



# La Medicina Generale oltre la pandemia

**5-10 ottobre 2020-Villasimius (CA)**

Il dr. ROBERTO TREVISAN dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

- NOVO
- SANOFI
- LILLY
- ASTRA ZENECA
- MEDTRONIC
- MUNDIPHARMA
- MERCK
- BOEHRINGER

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





# Valutazione del rischio globale nella persona con diabete

## Il valore dell'innovazione di Sitagliptin

**ROBERTO TREVISAN**

*Prof. Associato di Endocrinologia*

*Dipartimento di Medicina e Chirurgia*

*Università degli Studi di Milano Bicocca*

*Direttore UOC Malattie Endocrine 1 – Diabetologia  
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo*

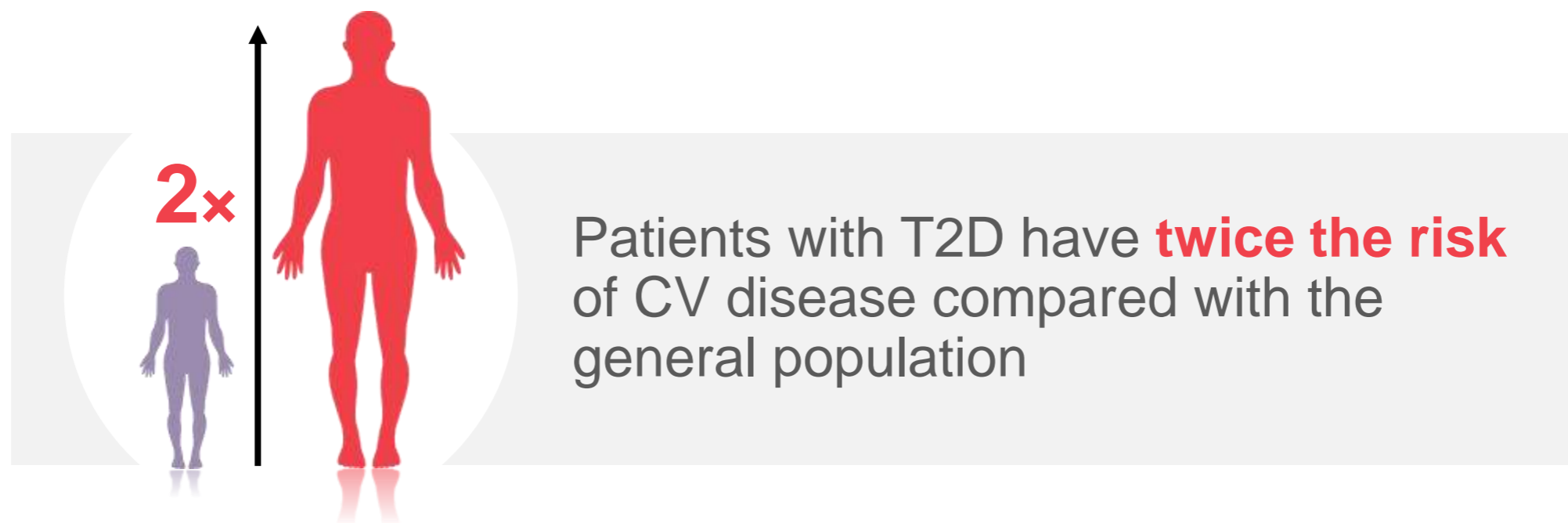


Sistema Socio-Sanitario



ASST Papa Giovanni XXIII

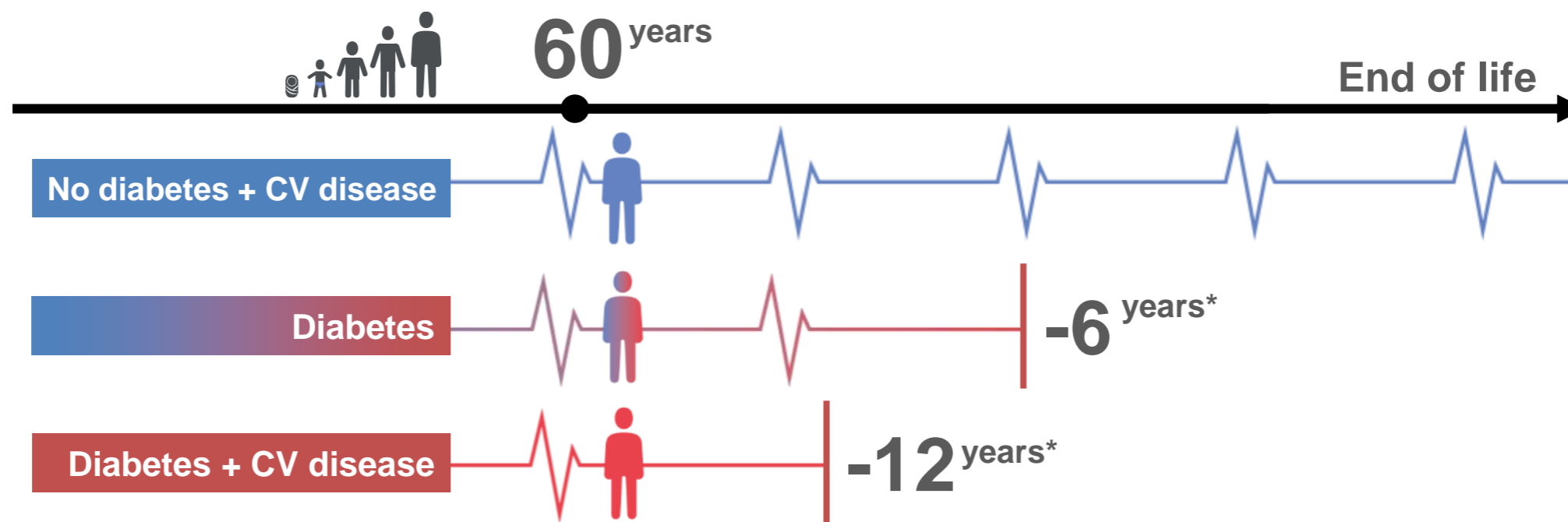
## Diabetes greatly increases the risk of CV disease



CV, cardiovascular; T2D, type 2 diabetes  
Sarwar N *et al. Lancet* 2010;375:2215

## Life expectancy is reduced by ~12 years in patients with diabetes and CV disease

A 60-year-old patient with diabetes and CV disease dies, on average, 12 years earlier than a person without diabetes and CV disease



In this case, CV disease is represented by MI or stroke

\*Average for men and women

CV, cardiovascular, MI, myocardial infarction

The Emerging Risk Factors Collaboration. *JAMA* 2015;314:52

## Diabetes is a major CV risk factor

ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and CV diseases – 2019

The classification of CV risk levels in patients with diabetes and pre-diabetes	
<b>Very high risk</b>	Patients with diabetes <b>and</b> established CV disease <b>Or</b> other target organ damage <sup>†</sup> <b>Or</b> three or more major risk factors <sup>‡</sup> <b>Or</b> early-onset T1DM of long duration (>20 years)
<b>High risk</b>	Patients with diabetes <b>duration of ≥10 years</b> without target organ damage plus <b>any other additional risk factor</b>
<b>Moderate risk</b>	Young patients (T1DM aged <35 years or T2DM aged <50 years) with diabetes duration <10 years, without other risk factors



\*Table modified from the 2016 European Guidelines on CV disease prevention in in clinical practice; <sup>†</sup>Proteinuria, kidney impairment defined as eGFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, left ventricular hypertrophy or retinopathy; <sup>‡</sup>Age, hypertension, dyslipidaemia, smoking, obesity. **Cosentino F et al. Eur Heart J 2020;41:255**

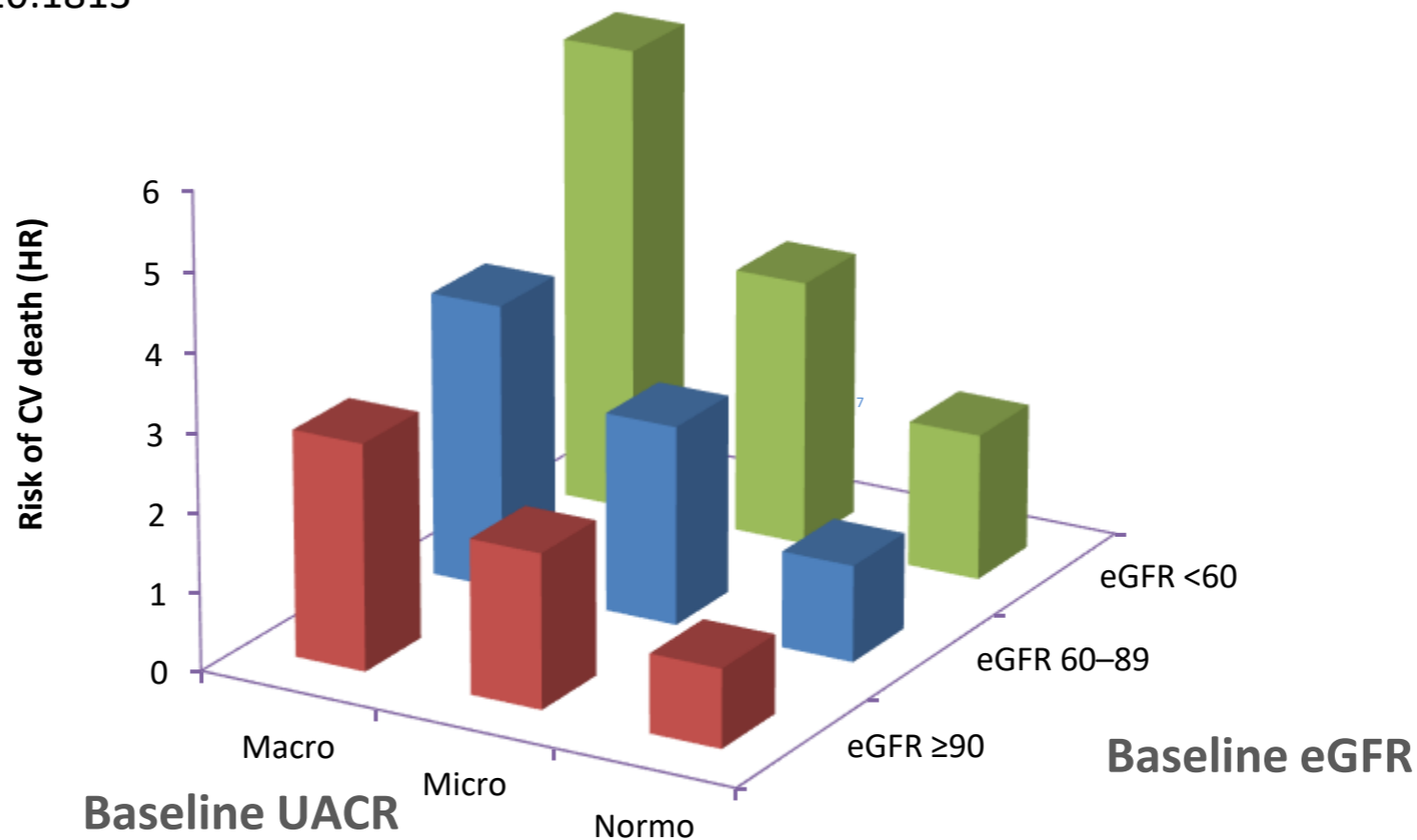
# Albuminuria and reduced eGFR are associated with increased risk of CV death

**ADVANCE:** Observational analyses examining the association between albuminuria and eGFR at baseline or during follow-up and the risk for CV events and renal events in T2D

