



# Terapia del diabete tipo 2: un algoritmo basato su efficacia e farmaco-economia



Bari,  
7-10 novembre 2013

## L'iperteso-cardiopatico

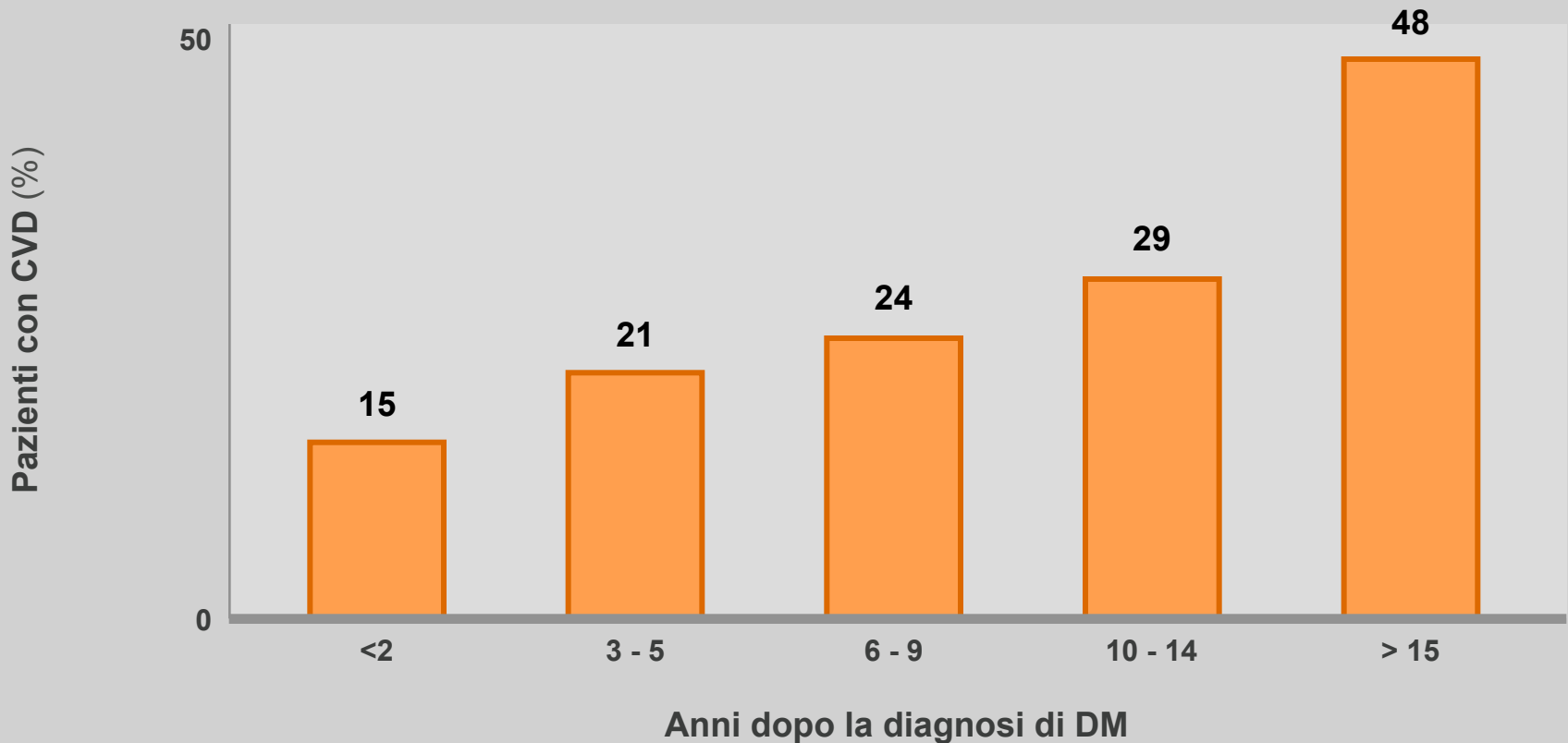
E. Tortato  
UOC DIABETOLOGIA  
ASUR MARCHE AV 4 FERMO



# Prevalenza di Malattia Cardiovascolare in relazione con la durata del Diabete tipo 2



Bari,  
7-10 novembre 2013



Harris, S et al. Type 2 Diabetes and Associated Complications in Primary Care in Canada: The Impact of Duration of Disease on Morbidity Load. CDA 2003.



## HEART PATIENT



The Lancet, [Volume 355, Issue 9206](#), Pages 773 - 778, 4 March 2000  
doi:10.1016/S0140-6736(99)08415-9

**Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview**

Dr [Sarah E Capes MD](#) , [Dereck Hunt MD](#) , [Klas Malmberg MD](#) , [Hertzel C Gerstein MD](#) 

*14 studi clinici (1968-2000)  
dimostrano che ...*

**Iperglicemia: FATTORE INDIPENDENTE  
di prognosi infausta nell'IMA**

**Indicatore indipendente (sia in Diabetici che in NON Diabetici) :**

- ✓ di mortalità nella fase acuta
- ✓ di comparsa di Scopenso Cardiaco

**Si impone quindi in questi pazienti un repentino ed efficace controllo della glicemia**



## Metanalisi su Emoglobina Glicata e Malattie Cardiovascolari nel diabete di tipo 2

**OGNI 1%  
di riduzione nel HbA<sub>1c</sub>**

**1%**

Malattia Cardiovascolare

Rischio ridotto\*

**-18%**

Numero di  
pazienti

**7435**

Numero di  
studi

**10**

Malattia coronarica

**-13%**

**6684**

**6**

Malattia coronarica fatale

**-16%**

**3042**

**5**

Ictus

**-17%**

**5962**

**3**

Vasculopatia arteriosa  
periferica

**-28%**

**3748**

**3**

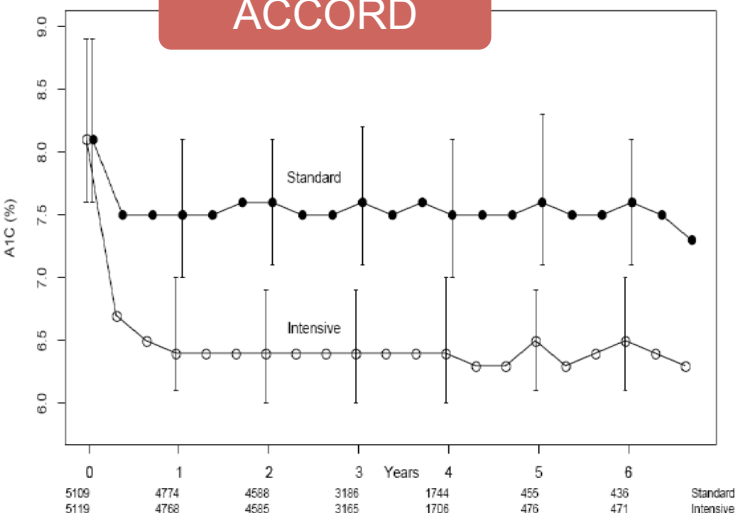
\*p<0.0001

# Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials

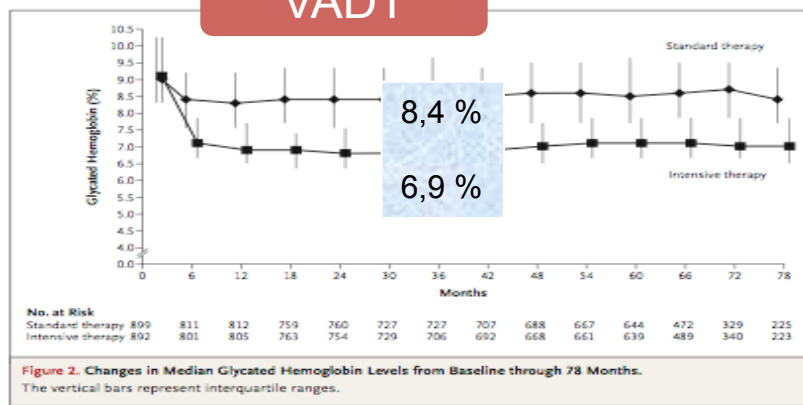
A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association

**E' NECESSARIO IDENTIFICARE OBIETTIVI DI CONTROLLO GLICOMETABOLICO POSSIBILI E SICURI**

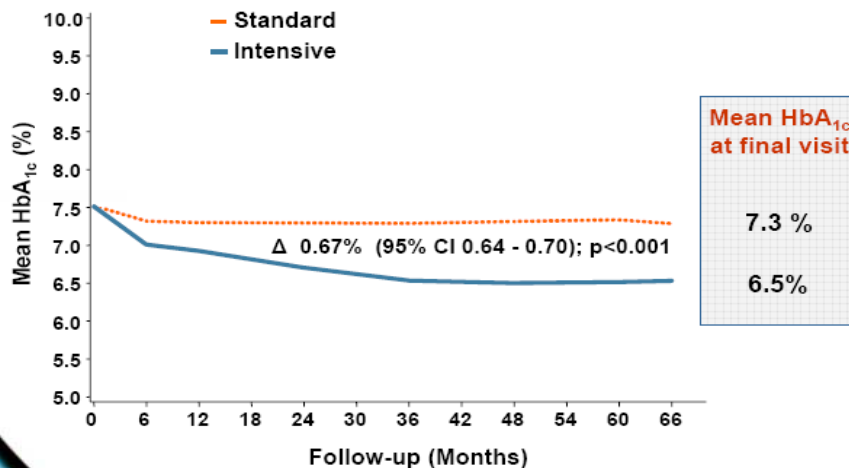
## ACCORD



## VADT

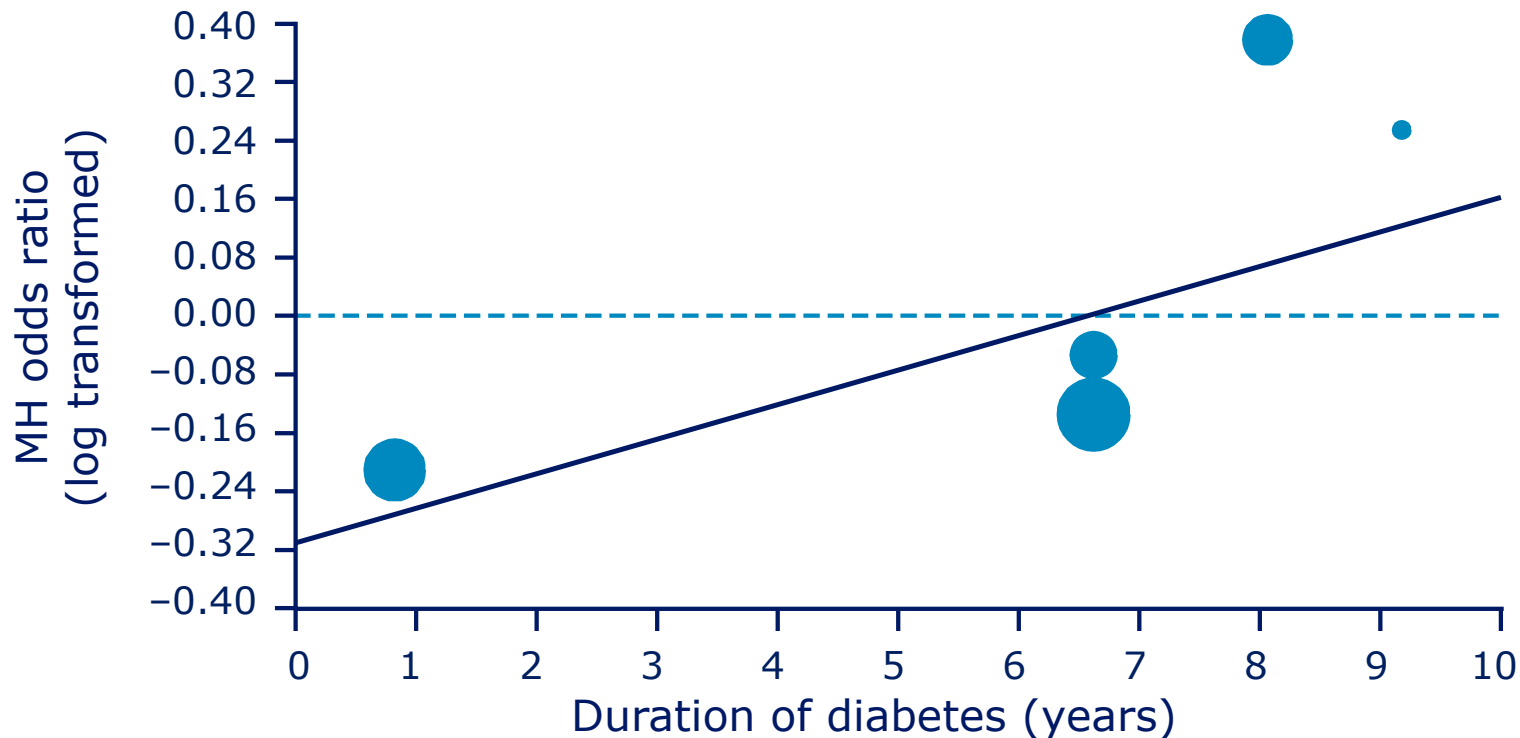


## ADVANCE



# Delayed treatment can increase risk

A meta-regression of data from ACCORD, ADVANCE, PROactive, UKPDS and VADT shows that a longer duration of diabetes at enrolment was associated with a negative effect of intensified glucose control on cardiovascular mortality





