



Congresso Regionale SID-AMD LAZIO 2020

IL DIABETE MELLITO DOPO IL COVID-19: A CHE PUNTO ERAVAMO RIMASTI E COME POSSIAMO SPINGERCI OLTRE?

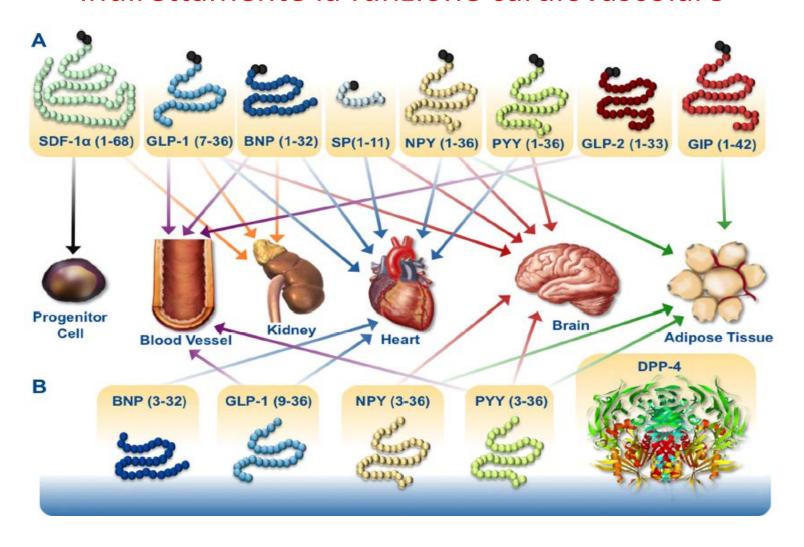
9-10 OTTOBRE 2020

ROMA NH Villa Carpegna

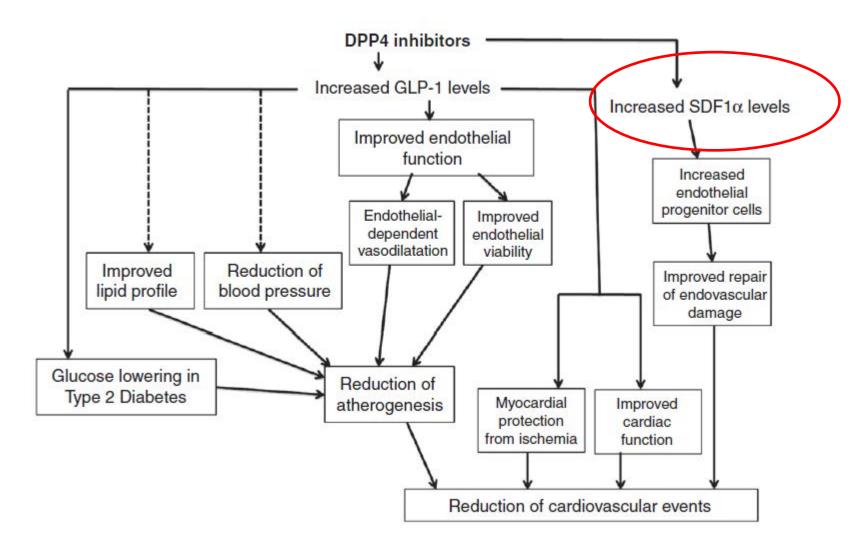
DPP4i: a quale paziente?

Ilaria Giordani ACISMOM Togliatti Roma

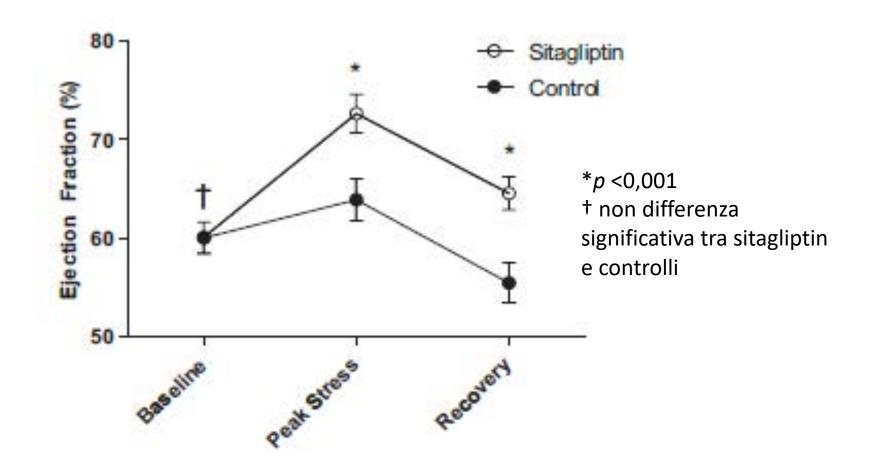
Substrati di DPP-4 che regolano direttamente o indirettamente la funzione cardiovascolare



Effetto dei DPP-4i sul sistema CV



Funzione Vsin in paz con sindrome coronarica in attesa di rivascolarizzazione



FDA raccomanda studi di *outcome* CV per le nuove terapia per il diabete

Guidance for Industry

Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes

> U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

> > December 2008 Clinical/Medical

Le linee guida 2008 FDA richiedono per l'approvazione di farmaci per il diabete non più la prova dell'efficacia ma una forte dimostrazione di sicurezza CV

Valutazione del rischio CV negli studi di fase 2/3 per tutti gli antidiabetici commercializzati: limite superiore necessario del two-sided 95% CI per il risk

ratio stimato

>1.8: i dati non sono adeguati a supportare l'approvazione; deve essere condotto un ampio *trial* di sicurezzza