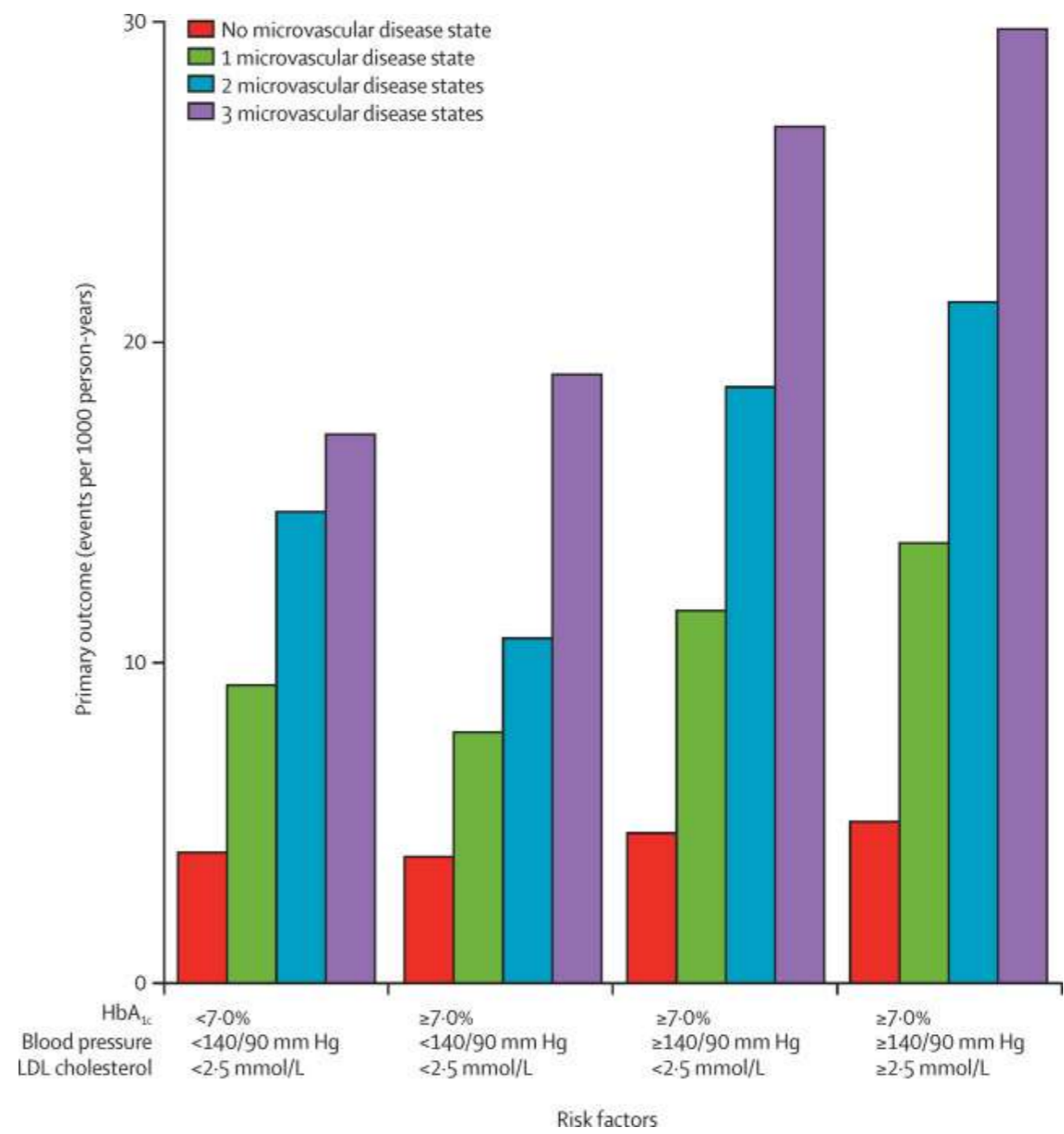
Ninomiya T *et al. J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813

10,640 patients with available data

Average follow-up 4.3 years

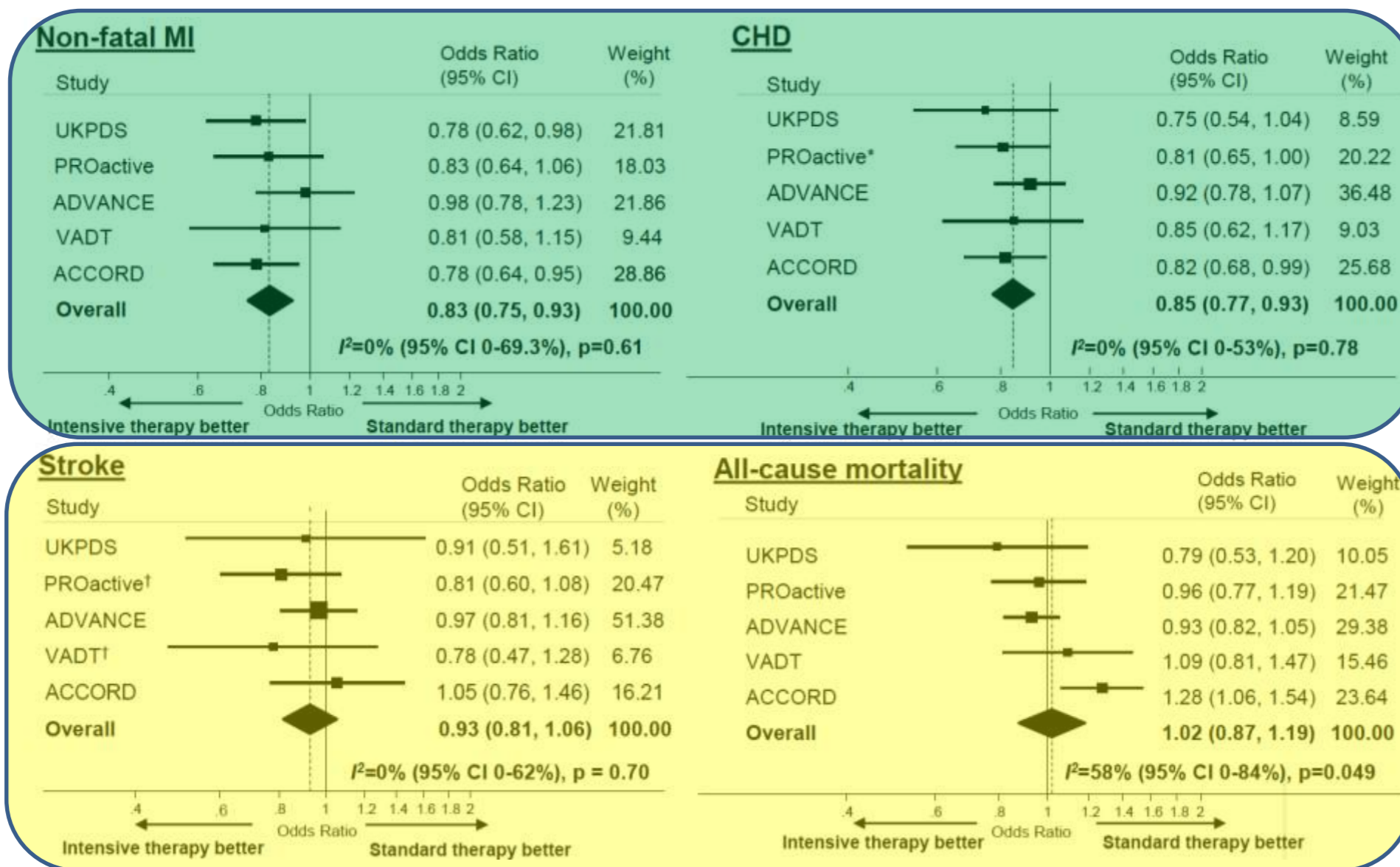


Adjusted event rates for the primary outcome by cumulative burden of microvascular disease and established risk factor goals

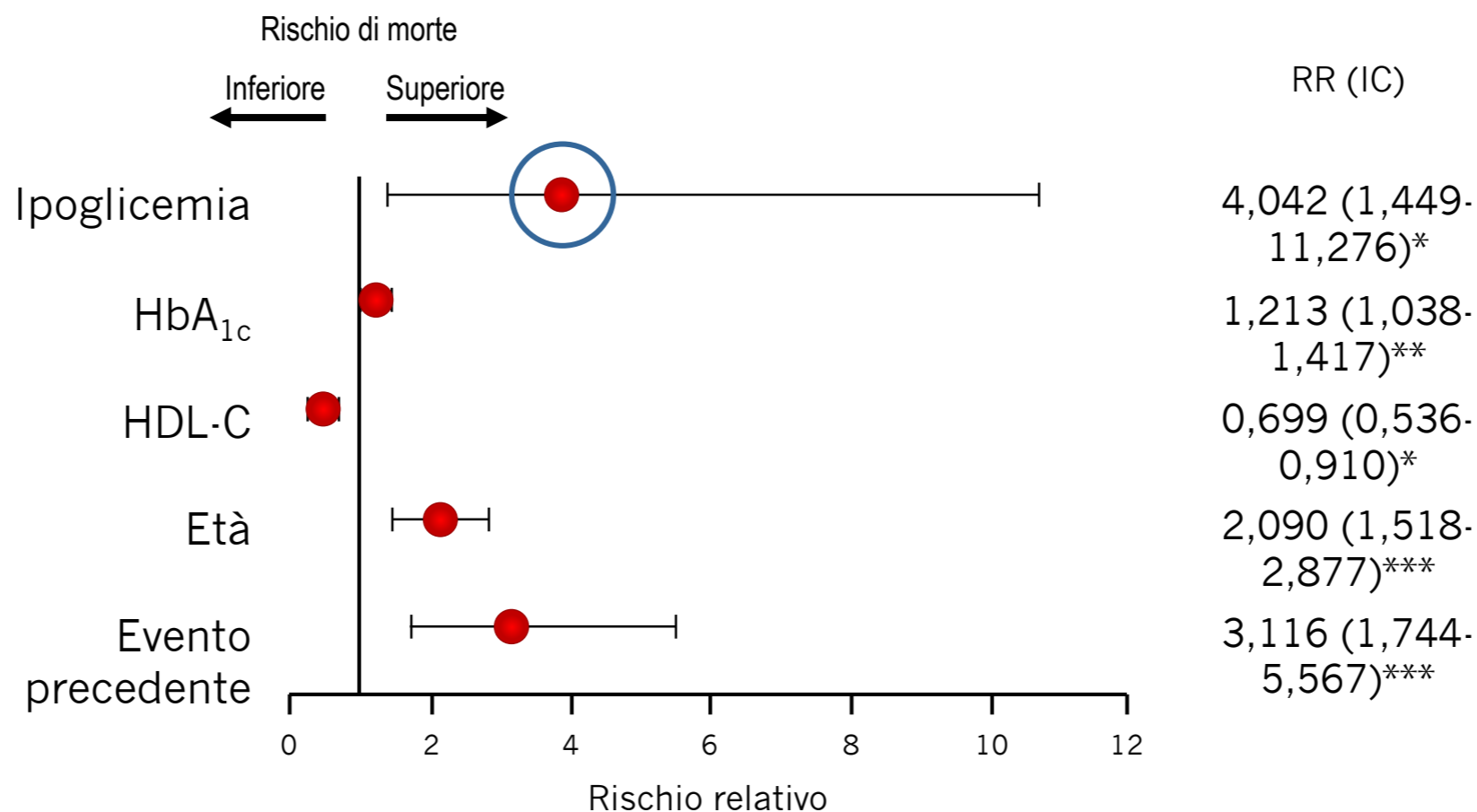




## Effects of more vs less intensive glycemic control



## L'ipoglicemia è il predittore più importante di mortalità cardiovascolare: insegnamenti dal VADT



\*P=0,01; \*\*P=0,02; \*\*\*P<0,01

SU use is associated with increased rates of hypoglycaemic events and weight gain in randomised clinical trials

