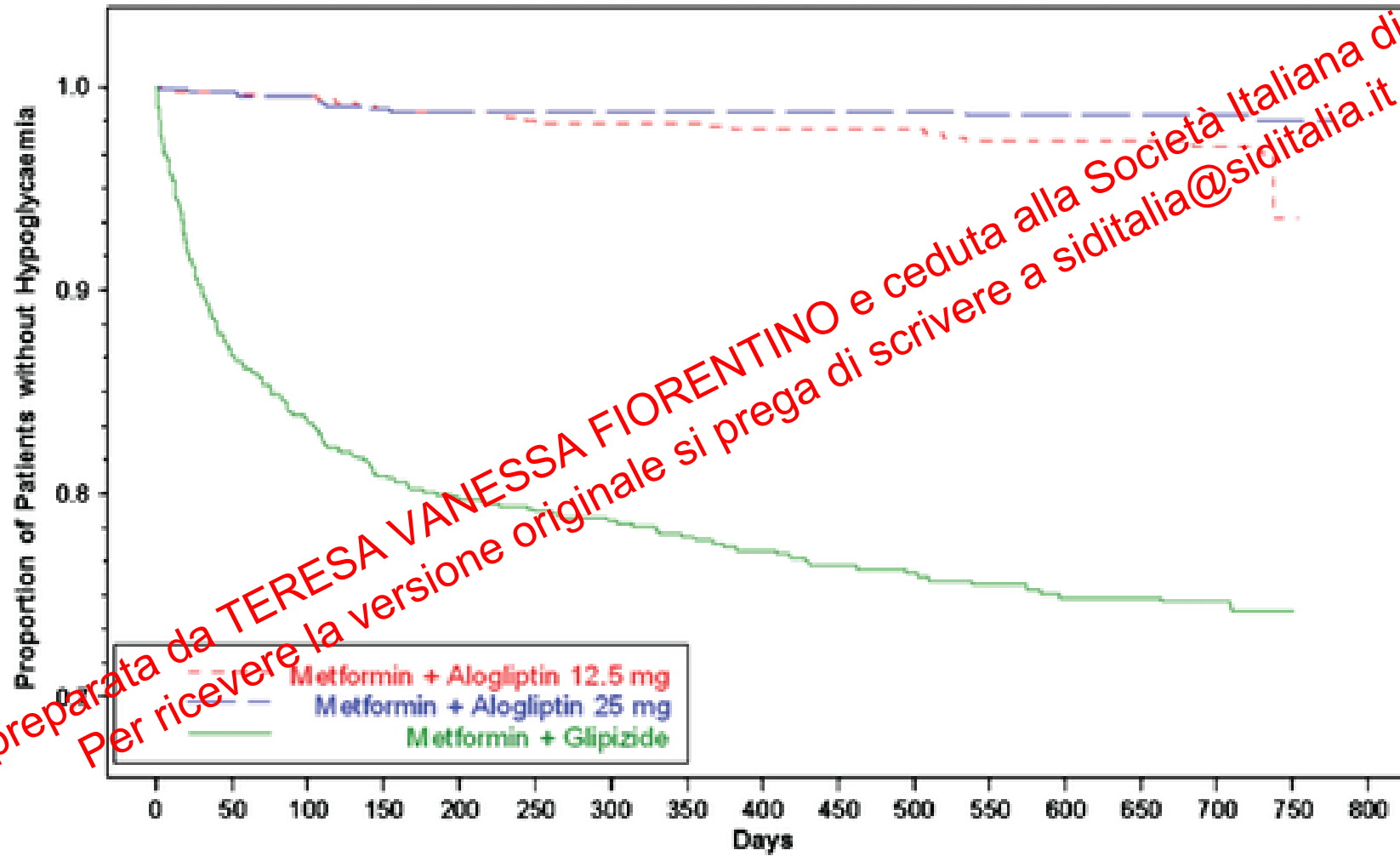


* Baseline values were 7.6% in all three treatment groups.