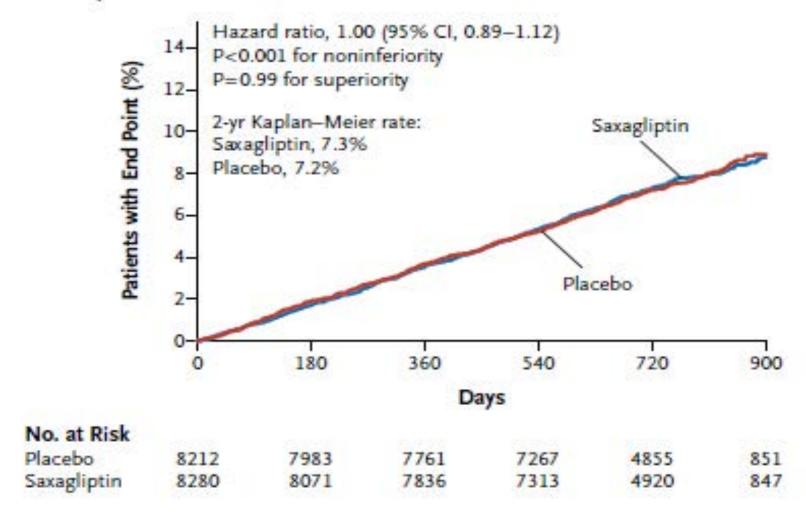
1.3–1.8: esiste un potenziale pericolo CV ; è necessario un *trial* post-marketing adeguatamente disegnato per dimostrare un limite superiore <1.3

<1.3: l'analisi rischio/beneficio supporta l'approvazione; un *trial* post-marketing non è necessario

FDA Guidance for Industry. Diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Available from: www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf [Accessed Jan 2014]

SAVOR-TIMI 53

A Primary End Point



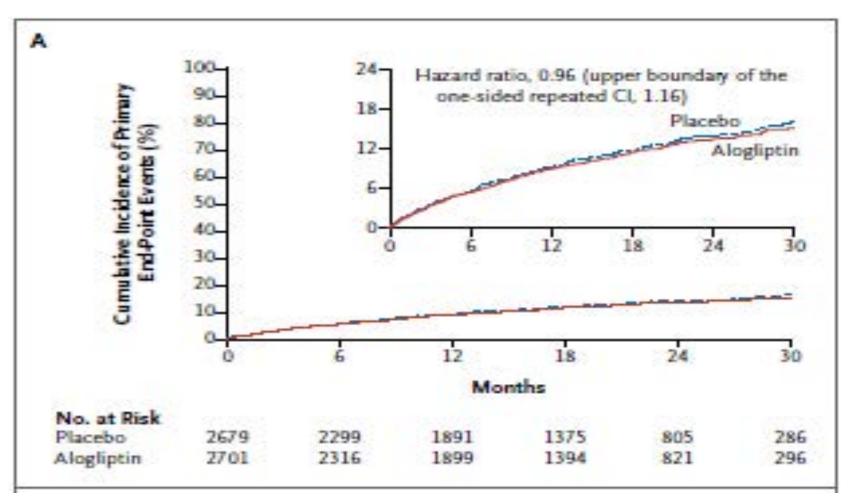
SAVOR-TIMI 53 Prespecified Clinical End Points*

| End Point | Saxagliptin (N = 8280) | Placebo (N = 8212) | Hazard Ratio (95% CI) | P Value |
|---|---------------------------|-----------------------|--------------------------|---------|
| | no. | (%) | | |
| Cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke: primary efficacy end point | 613 (7.3) | 609 (7.2) | 1.00 (0.89–1.12) | 0.99 |
| Cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, heart failure, or coronary revascularization: secondary efficacy end point | 1059 (12.8) | 1034 (12.4) | 1.02 (0.94–1.11) | 0.66 |
| Death from any cause | 420 (4.9) | 378 (4.2) | 1.11 (0.96-1.27) | 0.15 |
| Death from cardiovascular causes | 269 (3.2) | 260 (2.9) | 1.03 (0.87-1.22) | 0.72 |
| Myocardial infarction | 265 (3.2) | 278 (3.4) | 0.95 (0.80-1.12) | 0.52 |
| Ischemic stroke | 157 (1.9) | 141 (1.7) | 1.11 (0.88-1.39) | 0.38 |
| Hospitalization for unstable angina | 97 (1.2) | 81 (1.0) | 1.19 (0.89-1.60) | 0.24 |
| Hospitalization for heart failure | 289 (3.5) | 228 (2.8) | 1.27 (1.07-1.51) | 0.007 |
| Hospitalization for coronary revascularization | 423 (5.2) | 459 (5.6) | 0.91 (0.80-1.04) | 0.18 |
| Doubling of creatinine level, initiation of dialysis, renal transplantation, or creatinine >6.0 mg/dl (530 µmol/liter) | 194 (2.2) | 178 (2.0) | 1.08 (0.88–1.32) | 0.46 |
| Hospitalization for hypoglycemia | 53 (0.6) | 43 (0.5) | 1.22 (0.82-1.83) | 0.33 |

^{*} Event rates and percentages are 2-year Kaplan-Meier estimates.

EXAMINE

Tempo alla prima occorrenza di ogni evento dei *primary MACE endpoint (morte CV, IM non fatale, stroke non fatale)*