Meta-analysis of 6236 patients across 31 RCTs<sup>1</sup>

### Hypoglycaemia

**RR 2.41** (95% CI 1.41, 4.10)\*

**~2.5x** 

Increased hypoglycaemia

### Weight gain

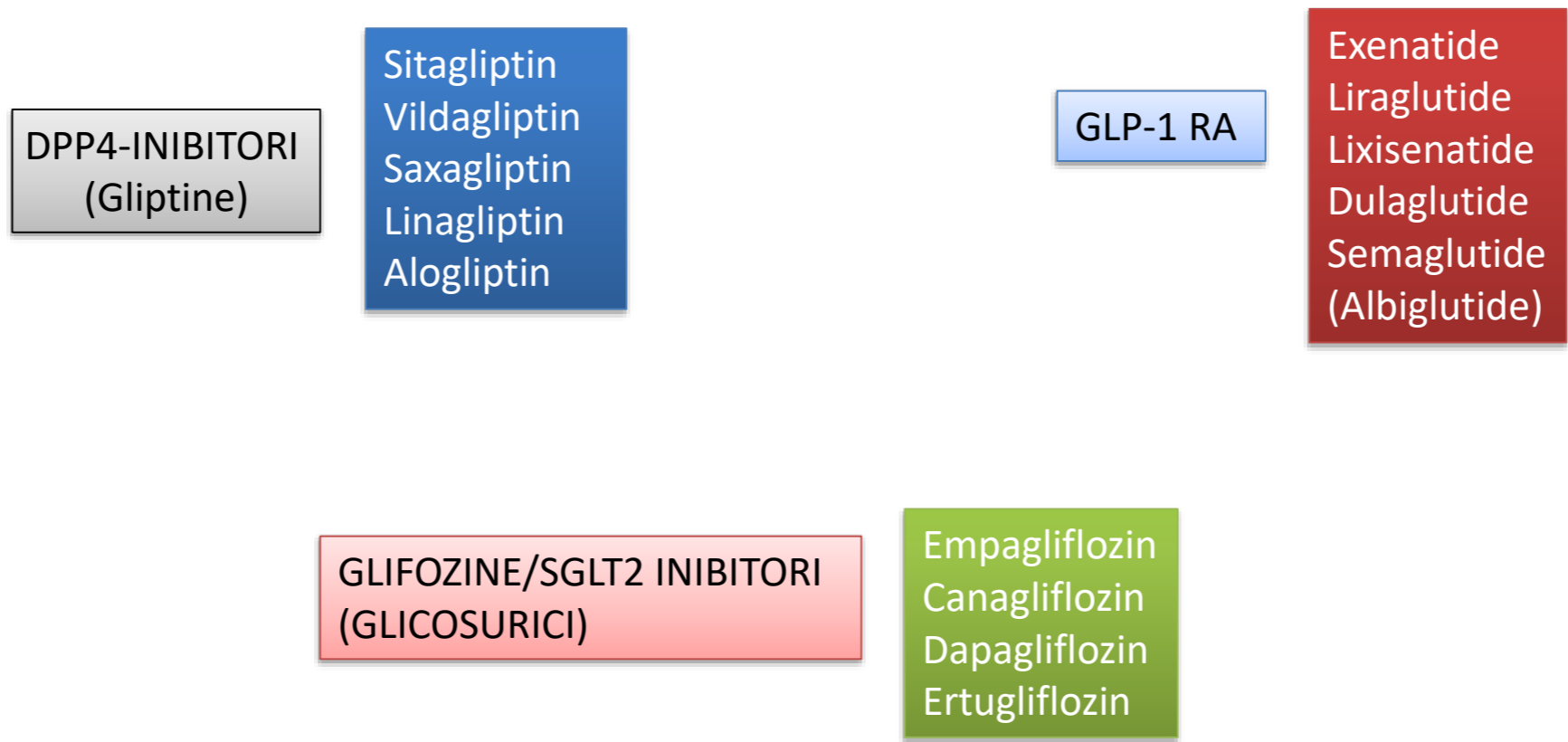
**2.31 kg** (95% CI 1.31, 3.32)\*

**~2 kg** 

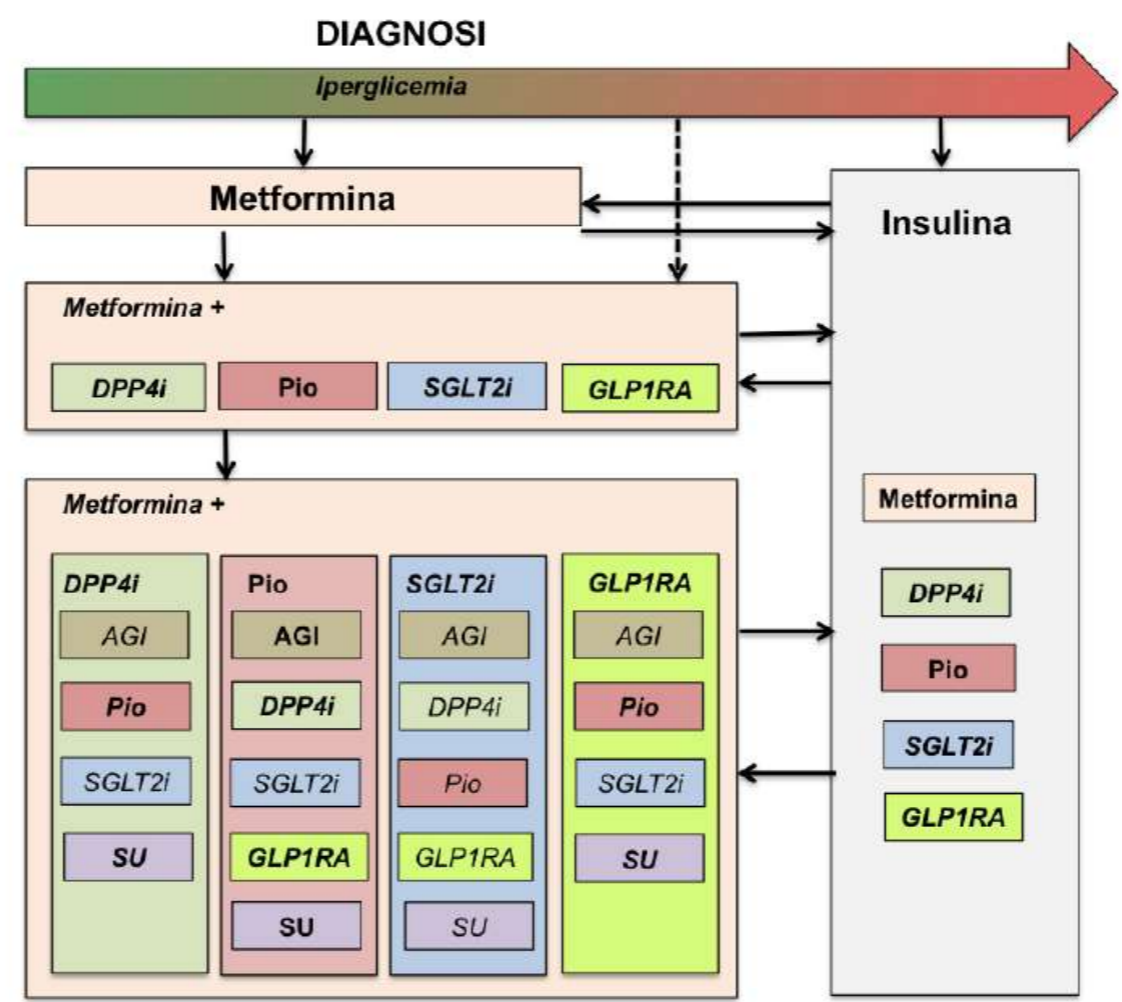
Weight gain

## Un'esplosione di nuovi farmaci!!! L'era delle "smart drugs"

Miglioramento del controllo glicemico senza ipoglicemie

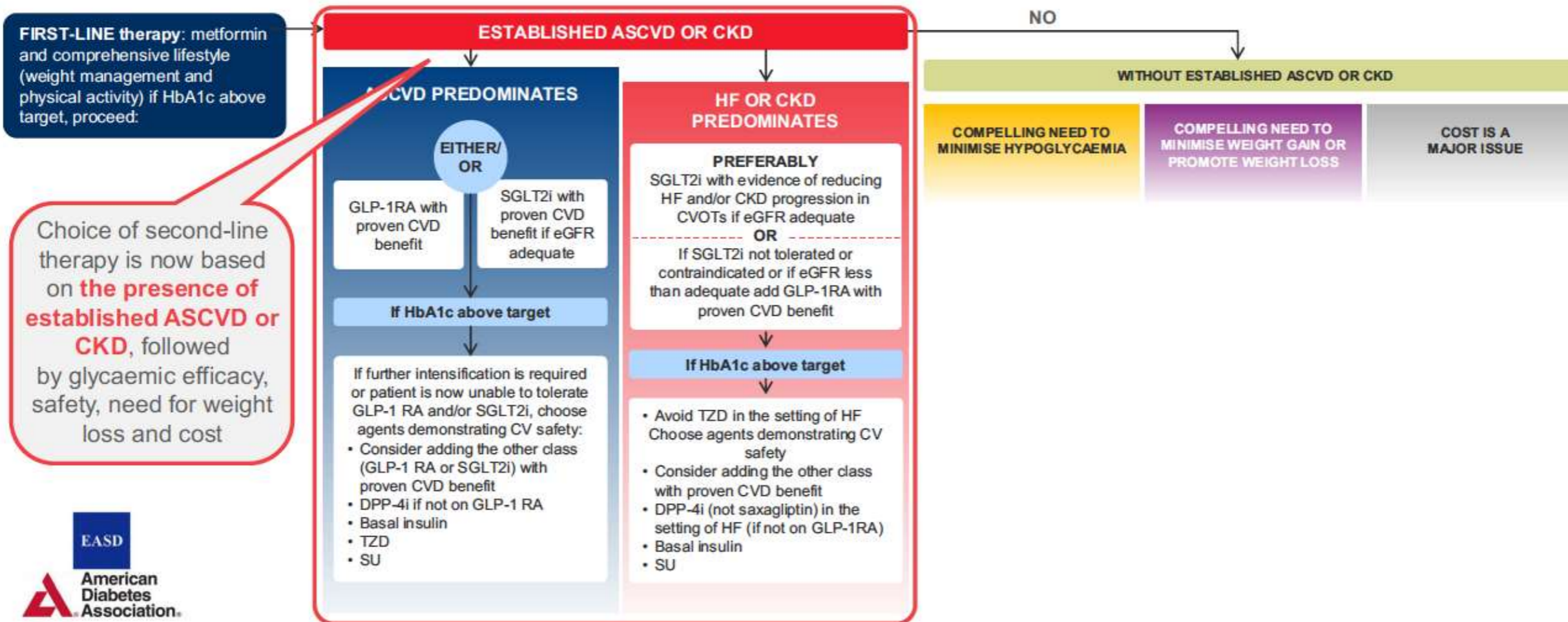


## Standard Italiani AMD-SID per la cura del diabete 2018: terapia farmacologica



DPP4i: inibitori della DPP4; Pio: pioglitazone; SGLT2i: inibitori di SGLT2; GLP1RA: agonisti del recettore di GLP-1; AGI: inibitori della  $\alpha$ -glucosidasi; SU: sulfoniluree o glinidi.  
 In **Grassetto** le combinazioni prescrivibili senza piano terapeutico in regime di rimborsabilità; in **Grassetto corsivo** le combinazioni prescrivibili in regime di rimborsabilità con piano terapeutico; in **Corsivo** le combinazioni prescrivibili secondo scheda tecnica, ma non rimborsate. [secondo disposizioni AIFA aggiornate al 27/04/2018]