Bari,  
7-10 novembre 2013

Reviews/Commentaries/ADA Statements

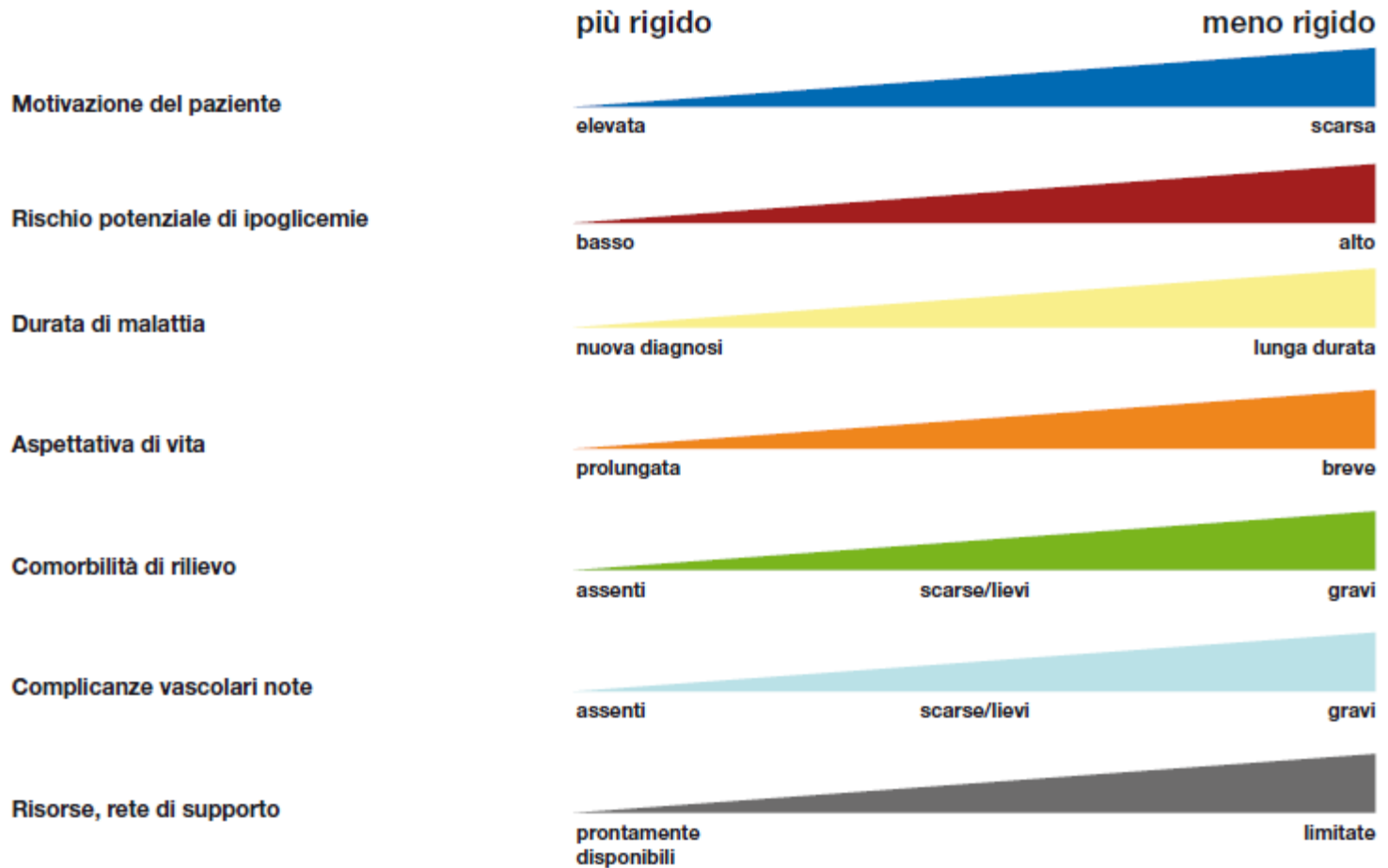
## **Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials**

A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association

Un controllo meno aggressivo può essere più appropriato in coloro che hanno un diabete di lunga durata, una storia di ipoglicemie severe, ridotta aspettativa di vita, presenza di complicanza micro- o macrovascolare, oppure comorbilità o un trattamento complesso con molti farmaci ipoglicemizzanti (inclusa insulina).

**La Medicina centrata sulla persona**

## Approccio alla gestione dell'iperglicemia





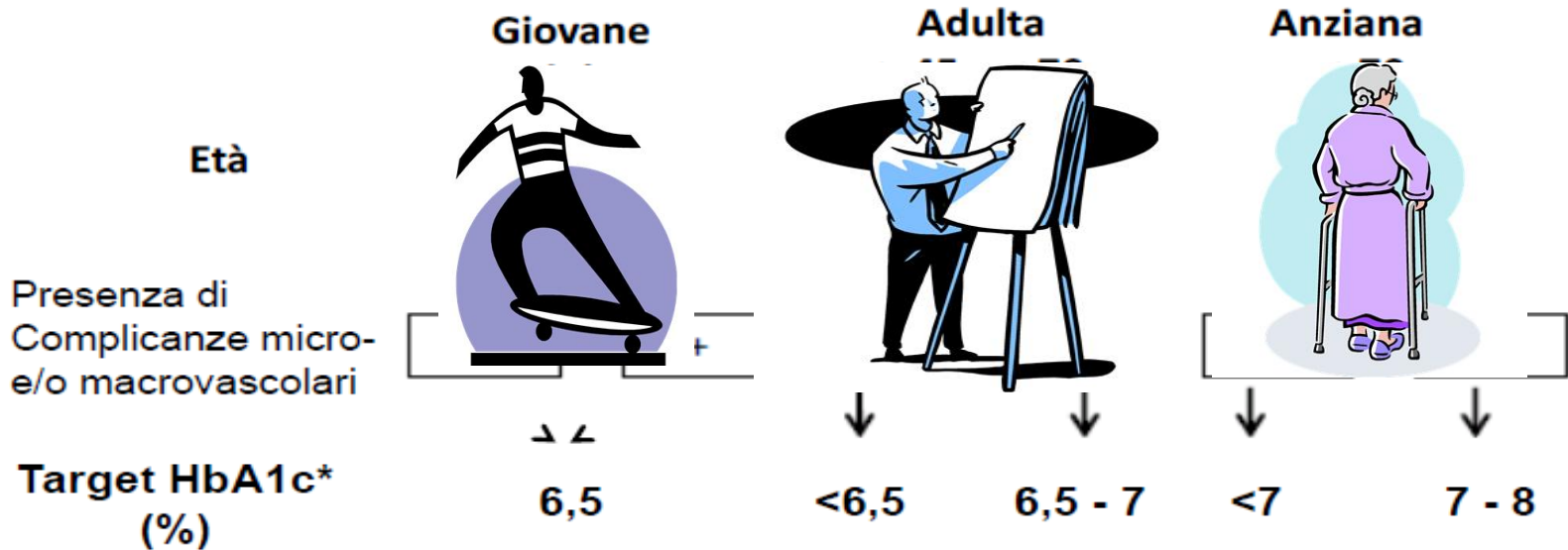
# Terapia Personalizzata AMD

## Fenotipizzazione del paziente

### per l'identificazione di target terapeutici sicuri



## Parametri per la caratterizzazione del paziente con diabete di tipo 2



\* I valori target di HbA1c proposti, sono da intendersi come obiettivi da perseguire in sicurezza, limitando il rischio di ipoglicemia

# METFORMINA



## Metformina vs. altre terapie in LVD: mortalità per ogni causa ad un anno

Autore	Terapia	Farmaci di	HR
--------	---------	------------	----

La terapia con metformina in pazienti cardiopatici confrontata con altri ipoglicemizzanti è risultata essere associata a:

- Ridotta incidenza di scompenso cardiaco
- Riduzione della mortalità cardiovascolare del 26 %
- Ridotta ospedalizzazione per scompenso cardiaco

		Insulina	
Eurich DT	Metformina	Sulfonilurea	0.66 (0.44-0.97)
Eurich DT <i>Diabetes Care 2005; 28: 2345-2351</i>	Metformina + sulfonilurea	Sulfonilurea	0.54 (0.42-0.70)

*Eurich DT, BMJ 2007; 335: 497. Epub 2007 Aug 30*

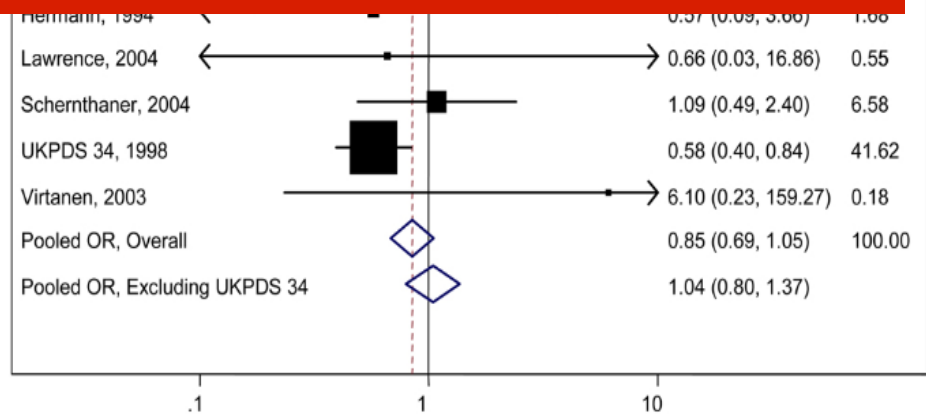
*Arch Intern Med.* 2008 Oct 27;168(19):2070-80. doi: 10.1001/archinte.168.19.2070.

## Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review.

Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, Feldman L, Vassy J, Wilson R, Bass EB, Brancati FL.

Department of Epidemiology and the Welch Center for Prevention, Epidemiology and Clinical Research, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore MD 21287, USA. [iselvin@jhsph.edu](mailto:iselvin@jhsph.edu)

### Panel A. Metformin vs Placebo or Other Oral Agent



# SULFONILUREE



Un gran numero di studi ha messo in evidenza come la glibenclamide, è in grado di interferire con il preconditionamento ischemico (Scognamiglio R et al. Diabetes. 2002; 51:808-812.)

Lo UKPDS non ha evidenziato alcuna differenza nella mortalità per infarto miocardio tra coloro che erano in terapia con sulfoniluree e coloro non in terapia con questi farmaci (UKPDS 33 Lancet 1998; 352: 837-853.)

Nello studio ADVANCE che considerava gli effetti di un buon controllo glicemico (HbA1c = 6,5%) sugli eventi cardiovascolari, la terapia ipoglicemizzante con gliclazide non ha dimostrato alcun effetto negativo sullo scompenso cardiaco (ADVANCE Collaborative Group, N Engl J Med. 2008; 358: 2560-2572)

Sulfonilurea vs. altri ipoglicemizzanti:  
mortalità per ogni causa ad un anno

Autore	Farmaci di raffronto	HR
Masoudi FA, <i>Circulation</i> 2005; 111: 583-590	Altri secretagoghi, Inibitori $\alpha$ glicosidasi, Metformina, TZD, Insulina	0.99 (0.91- 1.08)

Effetti del trattamento con sulfoniluree nei confronti dello scompenso cardiaco: in una coorte di più di 16.000 diabetici di Tipo 2 non si è osservato alcun aumento di mortalità cardiovascolare in coloro che assumevano sulfoniluree rispetto a coloro in terapia con altri ipoglicemizzanti

# SULFONILUREE



Bari,  
7-10 novembre 2013

Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

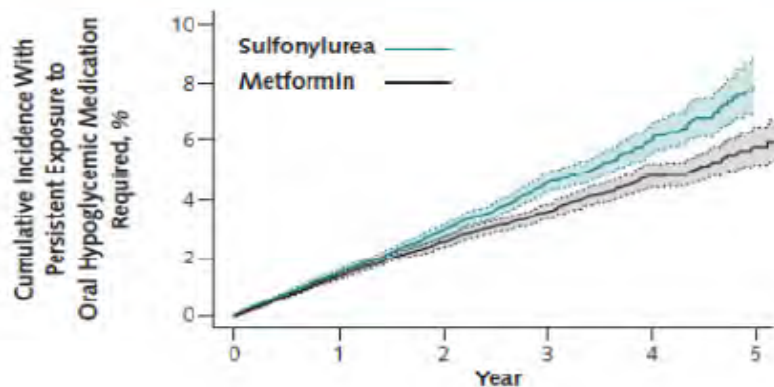
## Comparative Effectiveness of Sulfonylurea and Metformin Monotherapy on Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes Mellitus

A Cohort Study

Christianne L. Boumie, MD, MPH; Adriana M. Hung, MD, MPH; Robert A. Greevy, PhD; Carlos G. Grijalva, MD, MFH; Xulei Liu, MD, MS; Harvey J. Murfl, MD, MPH; Tom A. Elasy, MD, MPH; and Marie R. Griffin, MD, MPH

*Ann Intern Med.* 2012;157:601-610.