EXAMINE: Pre-specified Exploratory Adjudicated MACE Composite

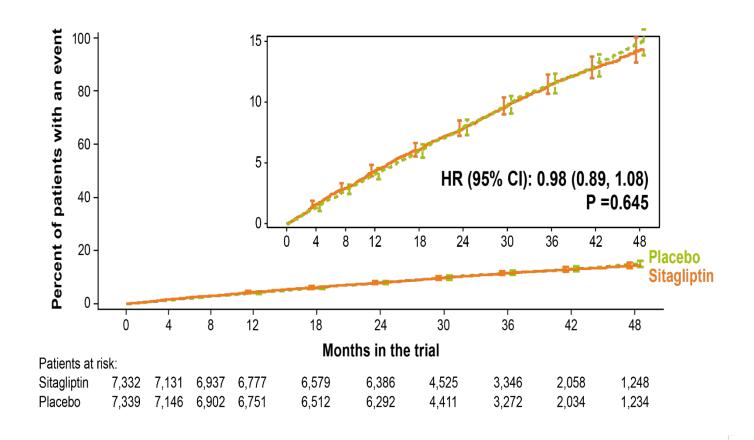
<u>Prima</u> occorrenza di mortalità per tutte le cause, IMA non fatale, stroke non fatale, rivascolarizzazione urgente per angina instabile, ospedalizzazione per HF

| | Alogliptin N=2701 n (%) | Placebo N=2679 n (%) | HR (95% CI) | P- value |
|---|-------------------------------|----------------------------|----------------------|-------------|
| Exploratory endpoint: composite | 433 (16.0) | 441 (16.5) | 0.98 (0.86, 1.12) | 0.728 |
| All-cause mortality | 106 (3.9) | 131 (4.9) | 0.80 (0.62, 1.03) | 0.081 |
| Nonfatal MI | 171(6.3) | 155 (5.8) | 1.10 (0.88, 1.37) | 0.393 |
| Nonfatal stroke | 28 (1.0) | 29 (1.1) | 0.97 (0.58, 1.62) | 0.898 |
| Urgent revascularization due to unstable angina | 43 (1.6) | 47 (1.8) | 0.90 (0.60, 1.37) | 0.632 |
| Hospitalization for HF | 85 (3.1) | 79 (2.9) | 1.07 (0.79, 1.46) | 0.657 |

Ospedalizzazione per HF in base alla storia di HF

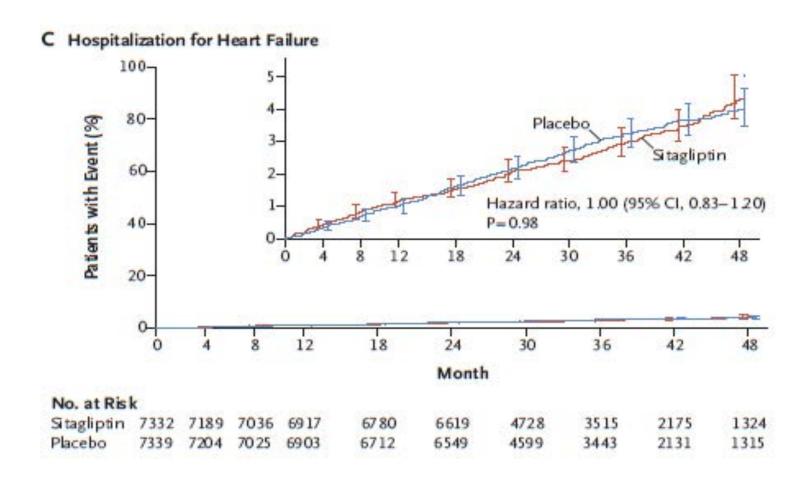
| | Tutti I pazienti | | Storia di HF prima della randomizzazione | | Nessuna storia di HIT prima della randomizzazione | |
|---|----------------------|-------------------|---|------------------|---|-------------------|
| | Alogliptin N=2701 | Placebo N=2679 | Alogliptin N=771 | Placebo N=762 | Alogliptin N=1930 | Placebo N=1917 |
| HHF, n (%) | 106 (3.9) | 89 (3.3) | 63 (8.2) | 65 (8.5) | 43 (2.2) | 24 (1.3) |
| Hazard ratio (HHF) | 1.19 | | 1.00 | | 1.76 | |
| 95% CI* | 0.90, 1.58 | | 0.71, 1.42 | | 1.07, 2.90 | |
| P-value | 0.220 | | 0.996 | | 0.026 | |
| *Treatment by any history of heart failure, interaction P-value: 0.068 Zannad F, et al. <i>Lancet</i> . 2015 | | | | | | |

TECOS: outcome primario composito CV*



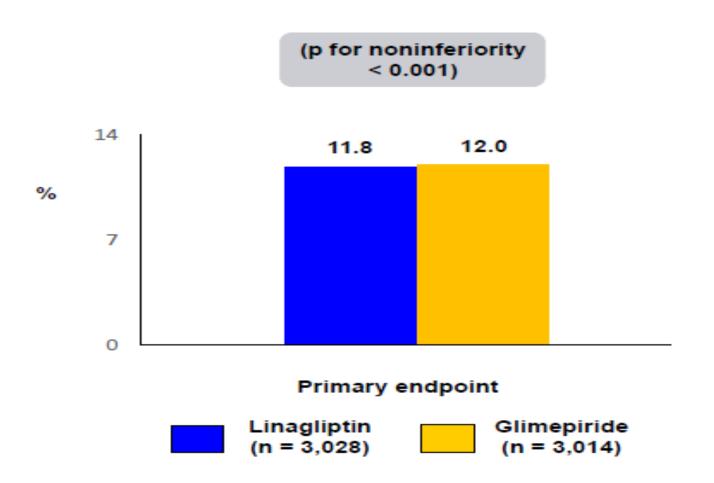
^{*} CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, hospitalization for unstable angina

TECOS: ospedalizzazione per HF



CAROLINA

Primary outcome: morte CV, IM o stroke

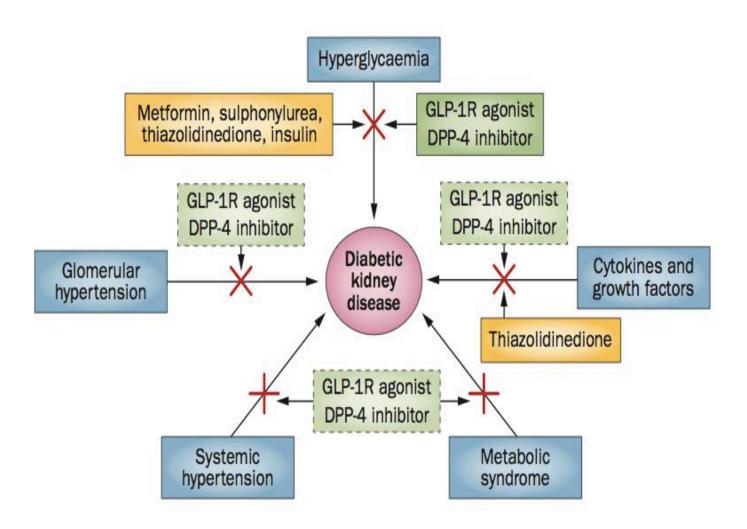


Perché le evidenze *in vitro* ed *in vivo* di effetti benefici a livello vascolare da parte di DPP-4i non sono confermate nei *trial* di fase IV?