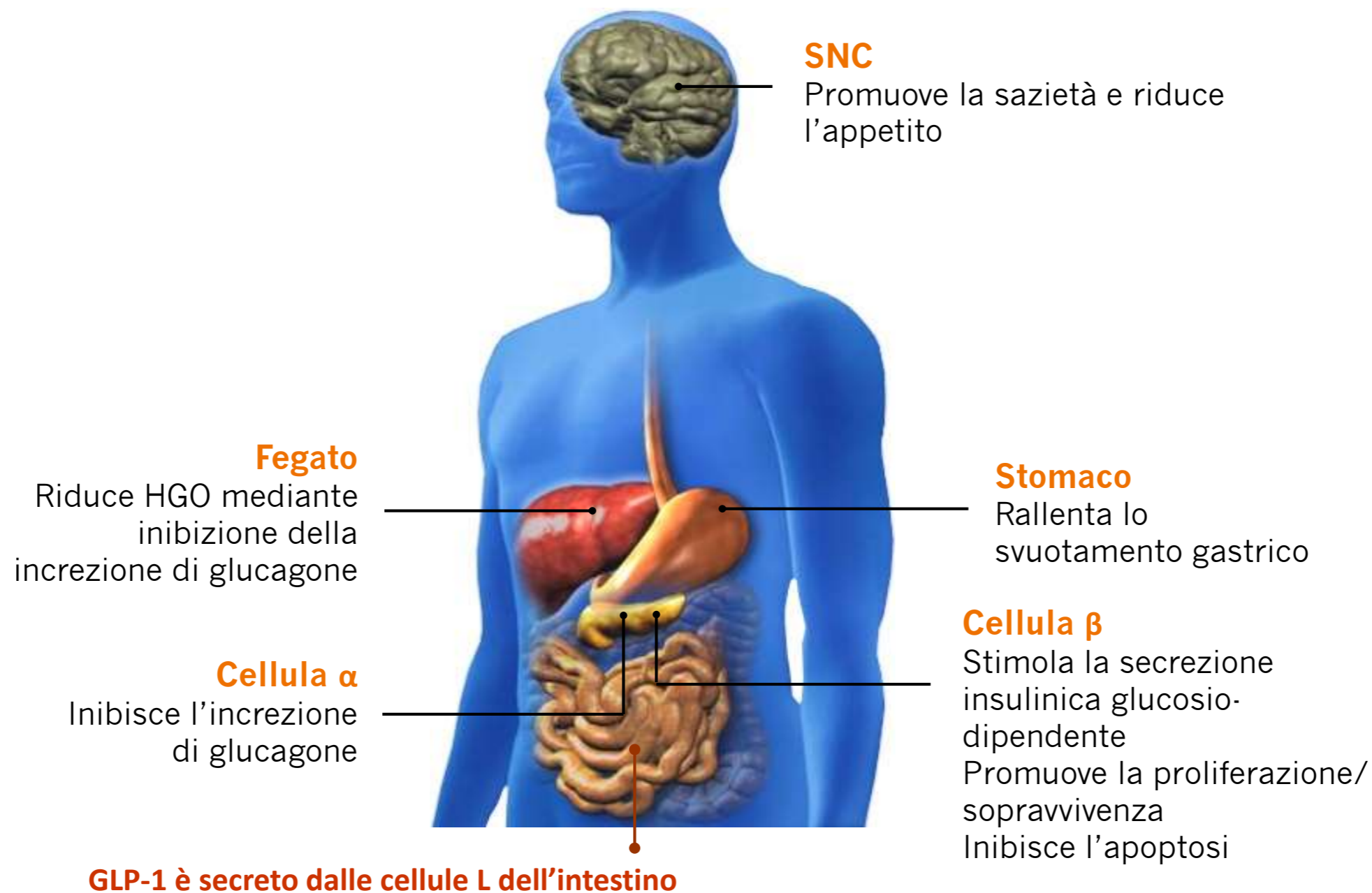
# Proven CV and mortality benefits with specific glucose-lowering agents have changed recent clinical practice recommendations



# Il valore dell'innovazione di Sitagliptin

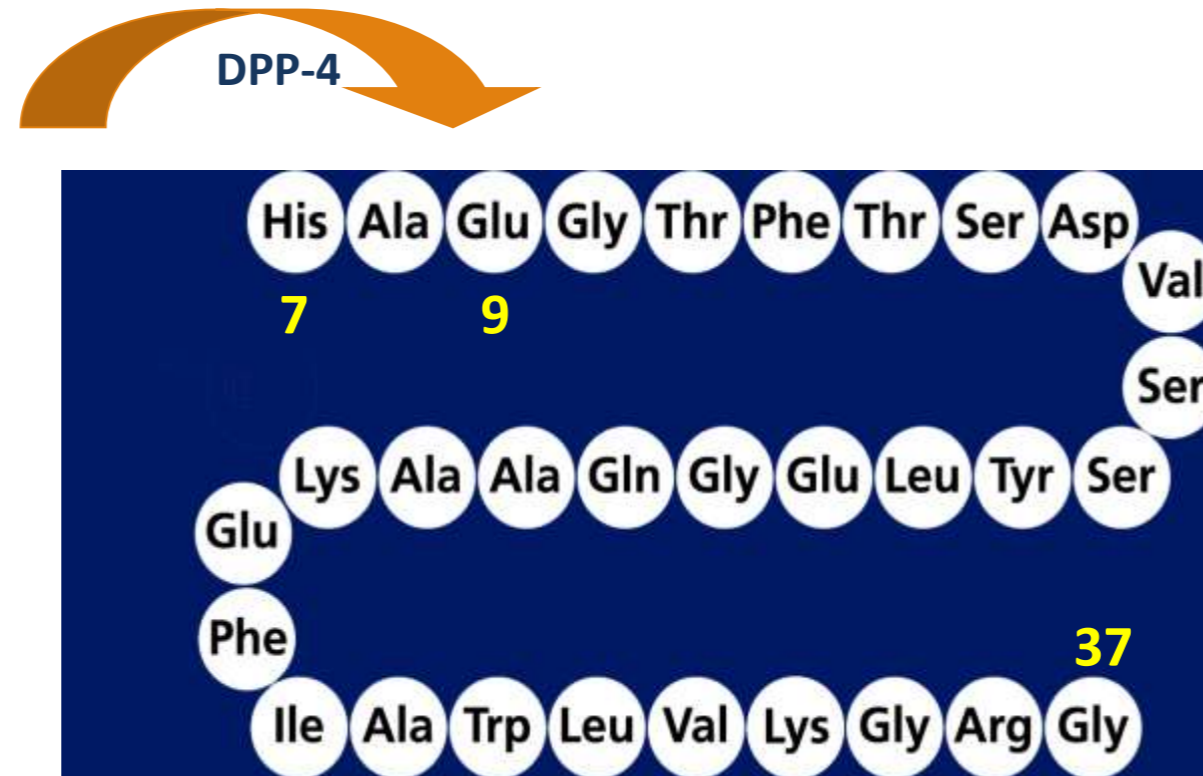


Flint A et al. *J Clin Invest.* 1998;101:515-520  
Larsson H et al. *Acta Physiol Scand.* 1997;160:413-422  
Nauck MA et al., *Diabetologia* 1996, 1546-1553  
Drucker DJ. *Diabetes.* 1998;47:159-169.





# Il GLP-1 nativo è degradato rapidamente dalla DPP-4

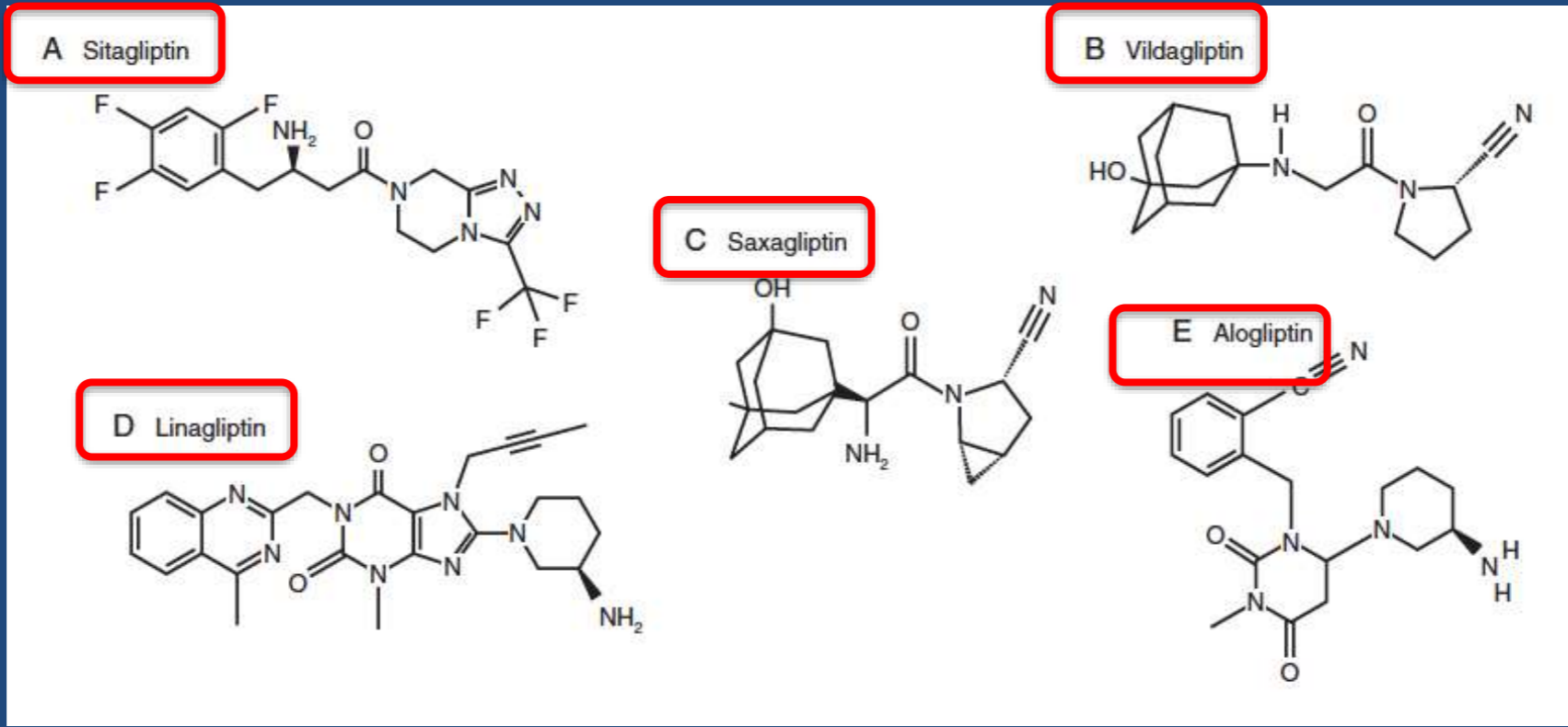


$T_{1/2}$  = 1–2 minuti  
MCR = 5–10 L/min

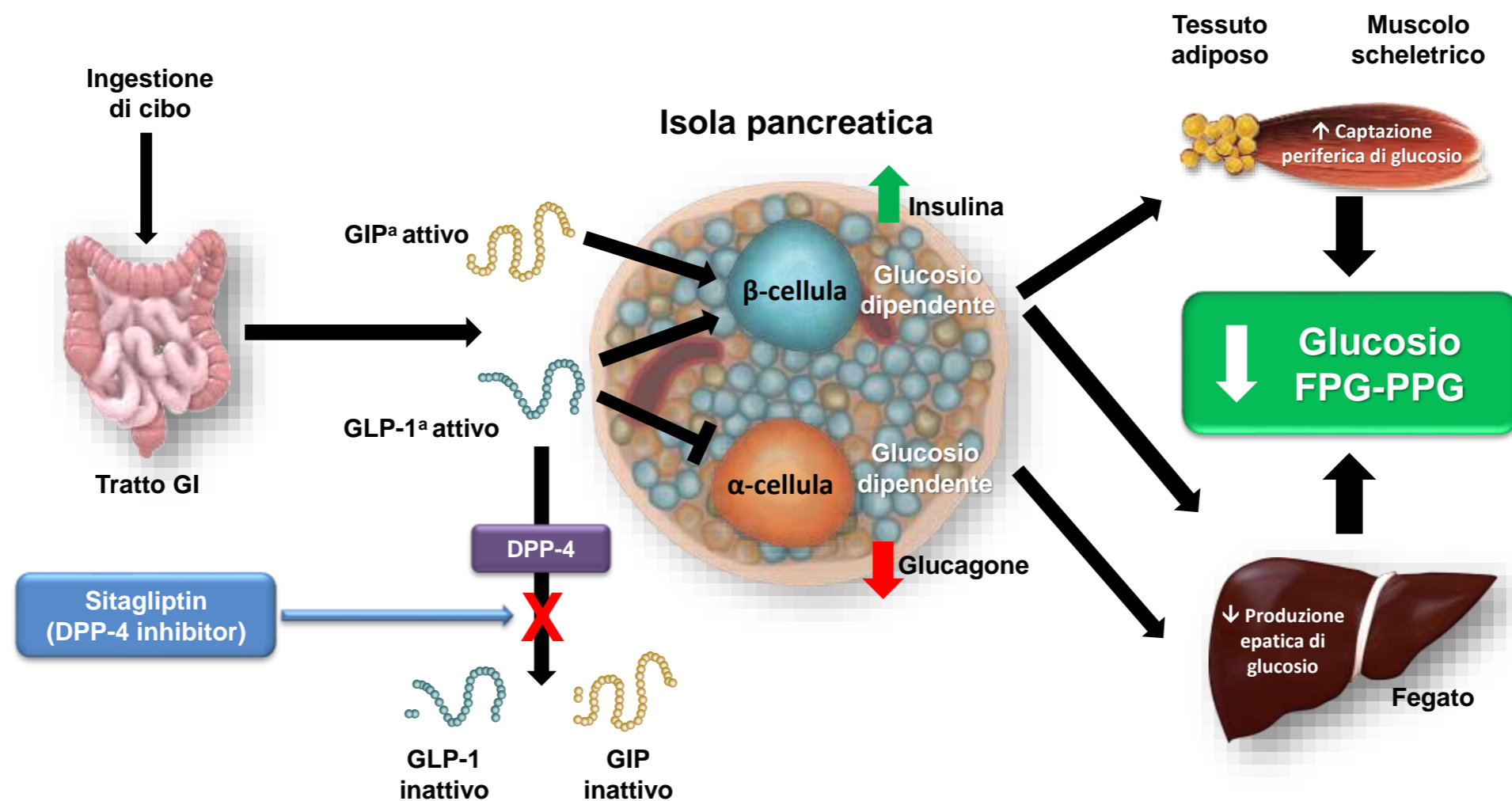
MCR=metabolic clearance rate.