Figure 2. Cumulative incidence (95% CIs) of cardiovascular disease or death.



**Conclusion:** Use of sulfonylureas compared with metformin for initial treatment of diabetes was associated with an increased hazard of CVD events or death.

### Results:

Among **253.690** patients initiating treatment (98.665 with **sulfonylurea** therapy and 155 025 with **metformin** therapy), *crude rates of the composite outcome were 18.2 per 1000 person-years in **sulfonylurea** users and 10.4 per 1000 person-years in **metformin** users* (adjusted incidence rate difference, 2.2 [95% CI, 1.4 to 3.0] **more CVD events with sulfonylureas per 1000 person-years** with adjusted hazard ratio [aHR], 1.21 [CI, 1.13 to 1.30] )

### Terapia con sulfonilurea: pratica clinica

- Non esiste evidenza confermata di una pericolosità delle sulfoniluree: possono essere utilizzate nei pazienti con scompenso cardiaco
- Non sembrano comunque i farmaci di prima scelta
- Appare saggio evitare l'uso di sulfoniluree a lunga durata d'azione in pazienti diabetici con scompenso cardiaco specie se determinato da cardiopatia ischemica.

## Impact of Type of Preadmission Sulfonylureas on Mortality and Cardiovascular Outcomes in Diabetic Patients with Acute Myocardial Infarction

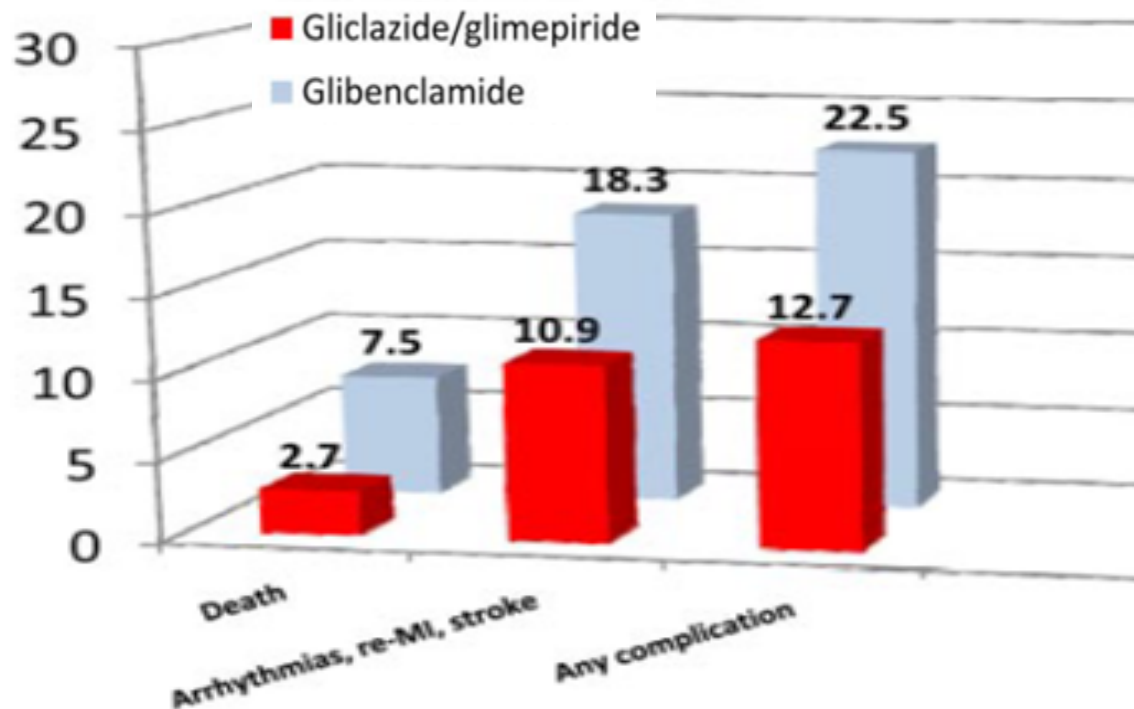


FIG. 1. In-hospital complications in patients on previous sulfonylurea therapy (n = 459)

## Terapia con glitazonici in pazienti con insufficienza cardiaca

In tutti gli studi in cui questi farmaci sono stati impiegati, il loro uso è stato gravato da un considerevole aumento nell'incidenza di edema e scompenso cardiaco.

I glitazonici non sono prescrivibili in Italia in tutti coloro che presentano scompenso cardiaco dalla classe NYHA I alla IV, mentre negli Stati Uniti il loro uso nelle classi I e II è solo limitato.

## Glitazoni: FDA Alert

- Thiazolidinediones.....may **cause or exacerbate congestive heart failure in some patients.**
- Initiation of these drugs in patients with established **NYHA Class III or IV** heart failure is contraindicated.
- After initiation of thiazolidinediones, and after dose increases, **observe patients carefully** for signs and symptoms of heart failure (including excessive, rapid weight gain, dyspnea, and/or edema).
- If these signs and symptoms develop and heart failure is confirmed, appropriate **management of heart failure** should be initiated. Discontinuation or dose reduction of thiazolidinediones should be considered

## Studi Pro-Active e Record

I glitazonici sono farmaci efficaci nel ridurre l'insulino-resistenza e nel migliorare il compenso metabolico nel paziente diabetico di Tipo 2.

Il loro uso è però gravato da un eccesso di ritenzione di fluidi e, conseguentemente, di scompenso cardiaco; il loro effetto sugli eventi coronarici è probabilmente neutro.

I glitazonici non modificano invece la mortalità.

È pertanto logico impiegare con estrema cautela i glitazonici in coloro che hanno fattori di rischio per scompenso cardiaco mentre il loro uso è da proscrivere in pazienti con questa patologia in atto.



# INSULINA



Bari,  
7-10 novembre 2013

Am Heart J. 2005 Jan;149(1):168-74.

**Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure.**

Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC.

Ahmanson-UCLA Cardiomyopathy Center, Los Angeles, Calif 90095-1679, USA.

Arch Intern Med. 2004 Nov 8;164(20):2273-9.

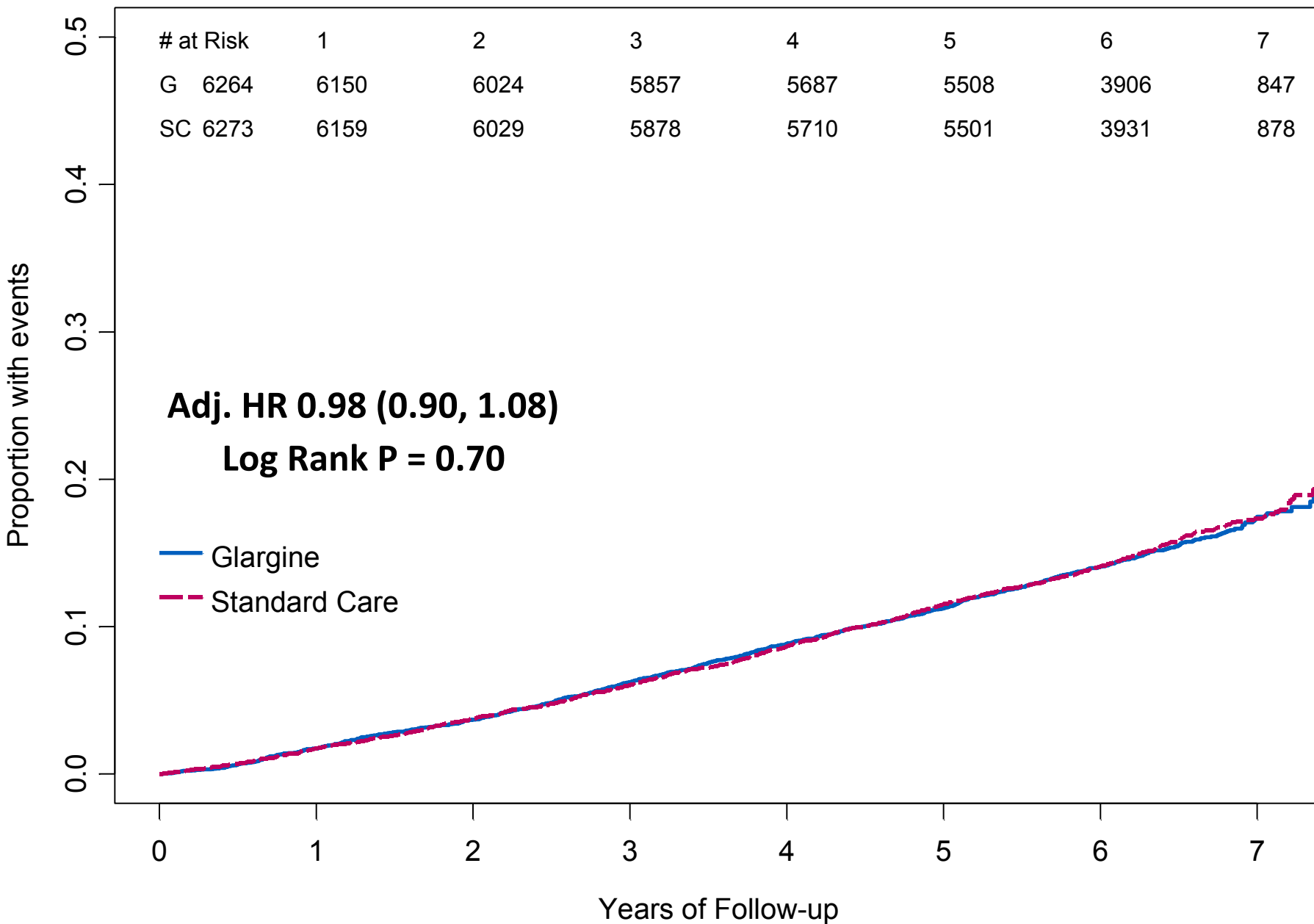
**Impact of diabetes on mortality in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction.**

Murcia AM, Hennekens CH, Lamas GA, Jiménez-Navarro M, Rouleau JL, Flaker GC, Goldman S, Skali H, Braunwald E, Pfeffer MA.

Mount Sinai Medical Center & Miami Heart Institute, Miami Beach, Fla., USA.

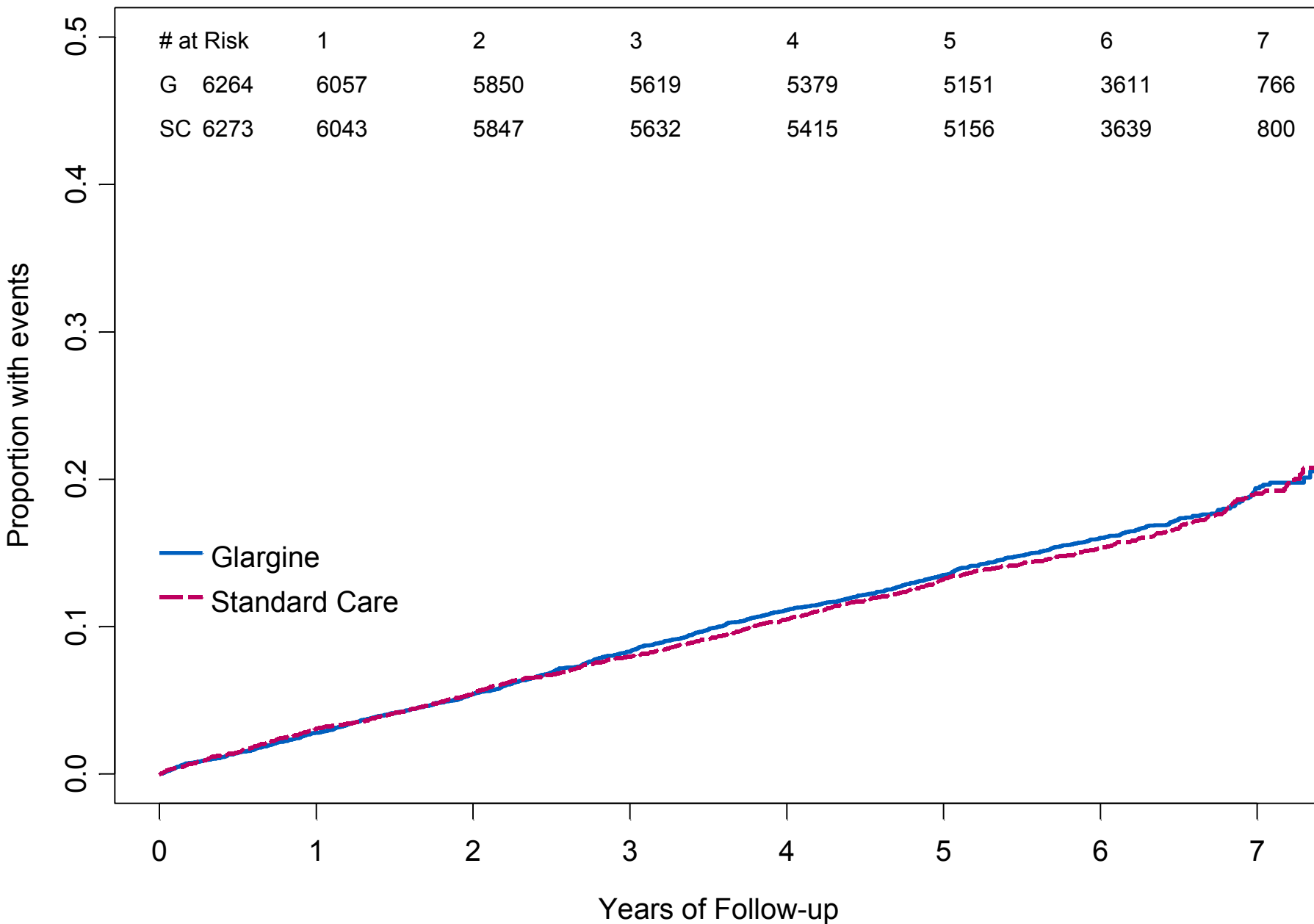
I pazienti trattati con insulina , presentano una mortalità 4 volte superiore rispetto ai pazienti trattati con solo dieta e/o ipoglicemizzanti orali