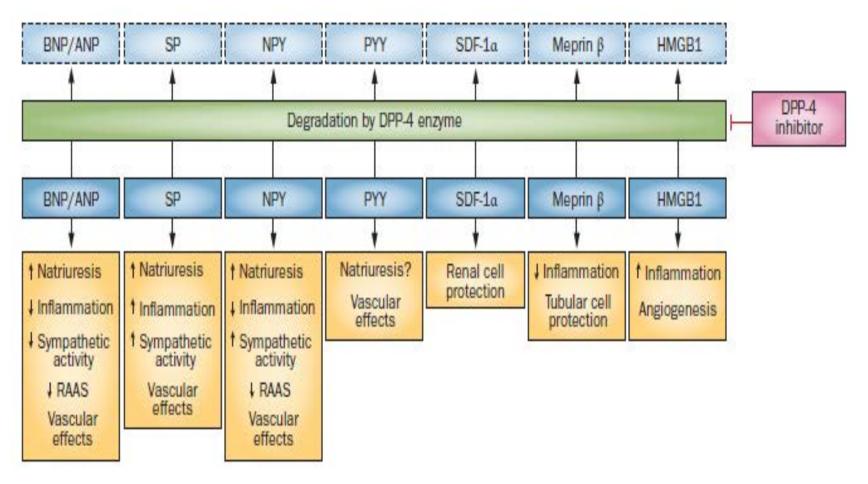
| Motivo | Commento |
|---|--|
| Durata dei <i>trial</i> di fase IV (2.3 anni) | Nel diabete, le strategie volte a ridurre il rischio CV possono richiedere fino a 10 anni per mostrare completamente il loro effetto |
| Fenotipo dei pazienti nei trial di fase IV (CVD) | In paz diabetici con CVD diagnosticata o avanzata, la possibilità di osservare riduzione importante del rischio CV è piccola |
| Effetti dei DPP4i sulla microangiopatia | Le azioni vascolari dirette dei DPP4i si traducono principalmente nella protezione microvascolare, ma non macrovascolare. Ciò nonostate ridurre la microangiopatia può ridurre il rischio CV nel lungo termine |
| La complessità clinica sovrasta i dati preclinici | La presunta attività vascolare dei DPP4i non esercita effetti significativi su pazienti con concomitanti fattori di rischio e complessi regimi di terapia |
| La pleiotropia dei DPP4i porta ad effetti indesiderati "oltre il bersaglio" | I possibili favorevoli effetti vascolari sono controbilanciati da altri, meno conosciuti, effetti negativi <i>off-target</i> , mediati da diversi substrati di DPP4 (per es sostanza P) |
| | Fadini Vascular Pharmacology 2015 |

DPP4i: a quale paziente?

Effetti della terapia con incretine sui fattori di rischio renali nel DM2



Effetti GLP-1 indipendenti dei DPP-4i sugli *outcome* renali

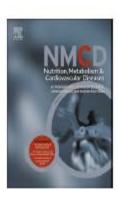




Available online at www.sciencedirect.com

Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/nmcd



REVIEW

Diabetic kidney disease: New clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function"



Giuseppe Pugliese ^{a,*}, Giuseppe Penno ^b, Andrea Natali ^c, Federica Barutta ^d, Salvatore Di Paolo ^e, Gianpaolo Reboldi ^f, Loreto Gesualdo ^g, Luca De Nicola ^h on behalf of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology

Rischio di ipoglicemia nella terapia del paz con DM2 e IRC

Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases (2019) 29, 1127-1150



Available online at www.sciencedirect.com

Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/nmcd



REVIEW

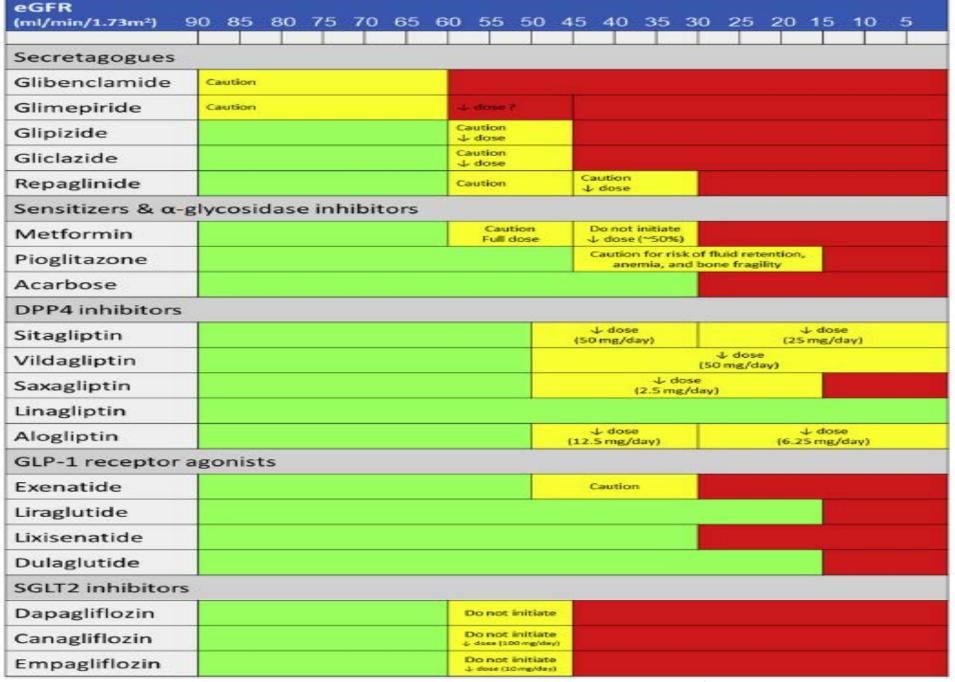
Diabetic kidney disease: New clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function"