Vilsbøll T et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:220–224.

# DPP4 INIBITORI GLIPTINE



## Meccanismo di azione: I DDP4 inibitori incrementano e prolungano i livelli delle incretine



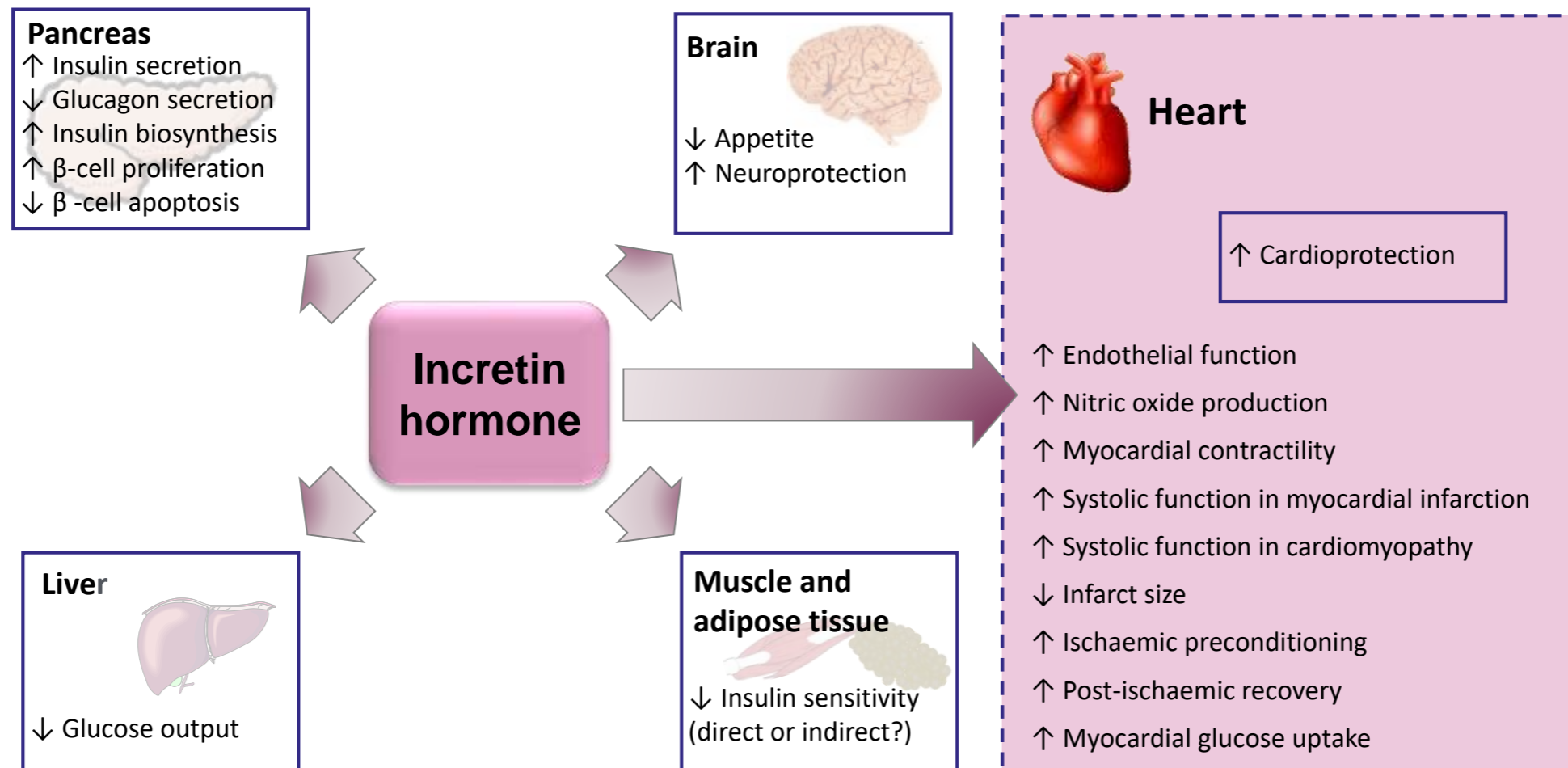
Adapted with permission from Drucker D.<sup>4</sup>

<sup>a</sup>Incretin hormones GLP-1 and GIP are released by the intestine throughout the day, and their levels increase in response to a meal.

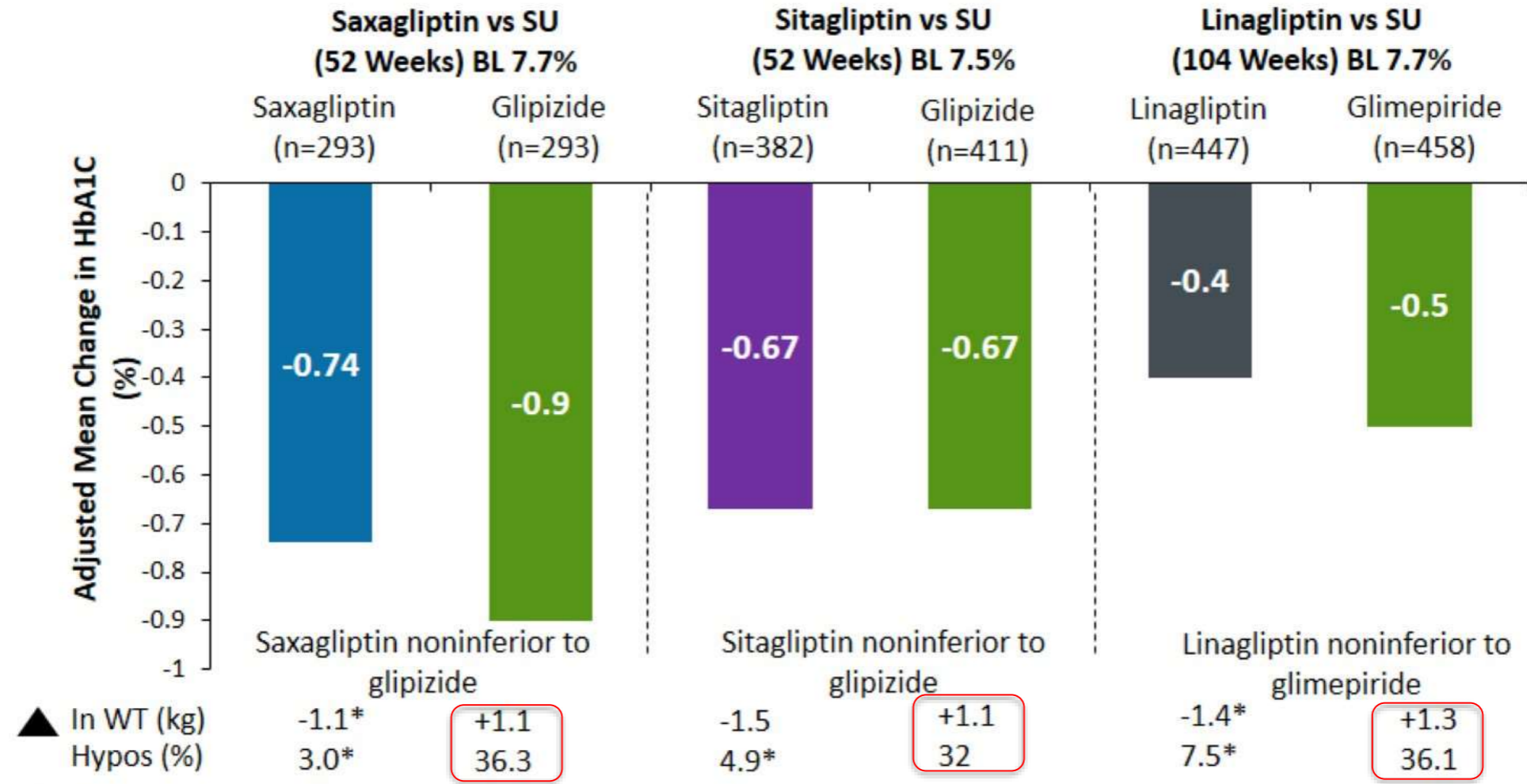
GI = gastrointestinal; GIP = glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GLP-1 = glucagon-like peptide-1; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; FPG = fasting plasma glucose; PPG = postprandial plasma glucose.

1. Ahrén B. *Curr Diabetes Rep.* 2003;3:365–372. 2. Drucker DJ. *Diabetes Care.* 2003;26:2929–2940. 3. Holst JJ. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18:430–441. 4. Drucker D. *J Clin Invest.* 2007;117:24–32.

## Potential impact of DPP4 inhibition and the incretin system on various organs



# DPP-4 Inhibitors vs SUs: HbA1c, Weight, and Hypoglycemia

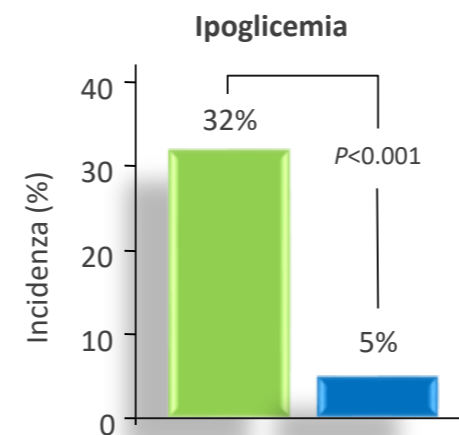
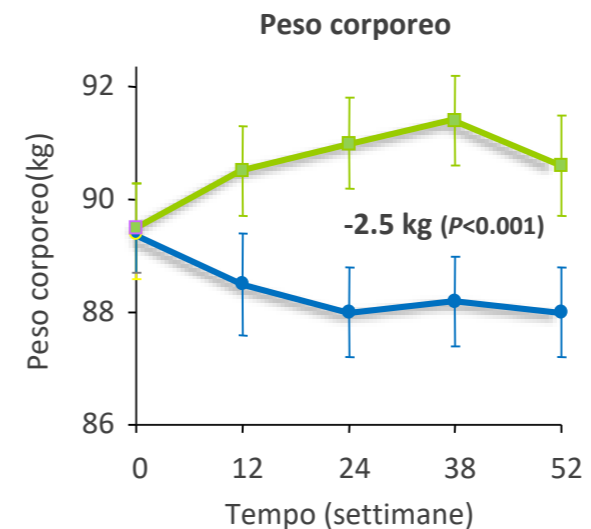
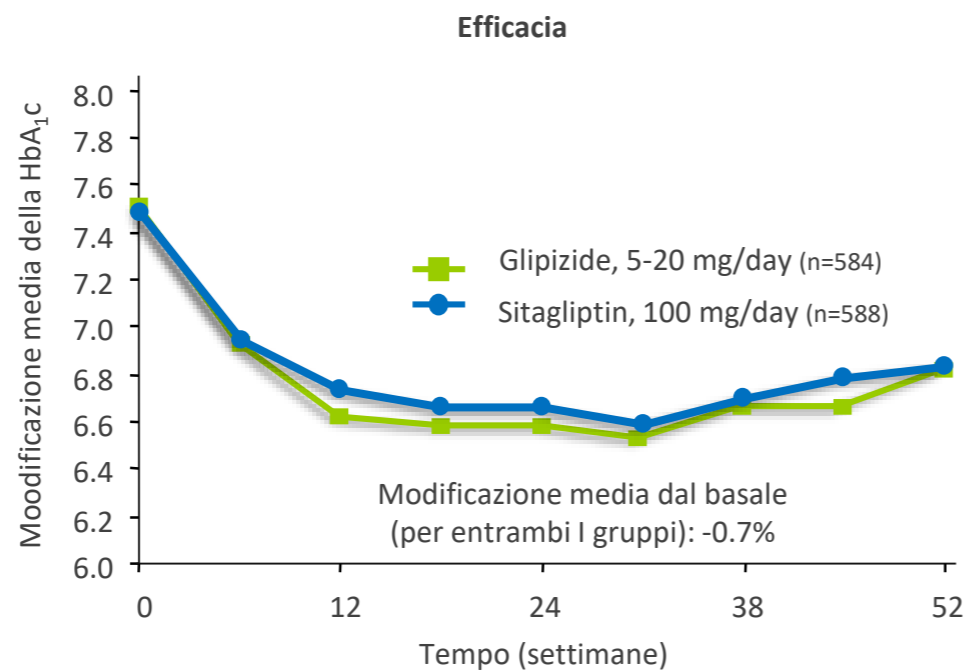


Goke B, et al. *Int J Clin Pract.* 2010;64:1619-1631.