# All-cause Death





# Time to Adjudicated Primary Outcome 1 - CV Death MI Stroke



# Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach

Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

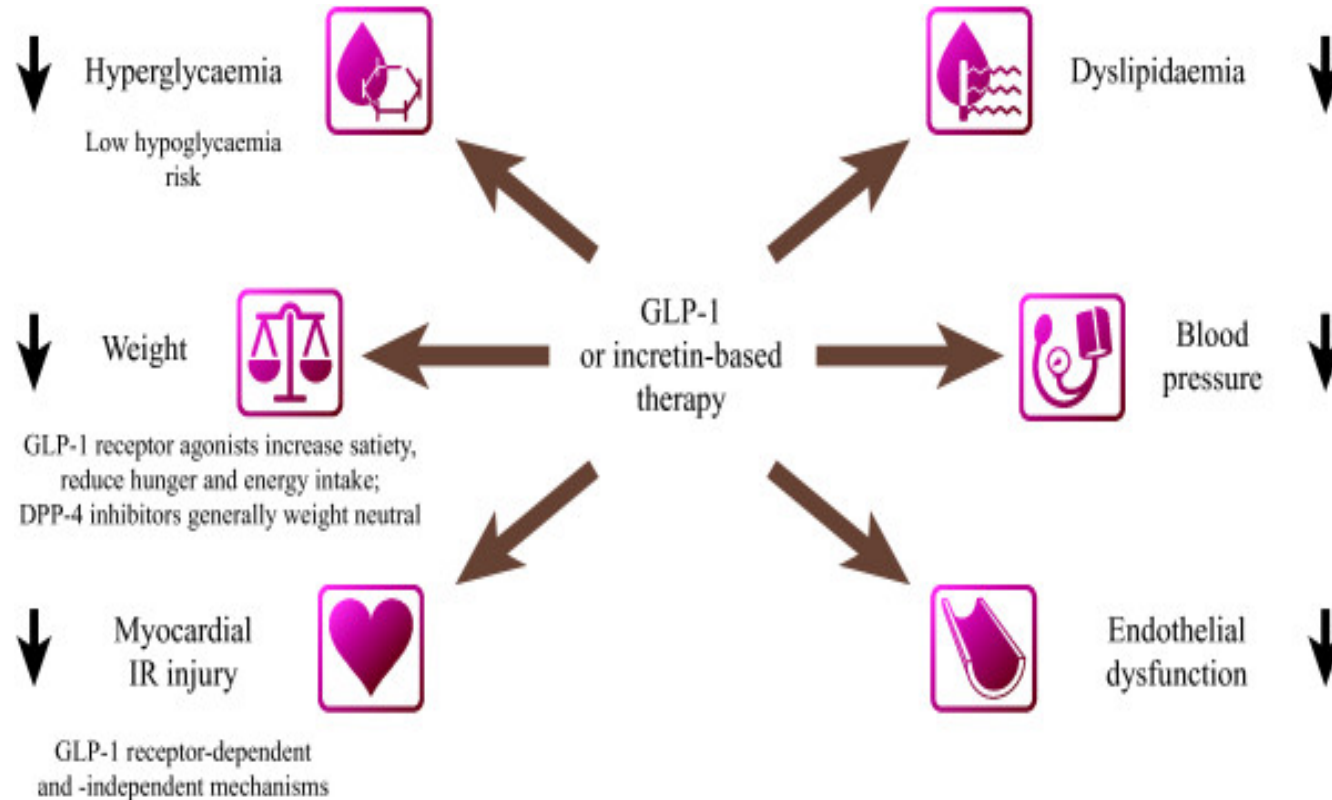
**Heart failure.** With an aging population and recent decreases in mortality after myocardial infarction, the diabetic patient with progressive heart failure is an increasingly common scenario (116). This population presents unique challenges given their polypharmacy, frequent hospitalizations, and contraindications to various agents. TZDs should be avoided (117,118). Metformin, previously contraindicated in heart failure, can now be used if the ventricular dysfunction is not severe, if patient's cardiovascular status is stable, and if renal function is normal (119). As mentioned, cardiovascular effects of incretin-based therapies, including those on ventricular function, are currently under investigation (120).

## Comorbidities

**Coronary artery disease.** Given the frequency with which type 2 diabetic patients develop atherosclerosis, optimal management strategies for those with or at high risk for coronary artery disease (CAD) are important. Since hypoglycemia may exacerbate myocardial ischemia and may cause dysrhythmias (111), it follows that medications that predispose patients to this adverse effect should be avoided, if possible. If they are required, however, to achieve glycemic targets, patients should be educated to minimize risk. Because of possible effects on potassium channels in the heart, certain sulfonylureas have been proposed to aggravate myocardial ischemia through effects on ischemic preconditioning

(112), but the actual clinical relevance of this remains unproven. Metformin may have some cardiovascular benefits and would appear to be a useful drug in the setting of CAD, barring prevalent contraindications (32). In a single study, pioglitazone was shown to reduce modestly major adverse cardiovascular events in patients with established macrovascular disease. It may therefore also be considered, unless heart failure is present (60). In very preliminary reports, therapy with GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors has been associated with improvement in either cardiovascular risk or risk factors, but there are no long-term data regarding clinical outcomes (113). There are very limited data suggesting that AGIs (114) and bromocriptine (115) may reduce cardiovascular events.

# Mechanisms underlying the putative cardiovascular effects of incretin-based therapies

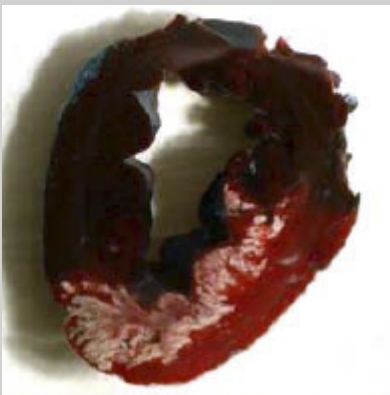
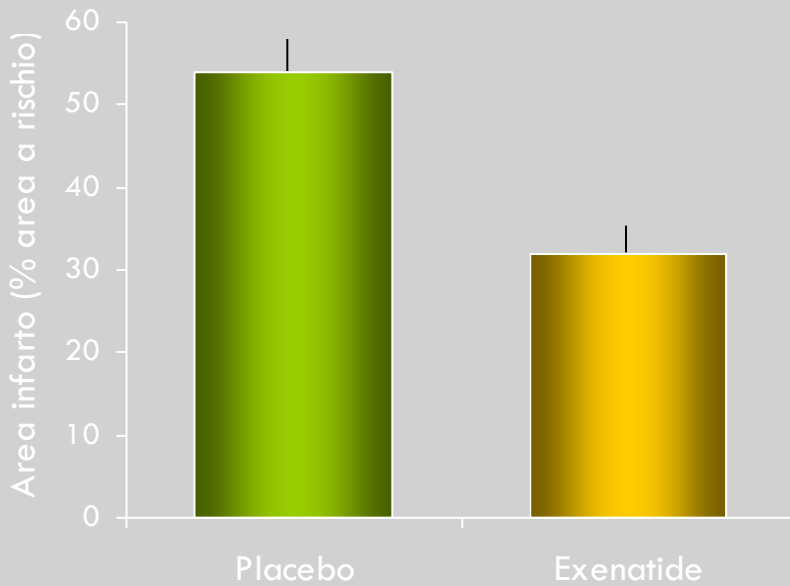


ANP, atrial natriuretic peptide, IR, ischaemia-reperfusion.

Petrie *Cardiovascular Diabetology* 2013 **12**:130 doi:

10.1186/1475-2840-12-130

# Exenatide riduce l'area infartuale e migliora la funzione cardiaca in un modello porcino



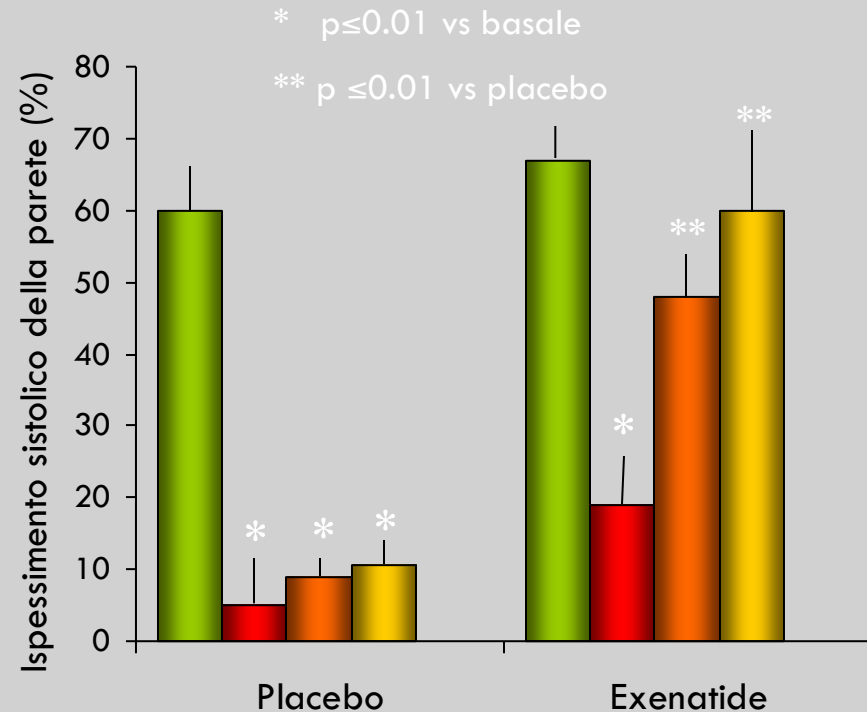
Placebo



Exenatide

## Valutazione ecocardiografica

- Prima dell'infarto
- 1 ora dopo la riperfusione
- 3 giorni dopo la riperfusione a riposo
- 3 giorni dopo la riperfusione durante stress con dobutamina





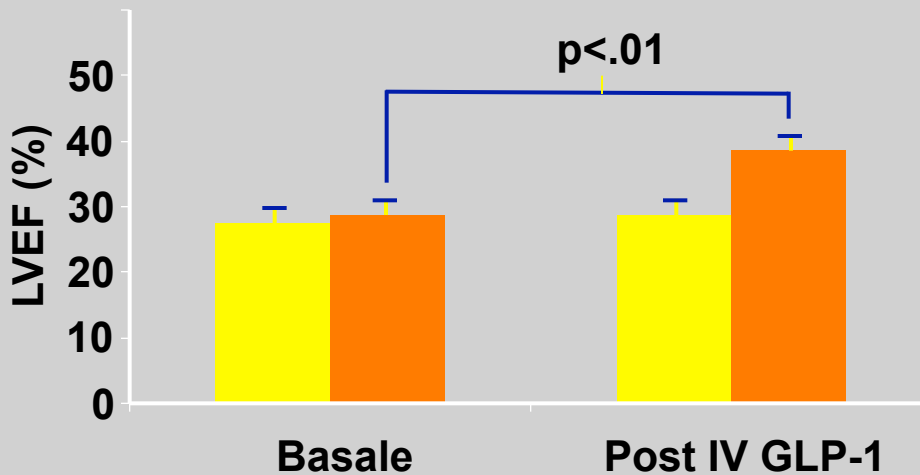
# Effetti Cardiaci del GLP-1 in Pazienti con IMA e Disfunzione Ventricolare Sinistra



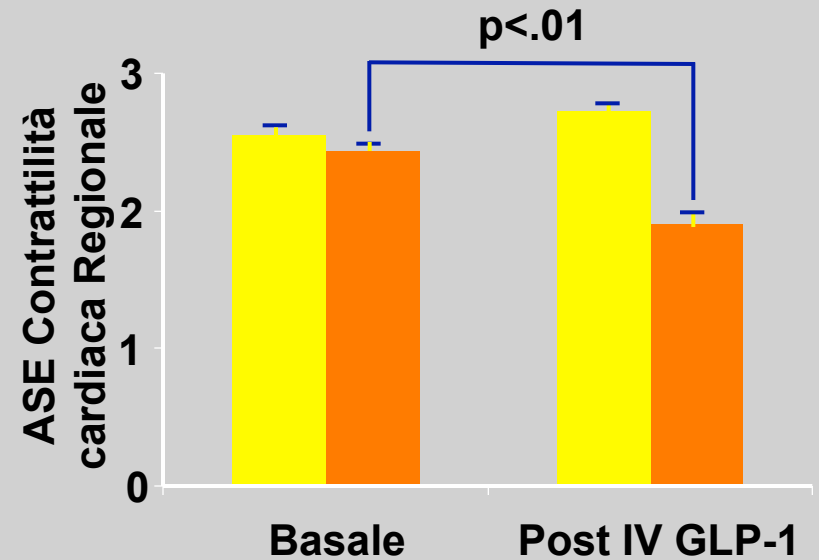
Bari,  
7-10 novembre 2013

■ Controlli  
■ GLP-1

### Variazione Media (%) in LVEF



### Variazione Media della Contrattilità Cardiaca Regionale



Media  $\pm$  SEM; Gruppi Controllo, N=10; GLP-1 Gruppo, N=11 IMA and LVEF <40% dopo angioplastica. IMA= infarto acuto del miocardio; ASE = American Society of Echocardiography; LVEF = Frazione di eiezione.