Giuseppe Pugliese ^{a,*}, Giuseppe Penno ^b, Andrea Natali ^c, Federica Barutta ^d, Salvatore Di Paolo ^e, Gianpaolo Reboldi ^f, Loreto Gesualdo ^g, Luca De Nicola ^h on behalf of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology

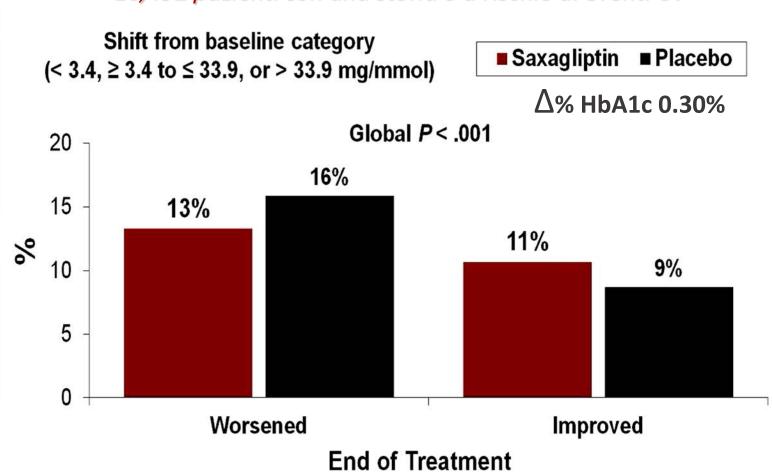
- Concentrazione di farmaci eliminati per via renale aumentata in paz con IRC
- IRC aumenta rischio di ipoglicemia poiché il rene contribuisce a ≈ 30% della produzione totale di glucosio¹
- In paz con IRC l'ipoglicemia è favorita dalla malnutrizione e dall'atrofia muscolare che riduce i depositi epatici di glicogeno ed i substrati della gluconeogenesi²
- Paz con IRC hanno più frequentemente comorbidità per le quali assumono farmaci, con potenziali interazione con i farmaci per il diabete³

¹Gerich JE, DC 2001; ²Garber, Diabetes 1974; ³Tonelli M, Kidnery Int 2015



Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus





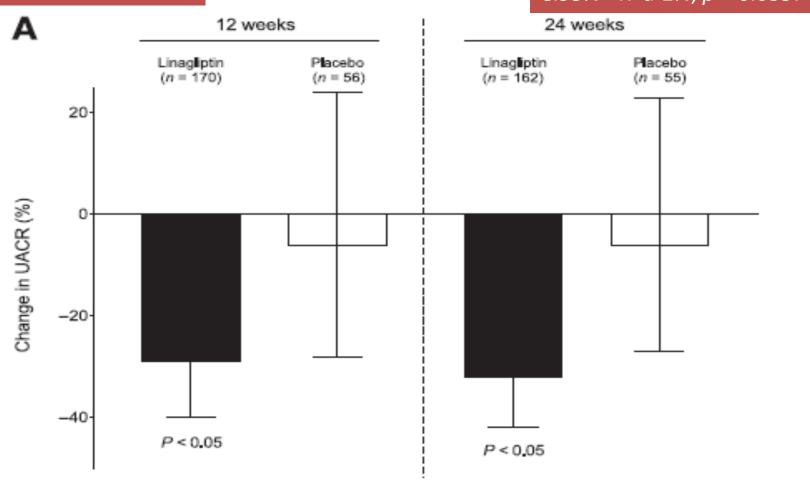
Differenza di trattamento nel numero e proporzione di pazienti con ACR che peggiorava, non si modificava o migliorava, definita come modifica dalla categoria *baseline* (<3.4, ≥3.4 to ≤33.9 , or >33.9 mg/mmol). $^{\dagger}P<0.001$ vs placebo; $^{\dagger}P=0.0058$ vs placebo.

Linagliptin Lowers Albuminuria on Top of Recommended Standard Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and

Differenza tra gruppi -25% Cl95% -46 a +3%, p = 0.075

Renal Dysfunction

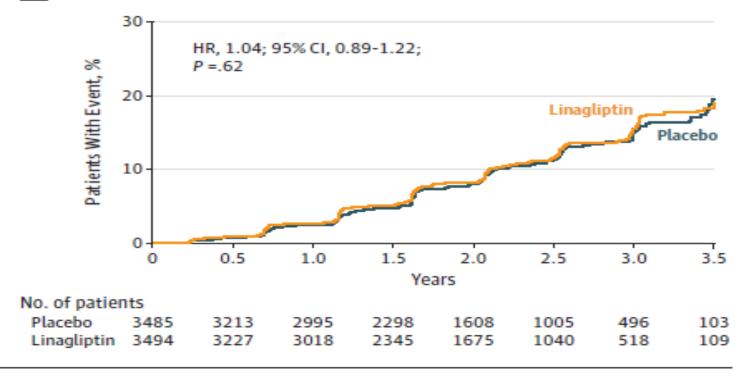
Differenza tra gruppi -28% CI95% -47 a-2%, *p* = 0.0357