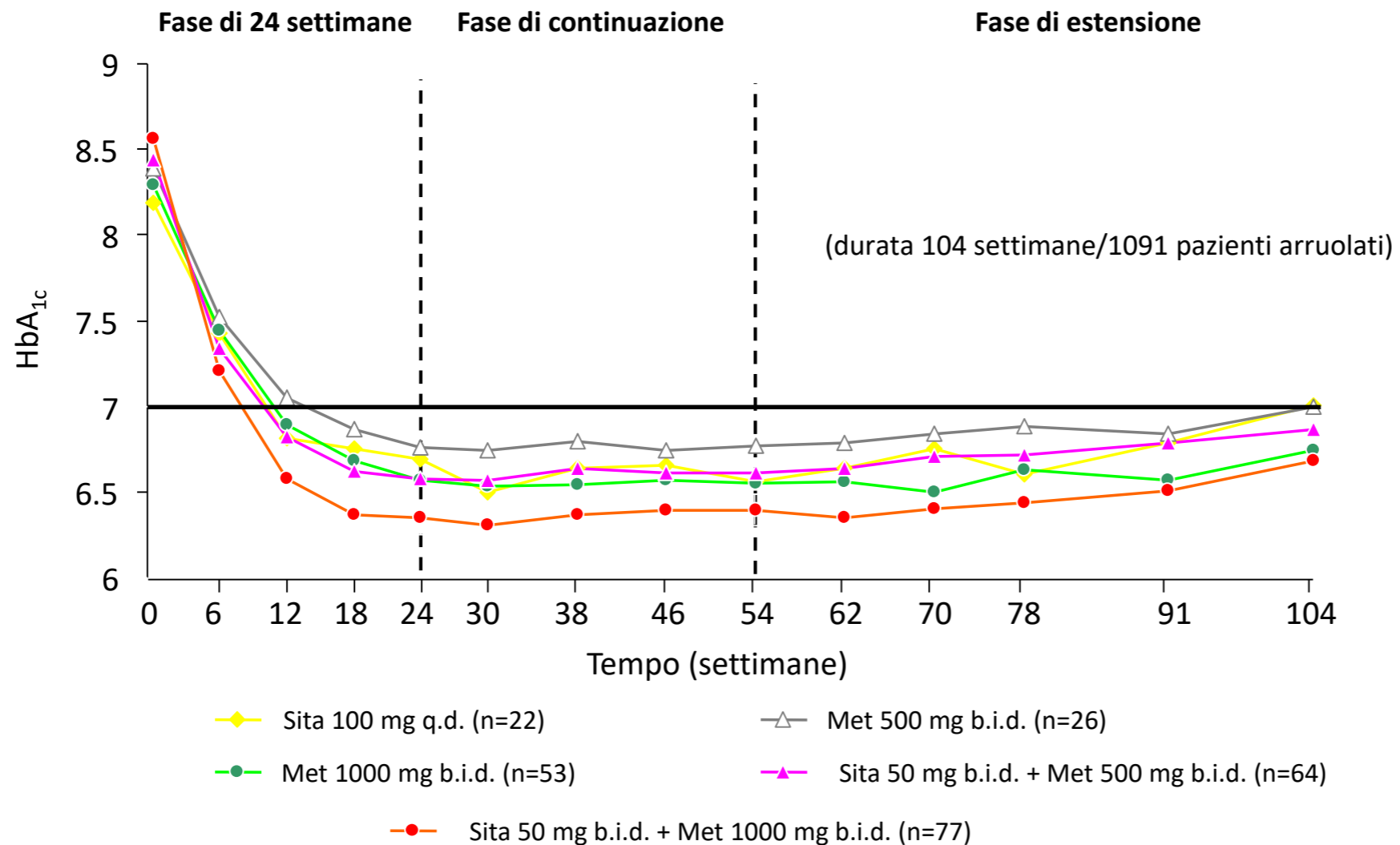
Nauck M, et al. *Diab Obes Metab.* 2007;9:194-205.

Gallwitz B, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(3):276-284.

## Sitagliptin vs SU: efficacia, profilo di sicurezza e tollerabilità

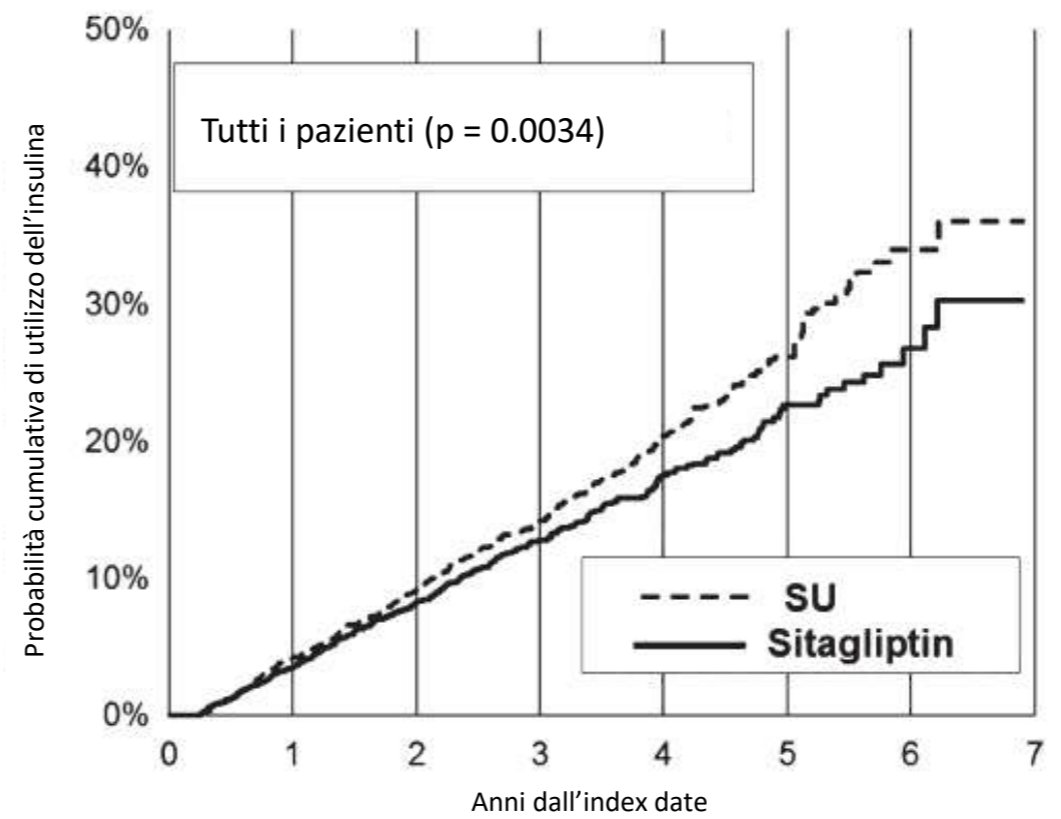


## Sitagliptin + metformina riduce significativamente la HbA1c nel lungo termine



## Studio Time to Insulin: progressione verso la terapia insulinica

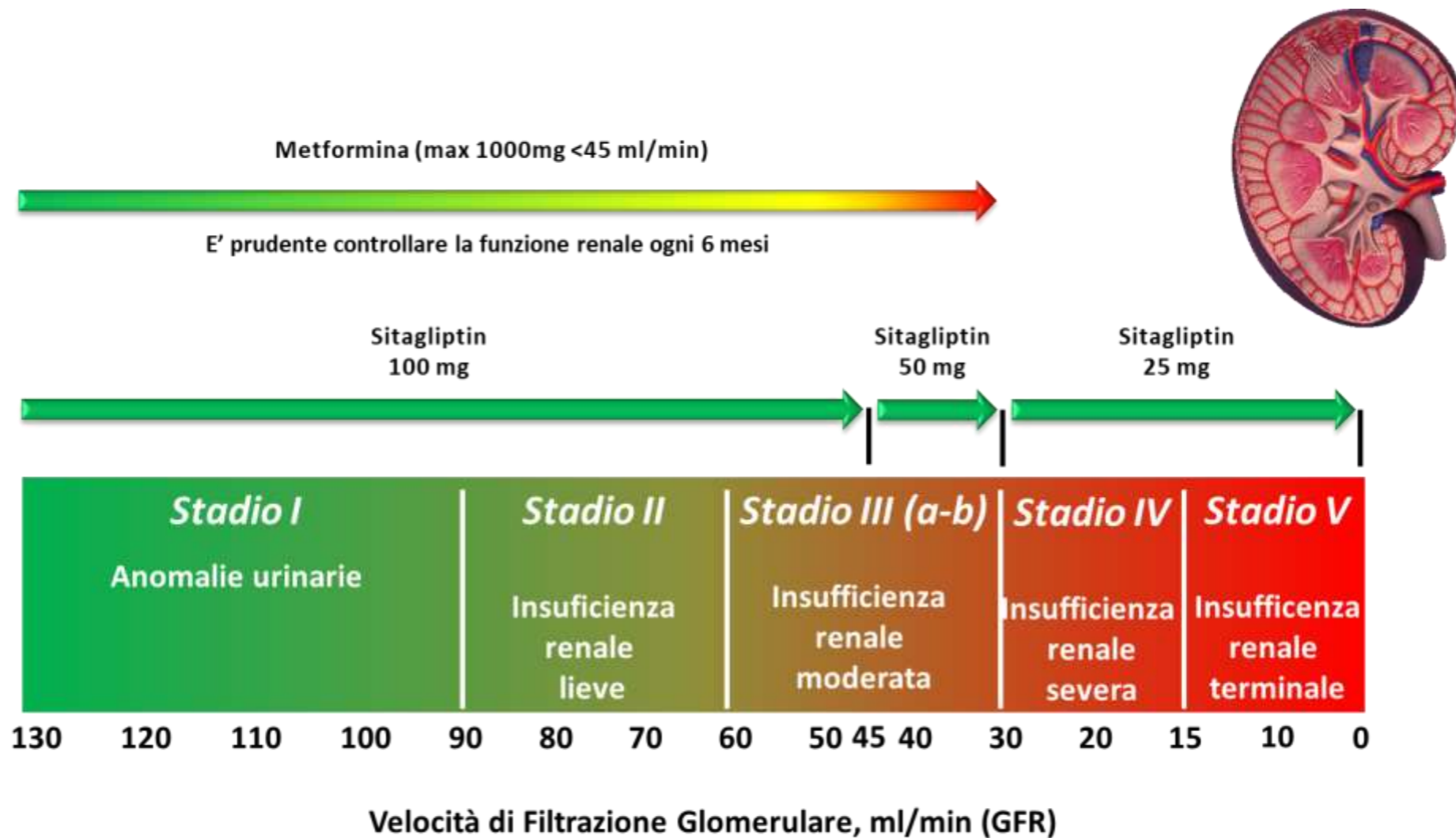
Pazienti con DMT2 trattati con sitagliptin o SU in associazione a metformina