Post IV GLP-1 = 72 ore di infusione endovenosa di GLP-1.

Nikolaidis LA, et al. *Circulation*. 2004;109:962-965.



# Miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolari con 3.5 anni di trattamento con exenatide (n=151)



Bari,  
7-10 novembre 2013

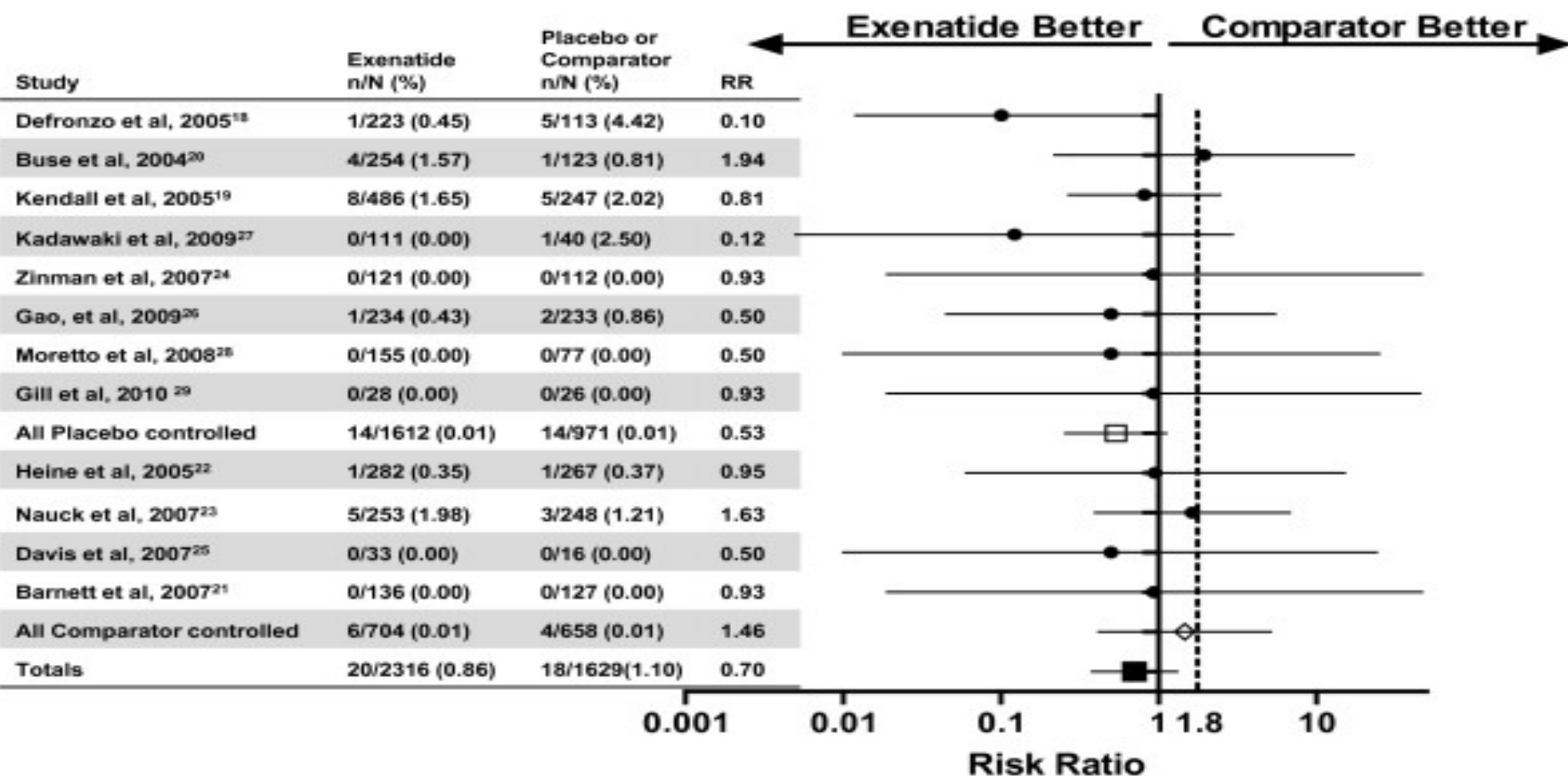
<b>Fattore di rischio cardiovascolare</b>	<b>Basale (Media <math>\pm</math> SEM)</b>	<b>Variazione dal basale (Media <math>\pm</math> SEM)</b>	<b>Variazione media</b>	<b>95% Intervallo confidance Interval</b>	<b>p</b>
Trigliceridi (mg/dL)	225.1 $\pm$ 11.6	-44.4 $\pm$ 12.1	-12%	-68.3 to -20.5	.0003
Colesterolo totale (mg/ dL)	184.4 $\pm$ 3.0	-10.8 $\pm$ 3.1	-5%	-17.0 to -4.6	.0007
HDL-C (mg/dL)	38.6 $\pm$ 0.8	8.5 $\pm$ 0.6	+24%	7.2 to 9.7	<.0001
LDL-C (mg/dL)	113.7 $\pm$ 2.7	-11.8 $\pm$ 2.9	-6%	-17.5 to -6.1	<.0001
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	129.3 $\pm$ 1.0	-3.5 $\pm$ 1.2	-2%	-5.9 to -1.0	.0063
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	79.2 $\pm$ 0.6	-3.3 $\pm$ 0.8	-4%	-4.9 to -1.7	<.0001

**ORIGINAL INVESTIGATION**

**Open Access**

# Cardiovascular safety of exenatide BID: an integrated analysis from controlled clinical trials in participants with type 2 diabetes

Robert Ratner<sup>1</sup>, Jenny Han<sup>2</sup>, Dawn Nicewarner<sup>2</sup>, Irina Yushmanova<sup>2</sup>, Byron J Hoogwerf<sup>3</sup>, Larry Shen<sup>2\*</sup>



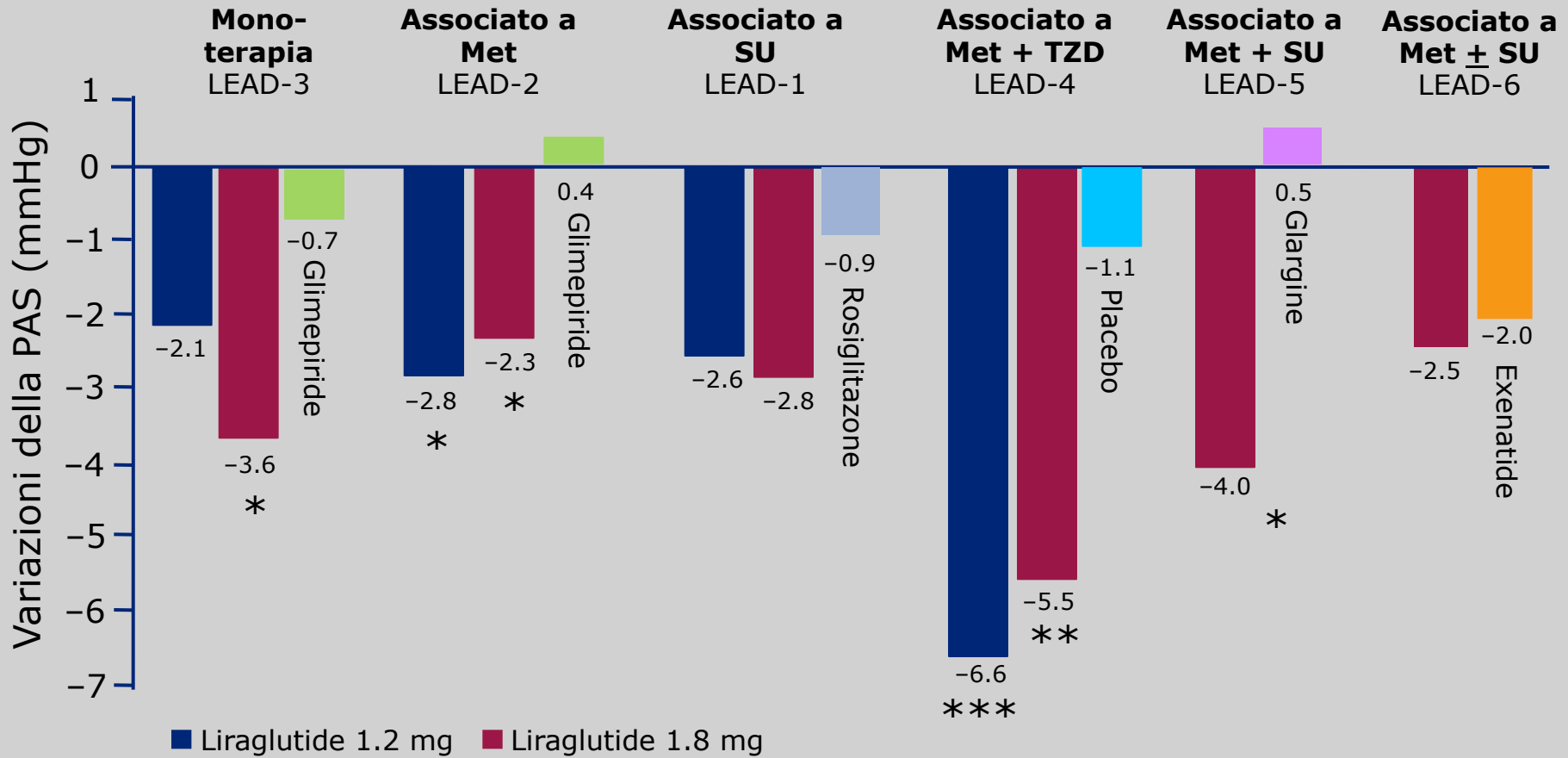
\* RR exenatide BID vs placebo or comparator by individual study; □ RR exenatide BID vs All placebo studies;  
 ◇ RR exenatide vs All comparator studies; ■ RR exenatide BID vs All placebo or comparator studies



# Liraglutide riduce la pressione arteriosa sistolica nel diabete tipo 2



Bari,  
7-10 novembre 2013



\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.001$ ; \*\*\* $p < 0.0001$  vs. baseline

Colagiuri *et al. Diabetes* 2008;57(Suppl. 1):A16 (LEAD-1-5); Buse *et al. Lancet* 2009;374:39-47 (LEAD-6).