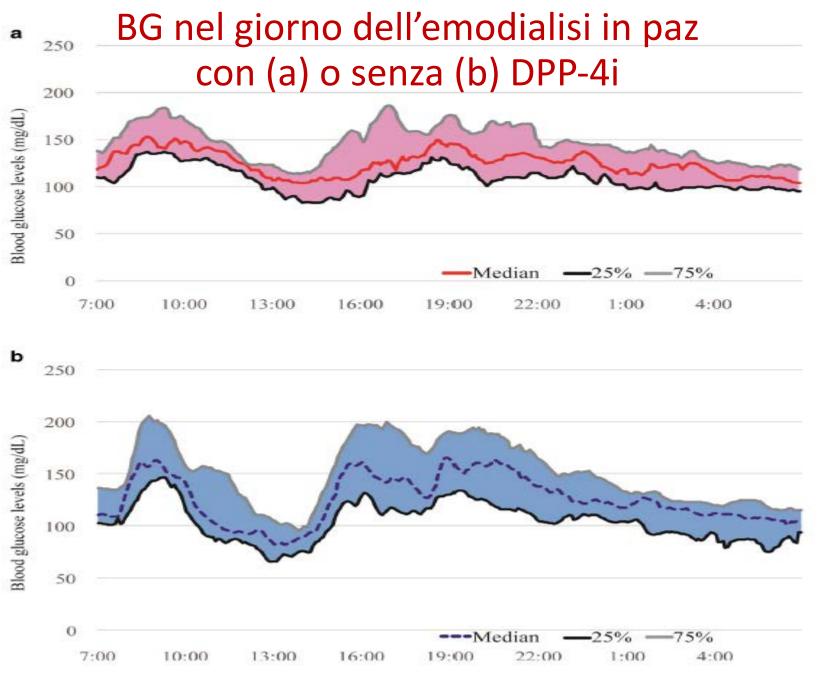
Effetto di linagliptin sugli eventi CV maggiori in paz diabetici ad alto rischio CV e renale-

CARMELINA

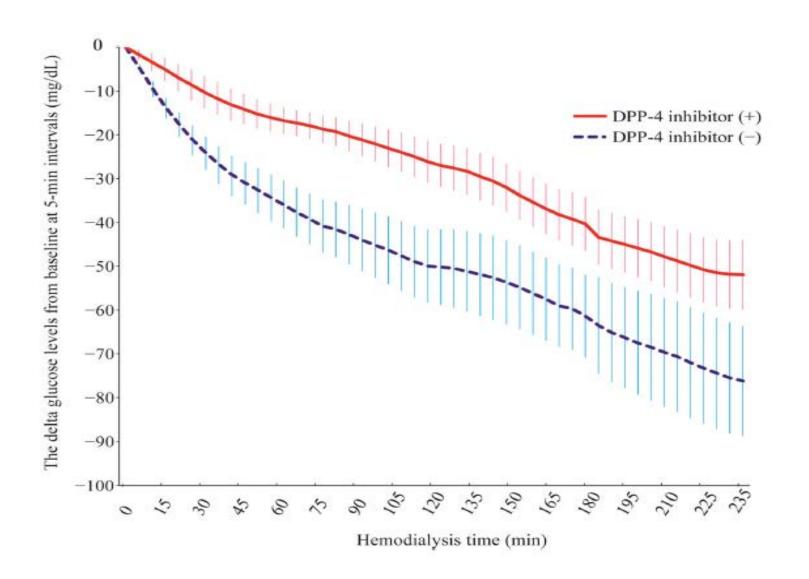
B Time to secondary kidney outcome



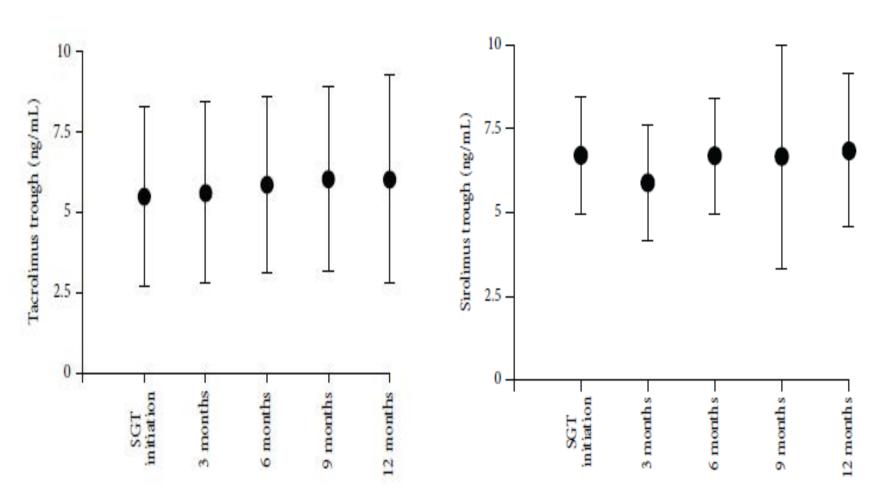
B, Time to secondary kidney outcome (first sustained end-stage renal disease, death due to renal failure, or sustained decrease of ≥40% in estimated glomerular filtration rate from baseline). Median observation time was 1.9 (IQR, 1.2-2.6) years for linagliptin and 1.7 (IQR, 1.2-2.5) years for placebo.