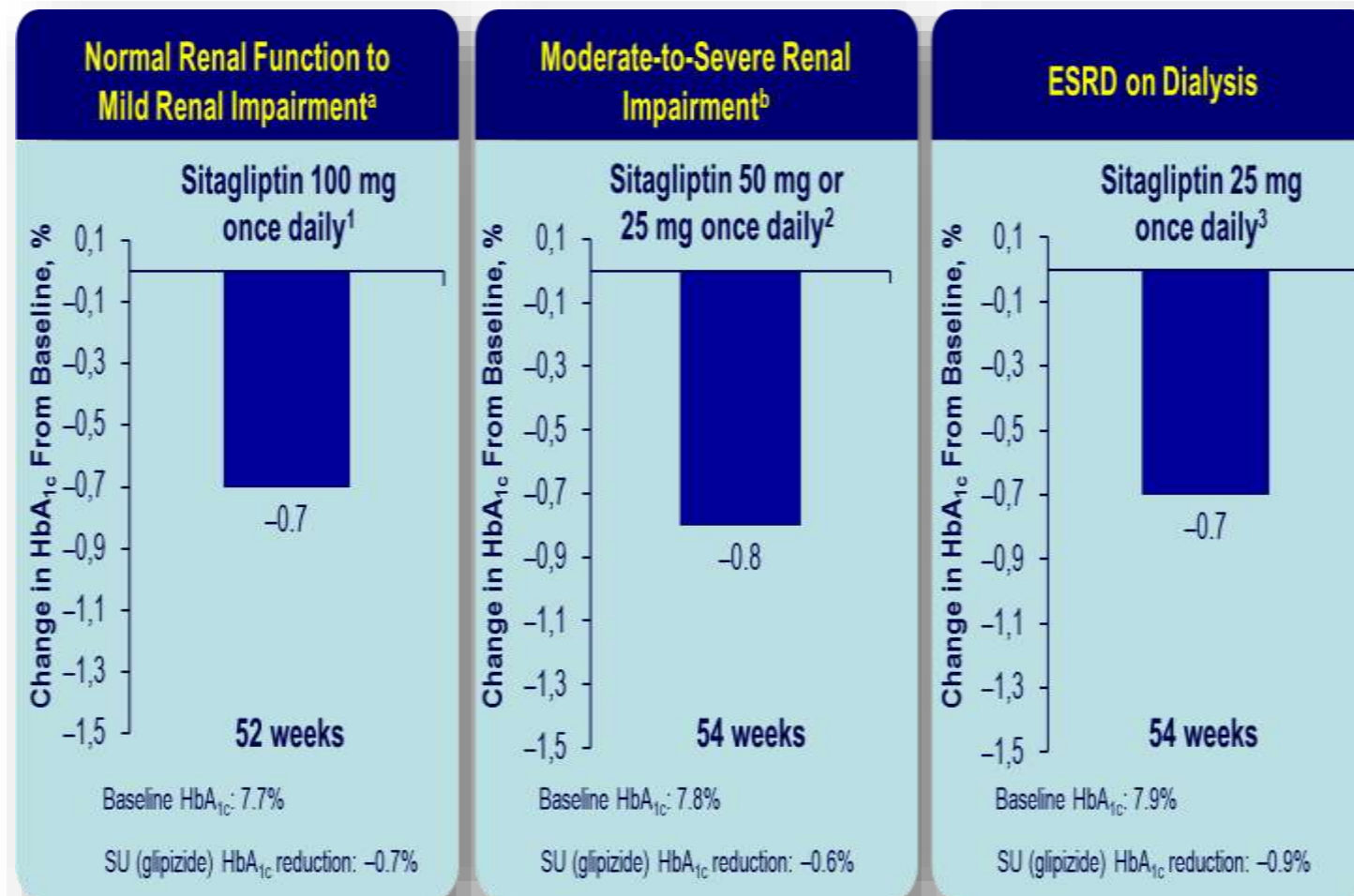
(7 anni/7.728 pazienti)



## Sitagliptin e funzionalità renale

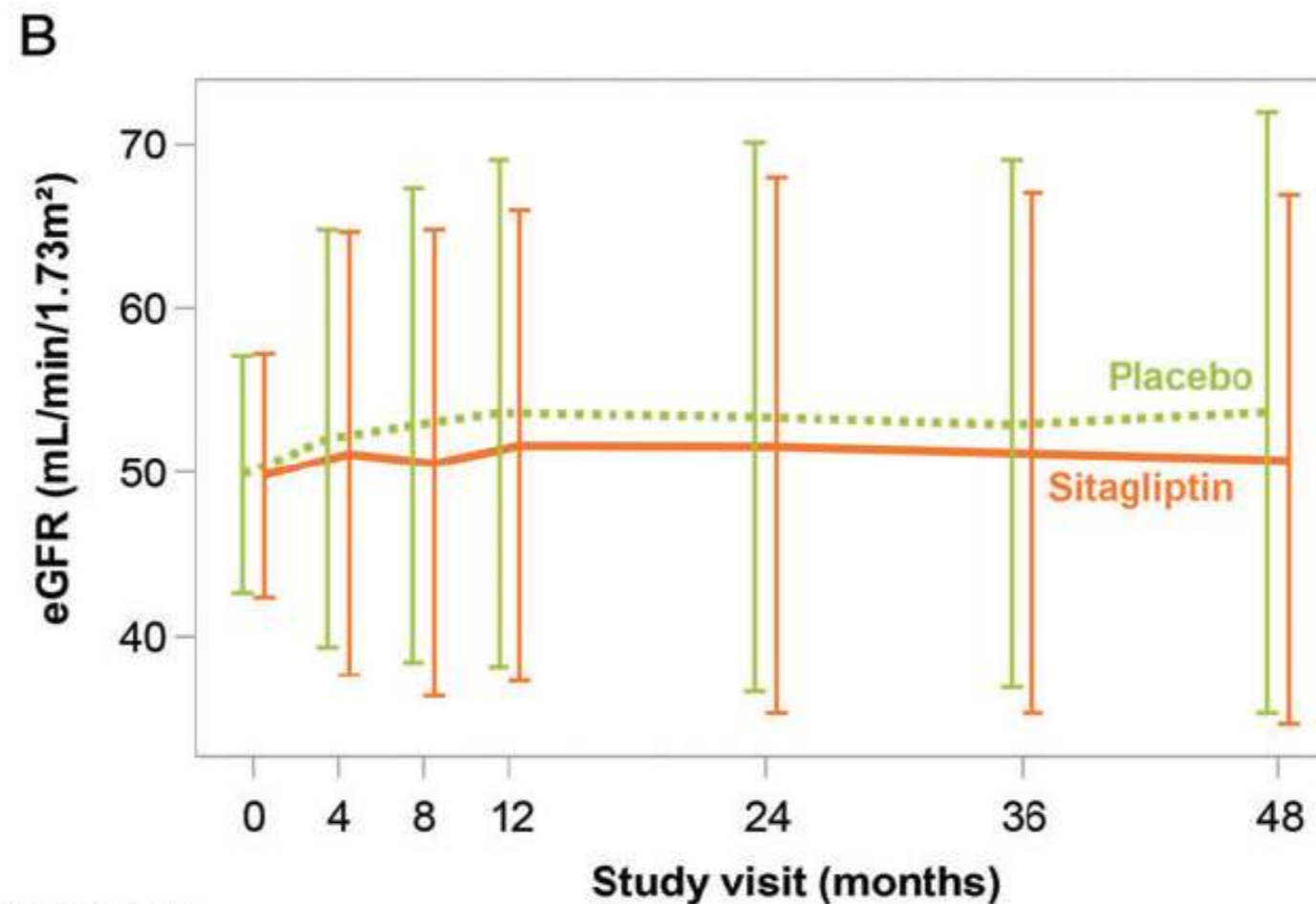


## Sitagliptin e funzionalità renale: efficacia simile indipendentemente dal eGFR



1. Nauck MA et al. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:194–205. 2. Arjona Ferreira JC et al. *Diabetes Care.* 2013;36:1067–1073. 3. Arjona Ferreira JC et al. *Am J Kidney Dis.* 2013;61:579–587

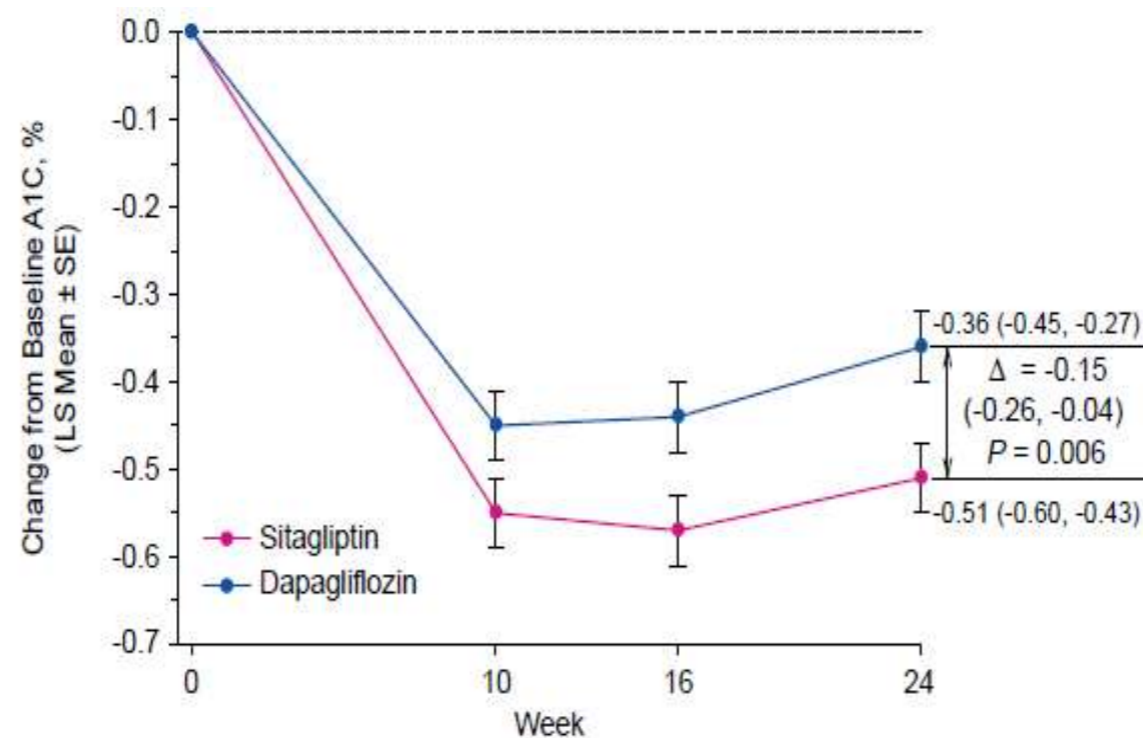
**TECOS: eGFR levels over 4 years within the CKD cohort, those allocated to sitagliptin (N = 1667) and to placebo (N = 1657)**



Number of patients:	0	4	8	12	24	36	48
Placebo	1,526	993	882	1,178	1,229	659	269
Sitagliptin	1,533	1,001	896	1,174	1,260	692	298

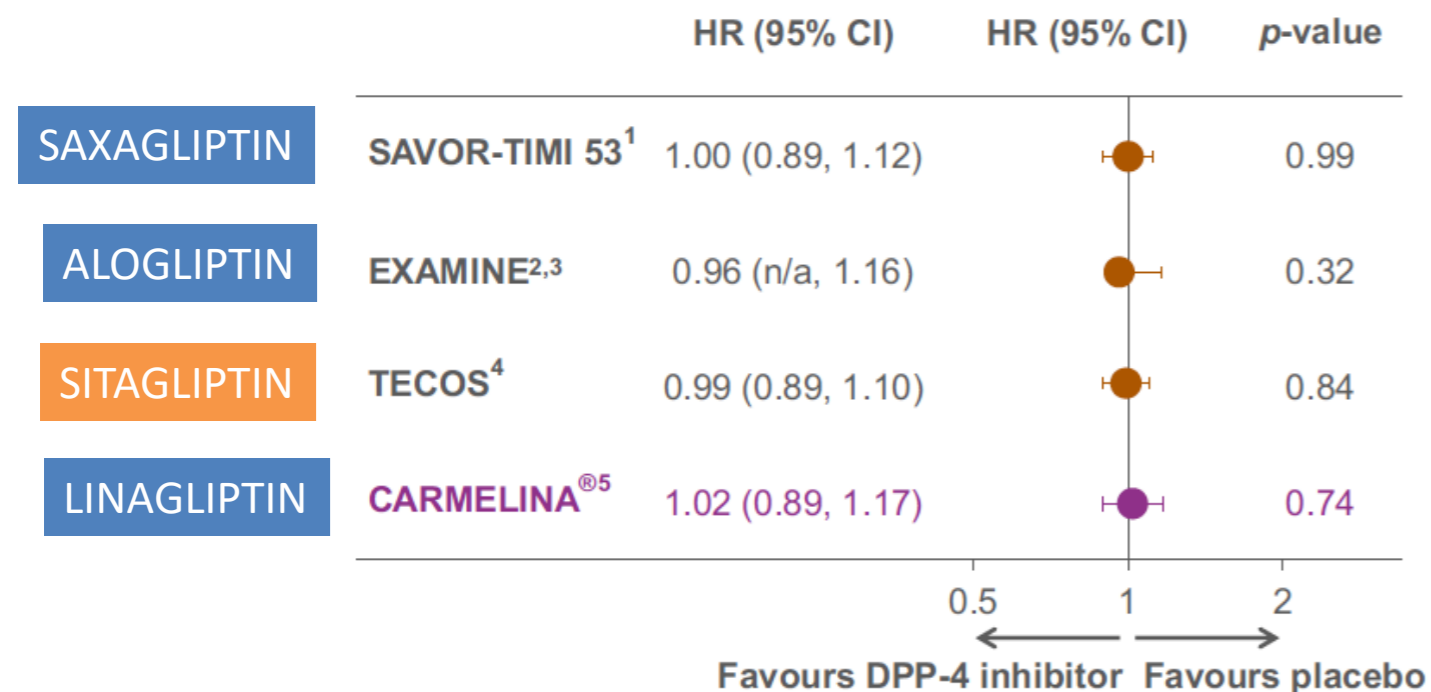
## Lo studio CompoSIT R: sitagliptin vs dapagliflozin in pazienti con insufficienza renale lieve (eGFR $\geq 60$ and $< 90$ mL/min/1.73m<sup>2</sup>)