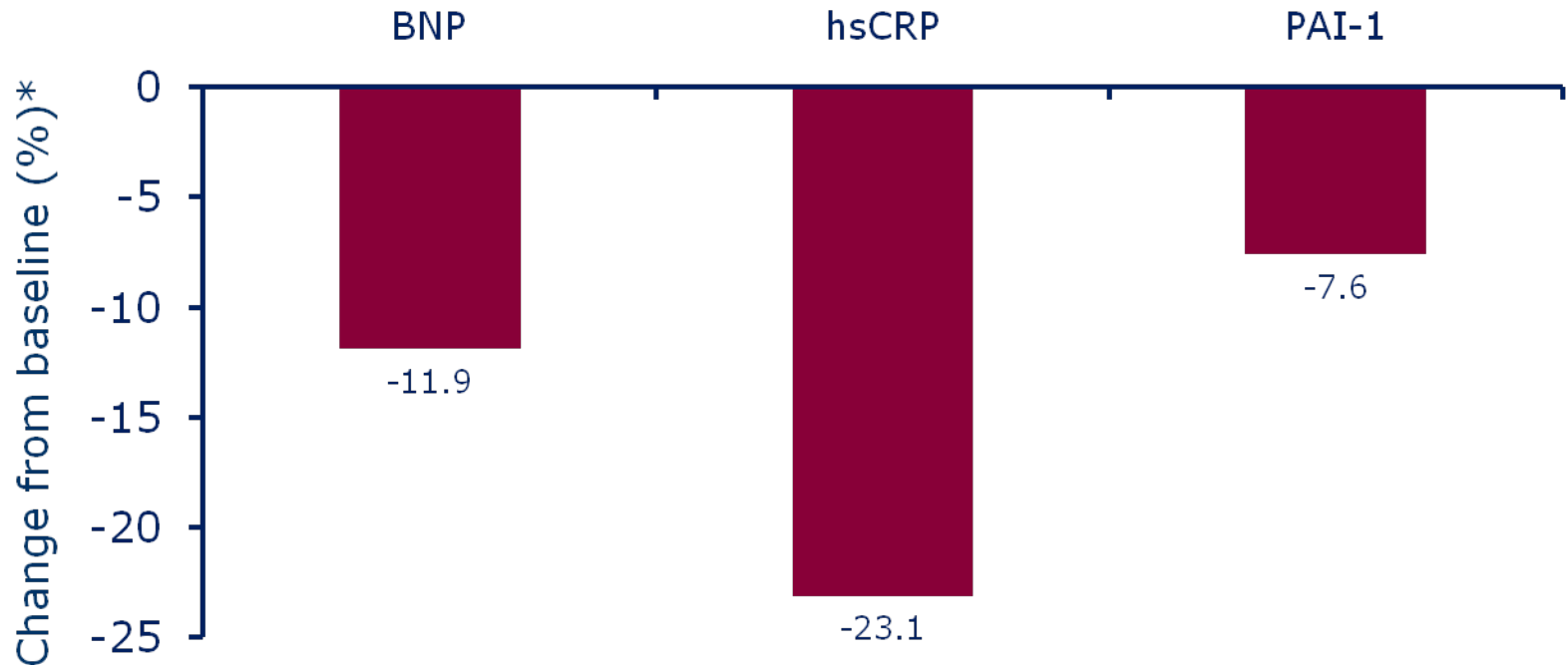
# Liraglutide ha migliorato in maniera consistente i biomarkers di rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete tipo 2



Bari,  
7-10 novembre 2013



## LEAD-1-6: meta-analisi



\* Variazione dal basale a 26 settimane con liraglutide 1.8 mg una volta/die

1. plutzky et al. diabetologia 2009; 52(suppl. 1):s299.
2. plutzky et al. circulation 2009; 120:s397 [abstract 818].

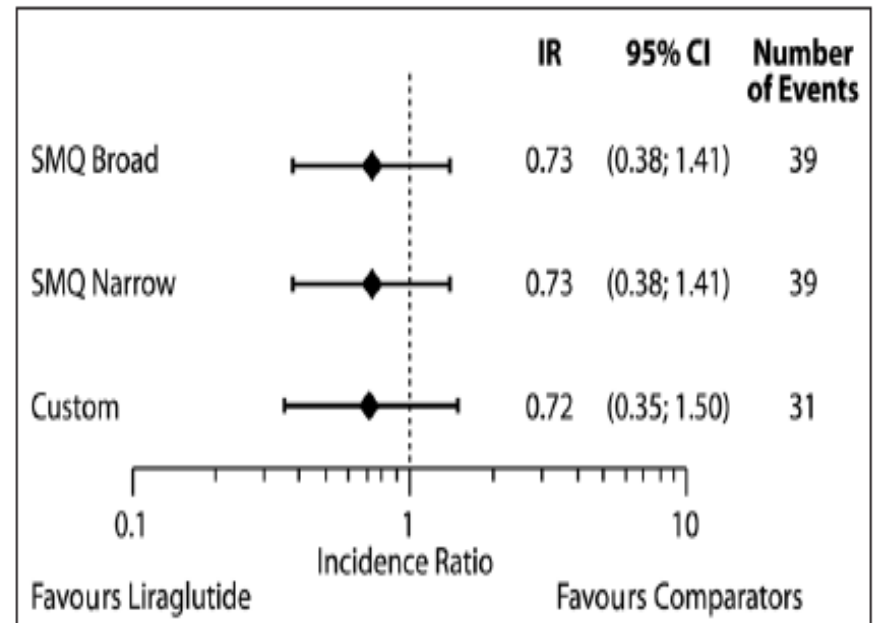
Diab Vasc Dis Res. 2011 Jul;8(3):237-40. doi: 10.1177/1479164111408937. Epub 2011 Jun 8.

## Cardiovascular safety of liraglutide assessed in a patient-level pooled analysis of phase 2: 3 liraglutide clinical development studies.

Marso SP, Lindsey JB, Stolker JM, House JA, Martinez Ravn G, Kennedy KF, Jensen TM, Buse JB.

**Table 1.** Demographic characteristics of patients enrolled in all intermediate and long-term liraglutide trials

	Liraglutide (N = 4,257)	All Comparators (N = 2,381)
Age, years	55.2 ± 10.5	55.6 ± 10.4
Male	52.7%	53.4%
Weight, kg	86.5 ± 19.8	87.1 ± 19.0
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	30.8 ± 5.6	31.0 ± 5.5
Diabetes duration, years	6.8 ± 5.8	7.3 ± 6.2



**Figure 1.** Frequency and incidence ratios for adjudicated and serious major adverse cardiovascular events in liraglutide vs. total comparator.

SMQ = standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities query; IR = incidence ratio; CI = confidence interval.

# DPP and CV Outcomes

## Meta-analysis

	# trials	# trials with events	# events (DPP4i)	# events (Comparator)	MH-OR [95%, CI]	p	Kendall's tau	p	0.0	1.0	10.0
<b>MACE</b>	70	63	263	232	0.71[0.59;0.86]	<0.001	0.04	0.64			
<i>Sitagliptin</i>	27	24	77	67	0.86[0.60;1.24]	0.430	0.04	0.80			
<i>Vildagliptin</i>	16	15	75	74	0.61[0.43;0.86]	0.005	0.03	0.89			
<i>Saxagliptin</i>	13	12	62	46	0.67[0.45;0.99]	0.047	0.36	0.10			
<i>Linagliptin</i>	9	8	37	41	0.72[0.45;1.16]	0.18	0.00	1.00			
<i>Alogliptin</i>	5	4	12	4	0.86[0.25;2.93]	0.81	0.30	0.15			

MACE HR 0.71 [0.59 to 0.86]  
 Perception of “protective” effects

ORIGINAL ARTICLE

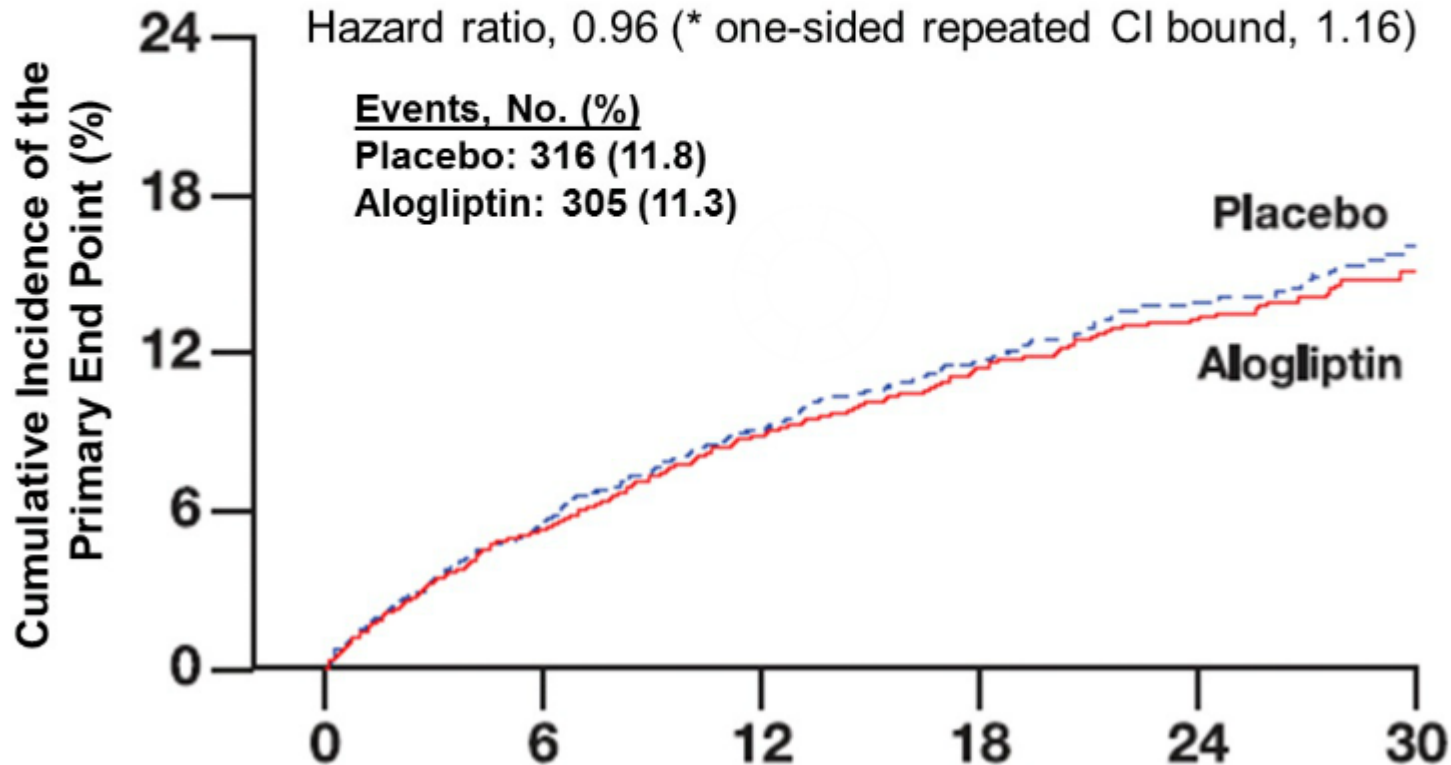
## Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes

William B. White, M.D., Christopher P. Cannon, M.D., Simon R. Heller, M.D., Steven E. Nissen, M.D., Richard M. Bergenstal, M.D., George L. Bakris, M.D., Alfonso T. Perez, M.D., Penny R. Fleck, M.B.A., Cyrus R. Mehta, Ph.D., Stuart Kupfer, M.D., Craig Wilson, Ph.D., William C. Cushman, M.D., and Faiez Zannad, M.D., Ph.D., for the EXAMINE Investigators\*

### Conclusion:

In patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndrome, major adverse cardiovascular event rates for the DPP-4 inhibitor alogliptin were not increased compared with placebo

# Time to Primary End Point (CV Death, Nonfatal MI, Nonfatal Stroke)



Placebo (n):	2679	2299	1891	1375	805	286
Alogliptin (n):	2701	2316	1899	1394	821	296

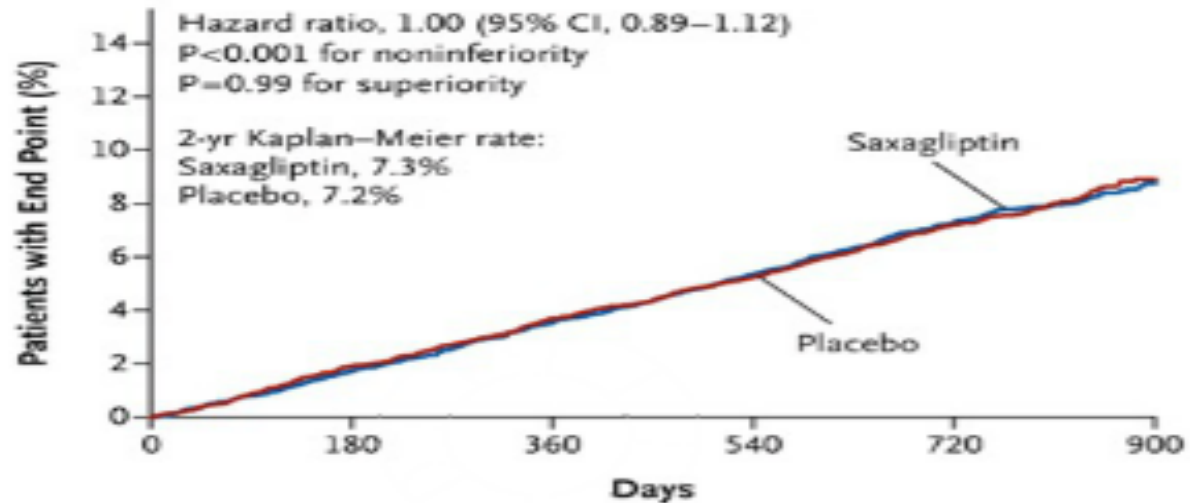
\* Using alpha=0.01.