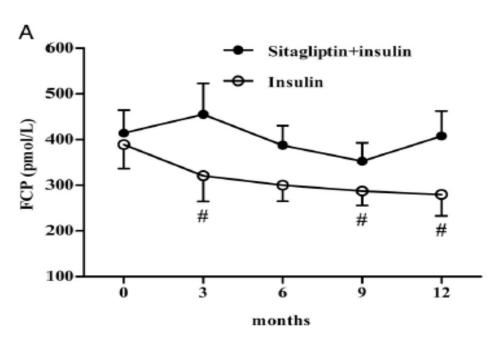
Differenze in BG dal baseline ad intervalli di 5 min durante ogni sessione di emodialisi in paz con (a) o senza (b) DPP-4i



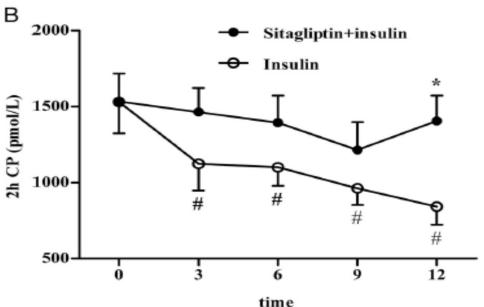
Sitagliptin non altera i livelli di (a) tacrolimus e (b) sirolimus in NODAT (New Onset Diabetes After Transplantation)



DPP4i...oltre il Diabete di Tipo 2?

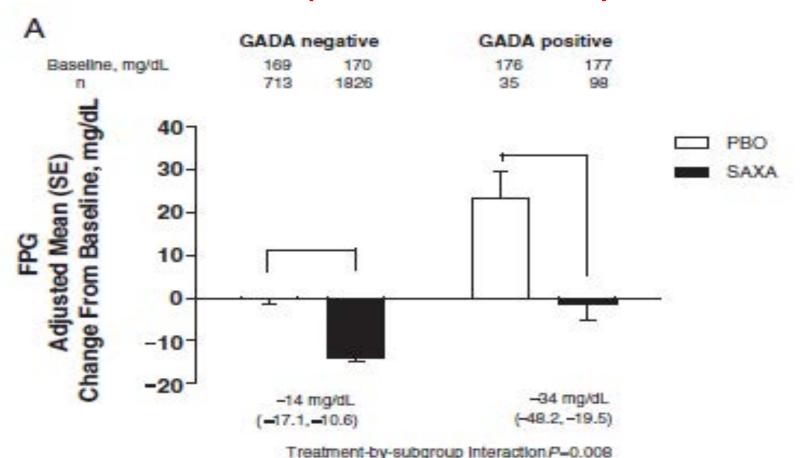


Effetto di sitagliptin sulla funzione β-cellulare in LADA neodiagnosticati



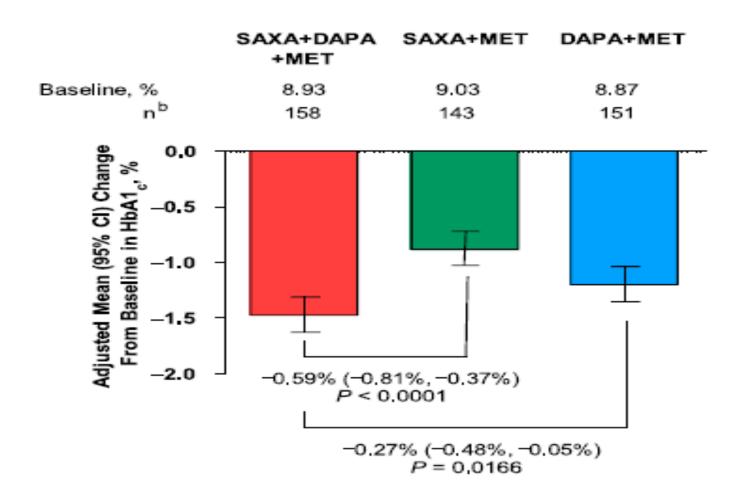
#p <0.05 vs baseline *p<0.05 vs gruppo controllo

Adjusted mean change from baseline in FPG (24 settimane)



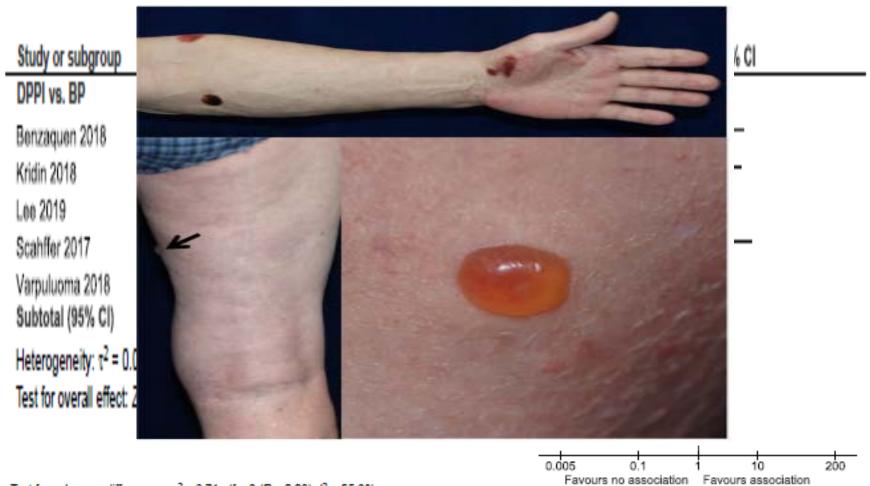
| | - | | |
|---|--|---|---|
| Saxagliptin/ | 5 1 5/111 ma/ale | • | In associazione a metformina |
| Dapagliflozin 9, 10 mg/die | | • | In associazione a sulfanilurea (con o senza metformina) |
| Empagliflozin/ 10/5 mg/die Linagliptin 25/5 mg/die | • | In associazione a metformina | |
| | • | In associazione a sulfanilurea (con o senza metformina) | |
| 5 mg/die 15 mg/die | • | Monoterapia | |
| | • | In associazione a metformina | |
| | | • | In associazione a sitagliptin (con o senza metformina) |
| Ertugliflozin/ Metformina | 2.5/1000 mg/die x 2 7.5/1000 mg/die x 2 | • | In associazione a sitagliptin |