* Alogliptin 12.5 and 25 mg noninferior to glipizide ($p < 0.001$).

† Alogliptin 25 mg superior to glipizide ($p = 0.010$).

Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide as add-on to metformin in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study



Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in elderly patients with T2DM

DPP-4 inhibitor	Study type	Patient population	Efficacy outcomes
Alogliptin [58, 59]	Rosenstock et al. 2013 [59]	441 T2DM pts (aged 65–90 years) with HbA _{1c} 6.5–9.0% (48–75 mmol/mol) on diet/exercise alone or HbA _{1c} 6.5–8.0% (48–64 mmol/mol) on oral antidiabetic monotherapy	LS mean changes in HbA _{1c} from baseline at wk 52 were –0.14% with alogliptin and –0.04% with glipizide (treatment-group difference –0.05%; one-sided 97.5% CI –∞, 0.13)
	Pratley et al. 2009 [58]	455 T2DM pts aged ≥ 65 with inadequate glycemic control	Compared with baseline, LS mean HbA _{1c} decreased significantly at 25 wks (12 wks in phase 2 study) by 0.7% and 0.6% in pts receiving alogliptin 12.5 and 25 mg, respectively ($p < 0.001$ for both alogliptin doses vs placebo)
Linagliptin [6, 53]	Barnett et al. 2013 [6]	241 T2DM pts aged ≥ 70 years with HbA _{1c} 7.0% (≥ 53 mmol/mol) receiving stable doses of common antidiabetic treatments for at least 8 wks	Placebo-adjusted mean change from baseline in HbA _{1c} with linagliptin was –0.64% (95% CI –0.81 to –0.48, $p < 0.0001$) at wk 24
	Inzucchi et al. 2015 [53]	447 T2DM pts aged ≥ 70 years receiving basal insulin therapy with or without oral glucose-lowering drugs	Placebo-adjusted change from baseline in HbA _{1c} with linagliptin of –0.77% (95% CI –0.95 to 0.59; $p < 0.0001$) after 24 wks
Saxagliptin [57]	Post hoc analysis of pooled data from five 24-week phase III, multicenter, randomized, double-blind trials	428 T2DM pts aged ≥ 65 years with HbA _{1c} 7–10.5% (53–91 mmol/mol) who were either treatment-naïve or had not achieved adequate glycemic control on monotherapy with metformin, thiazolidinedione or sulfonylurea	Placebo-adjusted mean change in HbA _{1c} with saxagliptin 2.5 mg of –0.60% (95% CI, –0.99% to –0.21%) and –0.55% (–0.97% to –0.14%) for saxagliptin 5 mg after 24 wks
Sitagliptin [60]	Post hoc stratified analysis	Elderly Japanese T2DM pts (aged 65–74 [n = 281], and ≥ 75 [n = 126] years) on diet/exercise alone or with HbA _{1c} ≥ 6.9% (≥ 52 mmol/mol) despite treatment with hypoglycemic agents	HbA _{1c} decreased significantly from baseline to 24 months for pts aged 65–74 years (from 7.6 to 7.0% [60 to 53 mmol/mol]) and aged ≥ 75 years (from 7.7 to 7.1% [61 to 54 mmol/mol]) ($p < 0.05$ for both age groups)
Vildagliptin [7, 56]	Strain et al. 2013 [7]	276 T2DM pts aged ≥ 70 years either treatment-naïve or inadequately controlled by conventional oral antidiabetic drugs	Significantly more pts in the vildagliptin group achieved their individualized HbA _{1c} targets vs the placebo group (52.6% vs 27.0%, respectively; adjusted odds ratio 3.16, 96.2% CI 1.81–5.52; $p < 0.0001$) Clinically relevant 0.9% reduction in HbA _{1c} from a baseline value of 7.9% (63 mmol/mol) with vildagliptin at wk 24, with a between-group difference of –0.6% (98.8% CI –0.81 to –0.33; $p < 0.0001$)



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

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