ORIGINAL ARTICLE

# Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Benjamin M. Scirica, M.D., M.P.H., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H.,  
Eugene Braunwald, M.D., P. Gabriel Steg, M.D., Jaime Davidson, M.D.,  
Boaz Hirshberg, M.D., Peter Ohman, M.D., Robert Frederick, M.D., Ph.D.,  
Stephen D. Wiviott, M.D., Elaine B. Hoffman, Ph.D.,  
Matthew A. Cavender, M.D., M.P.H., Jacob A. Udell, M.D., M.P.H.,  
Nihar R. Desai, M.D., M.P.H., Ofri Mosenzon, M.D., Darren K. McGuire, M.D.,  
Kausik K. Ray, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., and Itamar Raz, M.D.,  
for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators\*

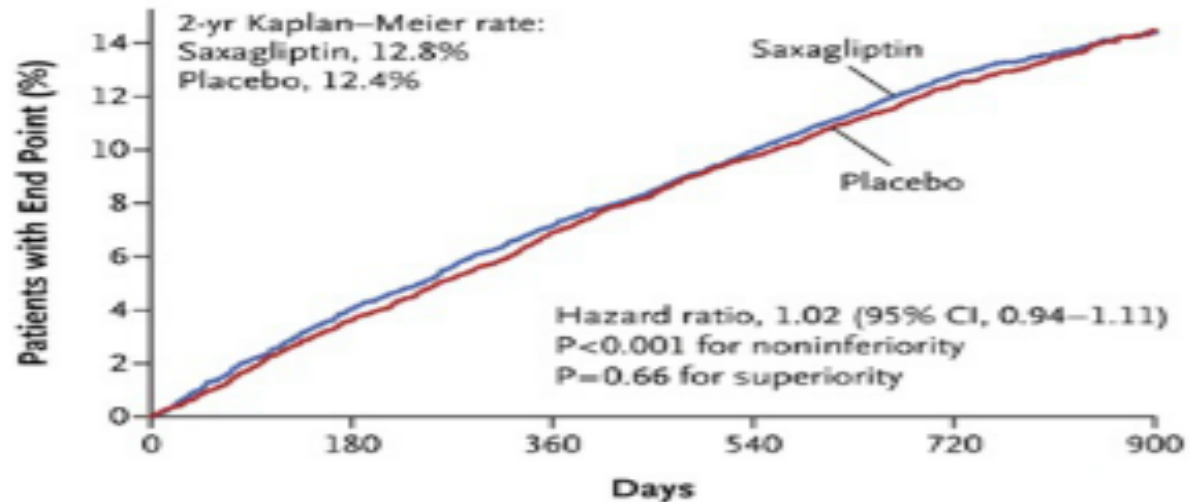
### A Primary End Point



#### No. at Risk

Placebo	8212	7983	7761	7267	4855	851
Saxagliptin	8280	8071	7836	7313	4920	847

### B Secondary End Point



#### No. at Risk

Placebo	8212	7843	7502	6926	4602	813
Saxagliptin	8280	7880	7539	6963	4660	817

**Table 2. 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

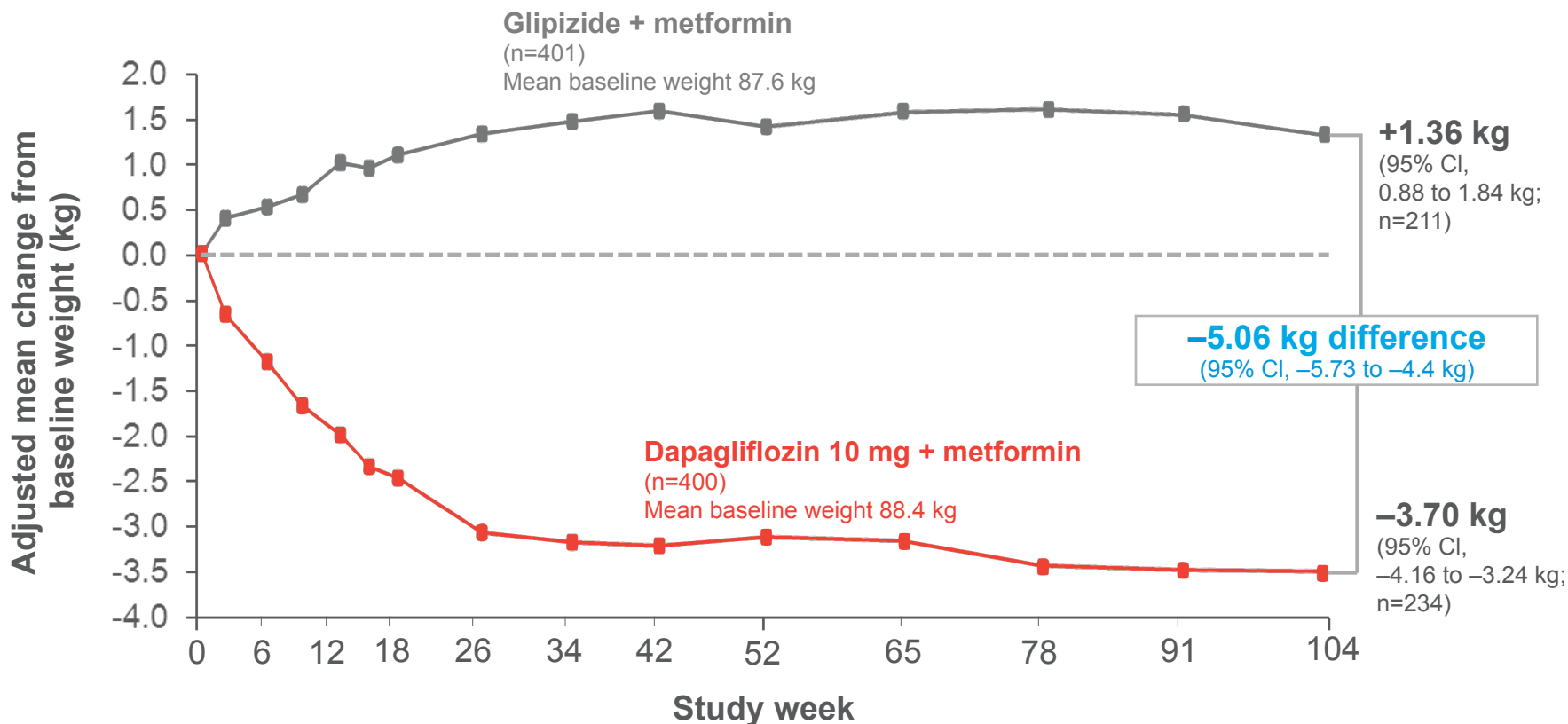
\* Event rates and percentages are 2-year Kaplan–Meier estimates.



## Mechanisms of DPP-4 inhibitor CHF?

- DPP-4 has a role in the degradation of other peptides, including GIP, GLP-2, Peptide YY, Neuropeptide Y, BNP, SDF-1 alpha/beta (CXCL12)
- Could the increase in hospitalisation for heart failure with saxagliptin be explained by accumulation of one or more of these peptides?

# Dapagliflozin: Additional benefit of weight loss sustained over time



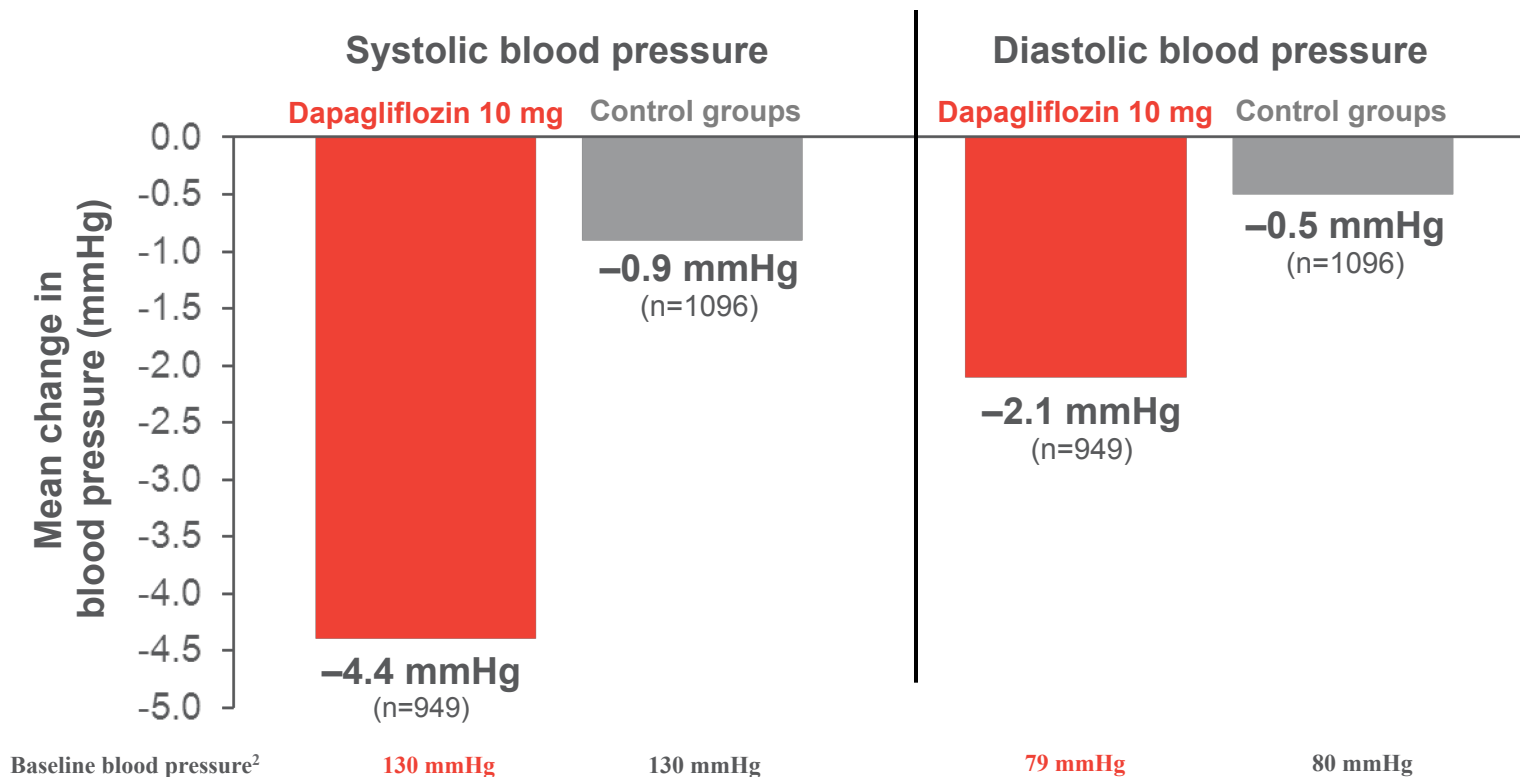
N at each week	0	6	12	18	26	34	42	52	65	78	91	104
Dapagliflozin 10 mg + metformin	400	386	368	369	355	340	335	323	314	271	243	234
Glipizide + metformin	401	380	367	361	355	343	332	315	304	248	224	211

Data are adjusted mean change from baseline and 95% CI derived from a repeated measures mixed model.

1. Nauck MA, et al. *Diabetes* 2011;60(Suppl. 1):Poster 40-LB.

# Dapagliflozin: Reduction in blood pressure

In a prespecified pooled analysis of 12 placebo-controlled studies, dapagliflozin 10 mg reduced systolic and diastolic blood pressure versus placebo at Week 24<sup>1</sup>

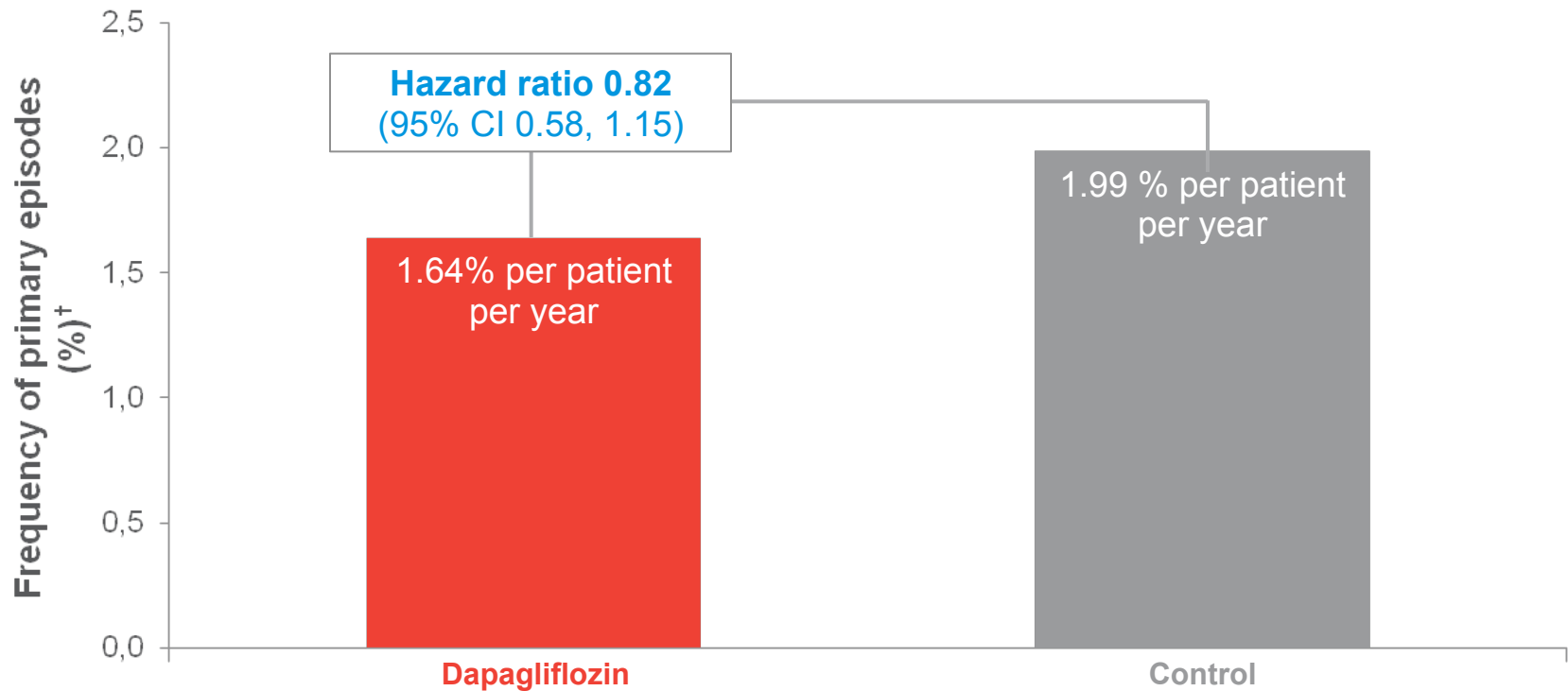


Dapagliflozin is not indicated for the management of high blood pressure. Mean seated systolic and diastolic blood pressure were based on a placebo-controlled, pooled analysis from the 24-week, short-term, double-blind treatment period, including data after rescue. N is the number of subjects with non-missing baseline and Week 24 (LOCF) values in the randomised full analysis set. Change in blood pressure was primarily assessed as safety or exploratory efficacy endpoints in the Phase III clinical programme; therefore, the background antihypertensive medications were not controlled.