Terapia *dual add-on* in paz DM2 non controllati con metformina RCT *24 settimane*



Associazione DPP4i – pemfigoide bolloso

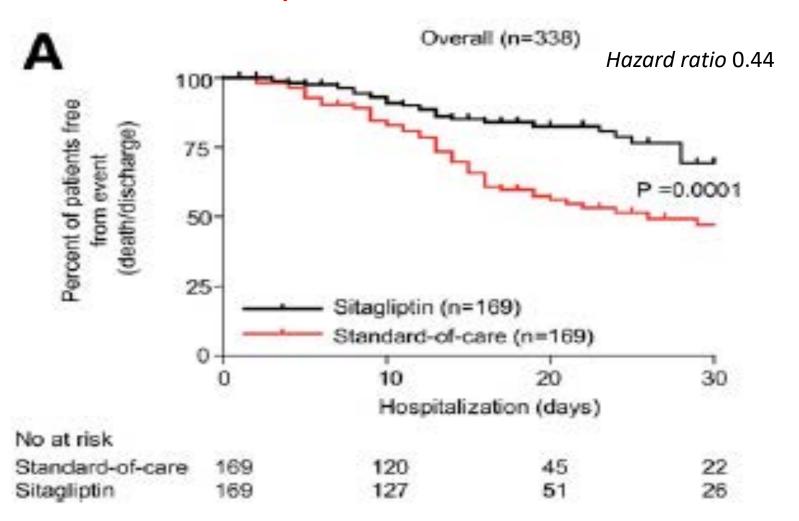
Adjusted meta-analisi



Test for subgroup differences: $\chi^2 = 6.71$, df = 3 (P = 0.08), $I^2 = 55.3\%$

DPP4i: sviluppi futuri?

Trattamento con sitagliptin al momento dell'ospedalizzazione associato a ridotta mortalità in paz con DM2 e COVID-19



DPP4i: a quale paziente?

INDICATORS OF HIGH-RISK OR ESTABLISHED ASCVD, CKD OR HF*

Consider independently of baseline HbA, or individualised HbA, target

ASCVD PREDOMINATES

- Established ASCVD
- Indicators of high ASCVD risk (age ≥55 years + LVH or coronary, carotid, lower extremity artery stenosis >50%)

PREFERABLY

GLP-1 RA with proven CVD benefit¹

OR

SGLT2i with proven CVD benefit¹ if eGFR adequate²

If HbA, above target

If further intensification is required or patient is now unable to tolerate GLP-1 RA and/or SGLT2i, choose agents demonstrating CV safety:

- For patients on a GLP-1 RA, consider adding SGLT2i with proven CVD benefit¹
- DPP-4i if not on GLP-1 RA
- Basal insulin⁴
- TZD⁵
- SU*

HF OR CKD PREDOMINATES

- Particularly HFrEF (LVEF = 45%)
- CKD: Specifically eGFR 30-60 ml min⁻¹[1.73m]⁻² or UACR >30 mg/g, particularly UACR >300 mg/g

PREFERABLY

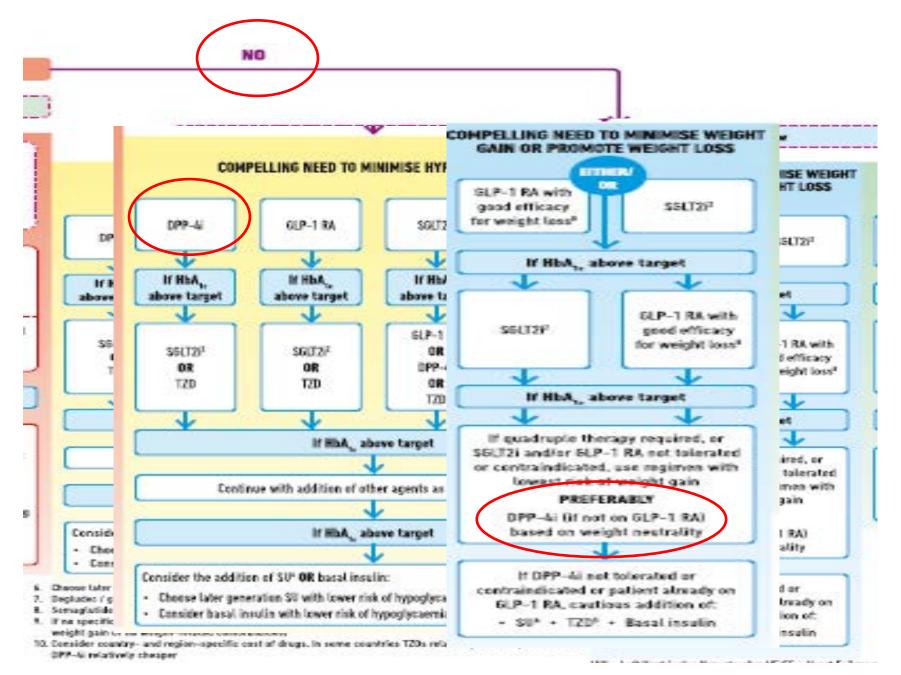
SGLT2i with evidence of reducing HF and/or CKD progression in CVOTs if eGFR adequate³

--- OR ----

If SGLT2i not tolerated or contraindicated or if eGFR less than adequate² add GLP-1 RA with proven CVD benefit¹

If HbA, above target

- Avoid TZD in the setting of HF
- Choose agents demonstrating CV safety:
- For patients on a SGLT2i, consider adding GLP-1 RA with proven CVD benefit¹
- DPP-4i (not saxagliptin) in the setting of HF (if not on GLP-1 RA)
- Basal insulin*
- SU^s



Vantaggi.....

SAFETY
FIRST

- Sicurezza
- Dialisi
- Post trapianto renale in terapia immunosoppressiva
- LADA
- COVID-19??

GRAZIE