1. Dapagliflozin. Summary of product characteristics. Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012; 2. BMS/AZ data on file.

# CV safety

Dapagliflozin is not associated with an increase in CV risk in patients with Type 2 diabetes\*



\*In a meta-analysis of CV events in 19 double-blind clinical studies of dapagliflozin 2.5–10 mg adjudicated by an independent committee.

†CV death, stroke, myocardial infarction or hospitalisation for unstable angina.



# Numerous Studies Assessing CV Outcomes in T2DM Drugs Are Either Recently Completed or Ongoing



Bari,  
7-10 novembre 2013

Trial Name	Drug	Target Enrollment	Timing*
<b>DPP-4 Inhibitors</b>			
SAVOR	Saxagliptin	N=16,492	Began 2010; Complete
EXAMINE	Alogliptin	N=5384	Began 2009; Complete
TECOS	Sitagliptin	N=14,000	Began 2008; Ending 2014
CAROLINA	Linagliptin	N=6000	Began 2010; Ending 2018
CARMELINA	Linagliptin	N=8300	Began 2013; Ending 2018
<b>GLP-1 Agonists</b>			
ELIXA	Lixisenatide	N=6000	Began 2010; Ending 2014
EXSCEL	Exenatide	N=9500	Began 2010; Ending 2017
LEADER	Liraglutide	N=9340	Began 2010; Ending 2016
REWIND	Dulaglutide	N=9622	Began 2011; Ending 2019
SUSTAIN 6	Semaglutide	N=3260	Began 2013; Ending 2016
<b>SGLT-2 Inhibitors</b>			
CANVAS	Canagliflozin	N=4410	Began 2009; Ending 2018
C-SCADE 8	Empagliflozin	N=7000	Began 2010; Ending 2018
DECLARE	Dapagliflozin	N=17,150	Began 2013; Ending 2019

# TRIALOGUE PLUS

## Gestione del rischio cardiovascolare del paziente iperglicemico/ diabetico alla dimissione da una struttura ospedaliera

**Documento condiviso di Associazione Medici Diabetologi (AMD),  
Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO),  
Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI)  
e Società Italiana di Diabetologia (SID)**

Gian Pietro Beltramello<sup>1</sup> (FADOI), Valeria Manicardi<sup>2</sup> (AMD), Francesco Mazzuoli<sup>3</sup> (ANMCO), Angela Rivellese<sup>4</sup> (SID)

<sup>1</sup>Unità di Medicina Interna, Ospedale San Bassiano, Bassano del Grappa (VI); <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale "E. Franchini", Montecchio Emilia (RE); <sup>3</sup>Cardiologia Generale 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; <sup>4</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi Federico II, Napoli

# 1 – Percorso Assistenziale Diabetologico/Metabolico



## OBIETTIVI TERAPEUTICI

- **Raccomandazione 7**

In tutti i pazienti diabetici è raccomandato il raggiungimento e mantenimento dei target terapeutici dei fattori di rischio CV, che vanno modulati in base alle caratteristiche cliniche del paziente.

*Gli obiettivi del controllo glicemico e degli altri parametri metabolici non glicemici devono essere modulati a seconda dell'età, della speranza di vita, del rischio potenziale di ipoglicemia, della durata di malattia, della presenza di comorbidità e di complicanze cardiovascolari.*

# Tab. 1 Target terapeutici per i fattori di rischio cardiovascolare

Fattore di rischio	Parametro	Obiettivo		
Iperglicemia	HbA1c	≤ 7%*	7-8% - pazienti con lunga durata DM, con prec eventi CV e/o comorbilità	Fino a 8,5% anziano fragile
Dislipidemia	LDL-Colesterolo	< 100 mg/dl	< 70 mg/dl in pazienti con pregressi eventi CV o FdR multipli	
	Trigliceridi	< 150 mg/dl		
	HDL-Colesterolo	> 40 M > 50 F		
Iperensione	PAS/PAD	< 130/80 mmHg	< 125/75 mmHg Nei pazienti con proteinuria > 1 g	Accettabile fino a 160 mmHg nell'anziano fragile

\* Target più ambiziosi possono essere stabiliti per pazienti più giovani, senza MCV, con breve durata di malattia e non a rischio di ipoglicemia.



## COME RAGGIUNGERE GLI OBIETTIVI

### Raccomandazione 8

Gli obiettivi devono essere raggiunti con un appropriato intervento sullo stile di vita (Tab. 2) e quando necessario con un'adeguata terapia farmacologica, da rinforzare ed, eventualmente, modificare durante le visite di follow up <sup>(16)</sup>.

**Tab. 2 Interventi sullo stile di vita per raggiungere gli obiettivi terapeutici** (tratta da rif. 18).

Stile di vita	Obiettivo
Alimentazione	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nei pazienti sovrappeso o obesi, riduzione ponderale di almeno 5-10% da ottenersi tramite una moderata restrizione calorica</li><li>• Riduzione dell'apporto di grassi saturi</li><li>• Riduzione dell'apporto di sale</li><li>• Incremento nel consumo di:<ul style="list-style-type: none"><li>- frutta, vegetali, legumi, noci,</li><li>- pesce, carne magra,</li><li>- derivati del latte a basso contenuto di grassi,</li><li>- cereali integrali.</li></ul></li><li>• In assenza di controindicazioni, dosi moderate di alcool (20-30 g al giorno) possono essere utilizzate.</li></ul>
Attività fisica	<ul style="list-style-type: none"><li>• Almeno 30 minuti di attività fisica moderata</li><li>• Tutti i giorni (minimo 5 giorni alla settimana)</li><li>• Obiettivi personalizzati per pazienti con situazioni cliniche che ne limitino l'attività</li></ul>
Fumo di sigaretta	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cessazione completa dell'abitudine al fumo</li></ul>

## Terapia ipoglicemizzante

### Raccomandazione 9

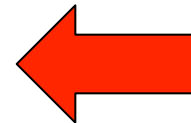
Nella fase acuta di malattia la terapia ipoglicemizzante orale va sospesa ed utilizzata solo terapia insulinica. La terapia ipoglicemizzante orale può essere ripresa dopo il superamento della fase acuta di malattia <sup>(16, 19)</sup>.

### Raccomandazione 10

Nei pazienti con SCA l'uso della terapia insulinica può essere protratto con efficacia e sicurezza fino a tre mesi dopo la dimissione o comunque per tutto il tempo necessario a raggiungere e stabilizzare un buon compenso glicemico anche nei diabetici di tipo 2 <sup>(20)</sup>.

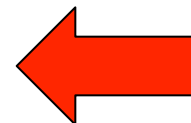
### Raccomandazione 11

Tra gli ipoglicemizzanti orali, la metformina è il farmaco di prima scelta, salvo controindicazioni. In aggiunta a metformina, tutti i farmaci antidiabetici possono essere utilizzati tenendo conto del fenotipo del paziente (terapia personalizzata) e dei possibili effetti collaterali <sup>(16)</sup>.



### Raccomandazione 12

Evitare l'uso di secretagoghi a lunga emivita come la glibenclamide, soprattutto nei pazienti anziani, con pregressi eventi CV o altre comorbilità.



16. Standard Italiani per la cura del diabete mellito. AMD-SID 2009-2010

19. Moghissi ES. Diabetes Care 2009; 32:1119-1131

20. Malmberg K, J Am Coll Cardiol 1995; 26:57-65



# Ridurre il rischio C-V globale



Bari,  
7-10 novembre 2013

**Per ridurre il RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE  
è necessario identificare e trattare **tutti** i fattori di rischio  
coesistenti nello stesso paziente**



# TERAPIA IPOLIPIDEMIZZANTE



Bari,  
7-10 novembre 2013

## **Raccomandazione 13**

La terapia con statine e la terapia di prima scelta per i pazienti iperglicemici con livelli di LDL-Colesterolo non a target con il solo intervento non farmacologico (22).

## **Raccomandazione 14**

Nei pazienti con SCA, indipendentemente dai valori di LDL-Colesterolo, la terapia con statine va iniziata già in fase acuta e proseguita per almeno 6 mesi ad alte dosi. Il dosaggio va poi rivalutato in base ai valori di LDL-Colesterolo.

## **Raccomandazione 15**

Se la terapia con statine a dosaggio pieno non è in grado di raggiungere valori ottimali di LDL-Colesterolo è opportuno associare ezetimibe o niacina.

## **Raccomandazione 16**

In caso di intolleranza alle statine usare ezetimibe, o niacina, o resine, o statina, al minimo dosaggio tollerato + ezetimibe.

## **Raccomandazione 17**

Nella dislipidemia mista, associare alla statina fibrati (evitare gemfibrozil), o ac. grassi omega 3 (3 g/die), o niacina.



# TERAPIA ANTIPERTENSIVA



Bari,  
7-10 novembre 2013

## **Raccomandazione 18**

Tutte le classi di farmaci antipertensivi possono essere utilizzate purchè si raggiunga il controllo ottimale della PA Sisto-Diastolica.

## **Raccomandazione 19**

E' raccomandato l'inserimento in terapia di un ACE-inibitore o, se non tollerato, di un Sartano (ARB), particolarmente in presenza di nefropatia diabetica, anche incipiente con microalbuminuria.

## **Raccomandazione 20**

Nella maggior parte dei casi, per raggiungere i target pressori, e necessario utilizzare 2 o piu classi di farmaci in associazione. Somministrare almeno uno dei farmaci antipertensivi al momento di coricarsi <sup>(23)</sup>.



# TERAPIA ANTIAGGREGANTE



Bari,  
7-10 novembre 2013

## **Raccomandazione 21**

Nel paziente diabetico con pregressi eventi CV é raccomandata la terapia cronica con basse dosi di ASA (75-162 mg/die); in caso di controindicazioni o allergia all'ASA e consigliato l'uso di clopidogrel. In caso di ipersensibilita a clopidogrel si raccomanda l'uso di ticlopidina (2 cp/die).

## **Raccomandazione 22**

Dopo angioplastica coronarica con stenting e raccomandata la doppia antiaggregazione con ASA + ADP receptor blocker (clopidogrel o prasugrel o ticagrelor) per 12 mesi in tutti i pazienti con sindrome coronarica acuta (12), con rivalutazione periodica degli effetti collaterali (anemia – emorragie). Nelle procedure in elezione, in caso di Stent metallico per un periodo di almeno 1 mese, in caso di Stent medicato per 9-12 mesi (12, 13).

## **Raccomandazione 23**

Nei pazienti con infarto miocardico acuto NON trattati con stenting e suggerita terapia con doppia antiaggregazione (ASA + clopidogrel o ticagrelor) per un mese se ST sovraslivellato (12) e per un anno se ST non sovraslivellato (13). Nei pazienti con infarto miocardico con ST sovraslivellato, rivascolarizzati con fibrinolitici, e raccomandata la doppia antiaggregazione con ASA + clopidogrel o ticagrelor fino a 12 mesi (12).

## **Raccomandazione 24**

Dopo angioplastica delle arterie periferiche e raccomandata la doppia antiaggregazione per un periodo di 1-3 mesi.

12. Steg PG, et al Eur Heart J 2012; 33:2569-2619

13. Hamm CW, Eur Heart J 2011; 32:2999-3054



Bari,  
7-10 novembre 2013

**grazie dell'attenzione**