*Modificazione rispetto al basale della A1C*

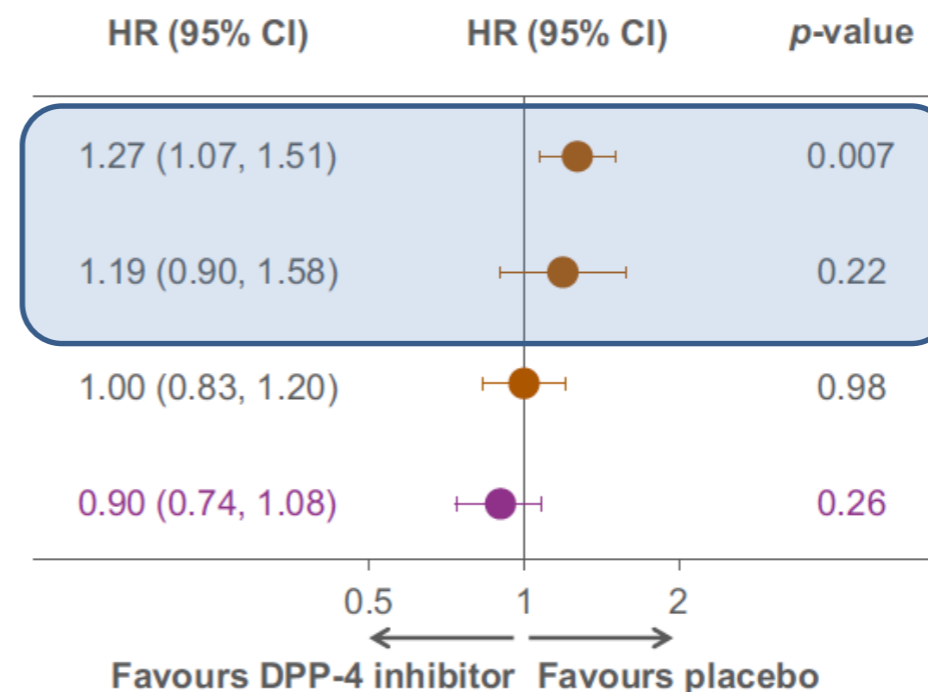


# Cardiovascular Outcomes Trials with DPP4i

## 3P-MACE



## Hospitalisation for heart failure



1. Scirica BM *et al.* *N Engl J Med* 2013;369:1317; 2. White WB *et al.* *N Engl J Med* 2013;369:1327; 3. Zannad F *et al.* *Lancet* 2015;385:2067; 4. Green JB *et al.* *N Engl J Med* 2015;373:232; 5. Rosenstock J *et al.* *JAMA* 2019;321:69

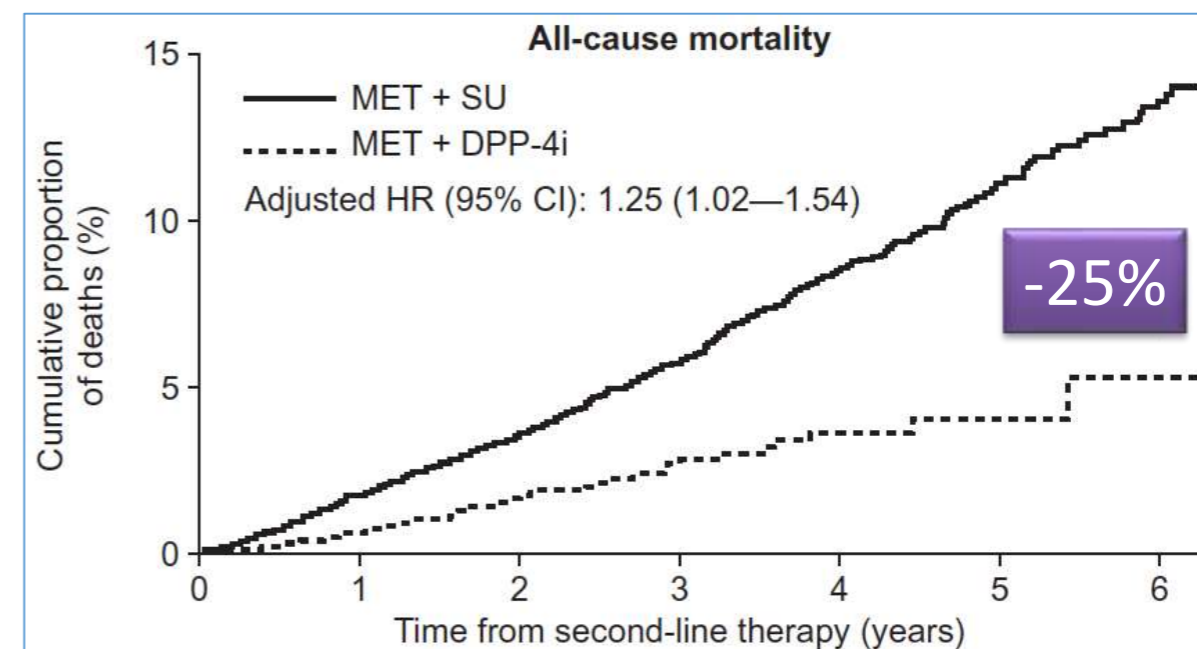
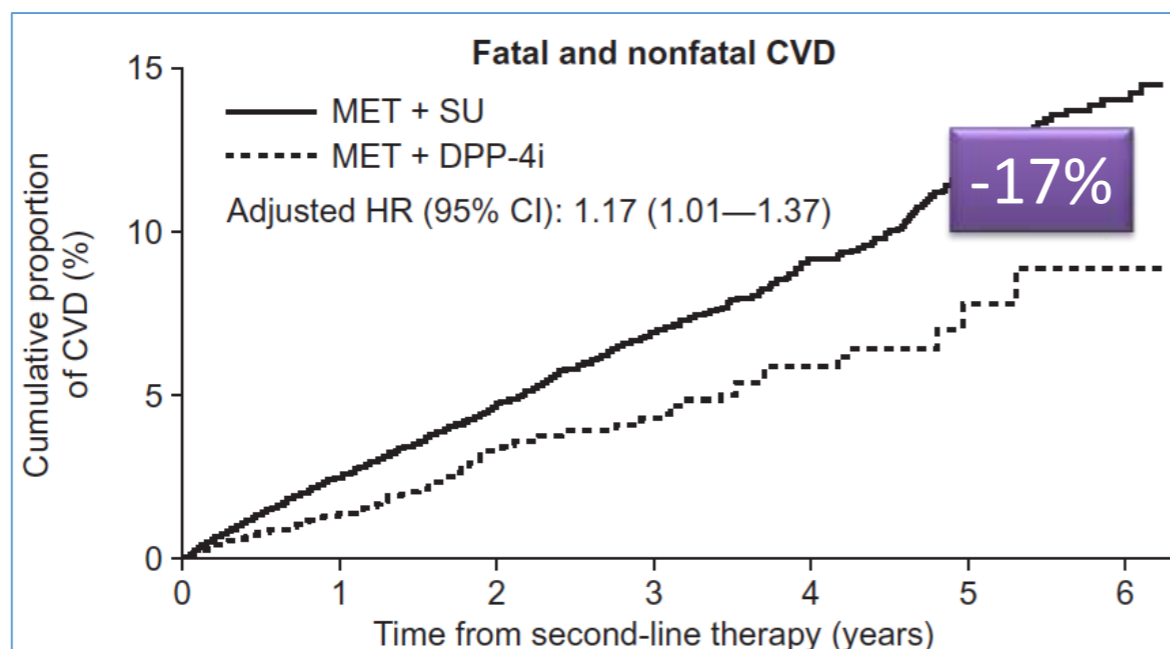
# E nel mondo reale? DDP 4i e rischio CVD



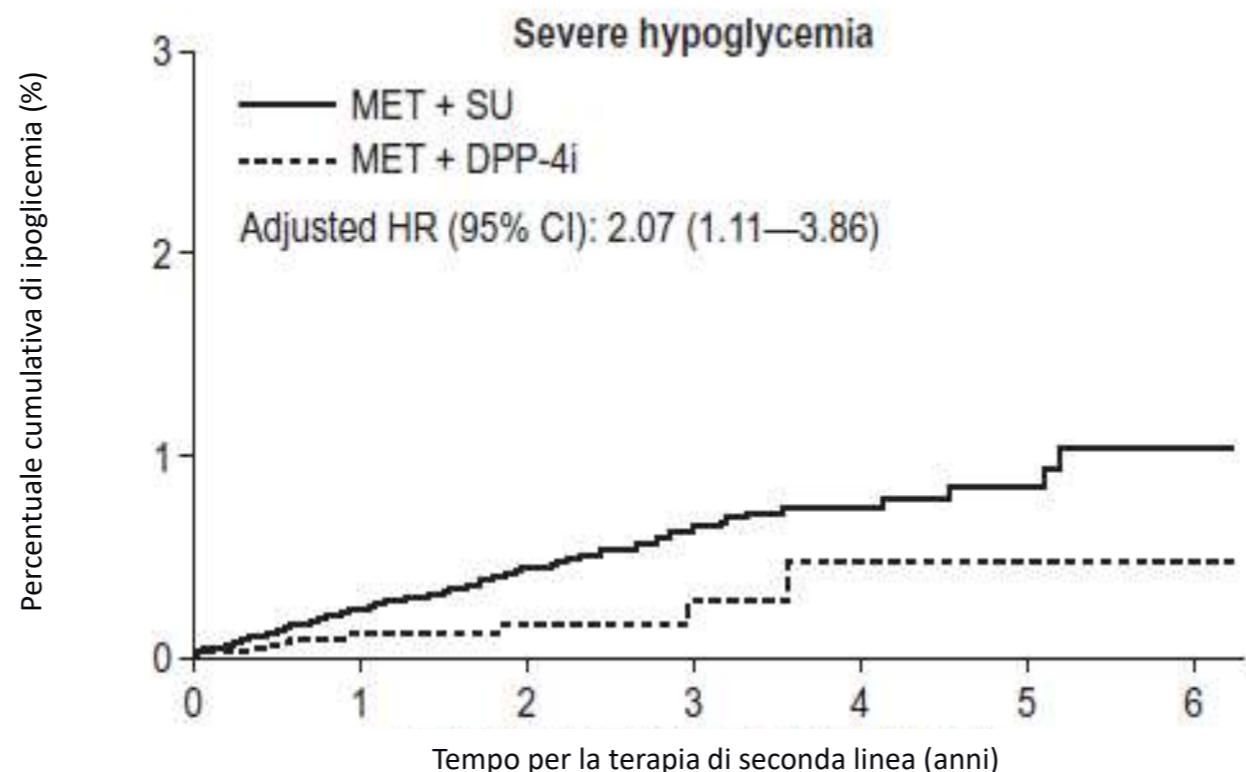
## Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality

All patients with T2D in Sweden who initiated second-line treatment with metformin + sulphonylurea or metformin + DPP-4i during 2006–2013 were identified.

(n = 40,736 and 12,024, respectively)



## Sulfoniluree vs DPP-4i: ipoglicemie severe

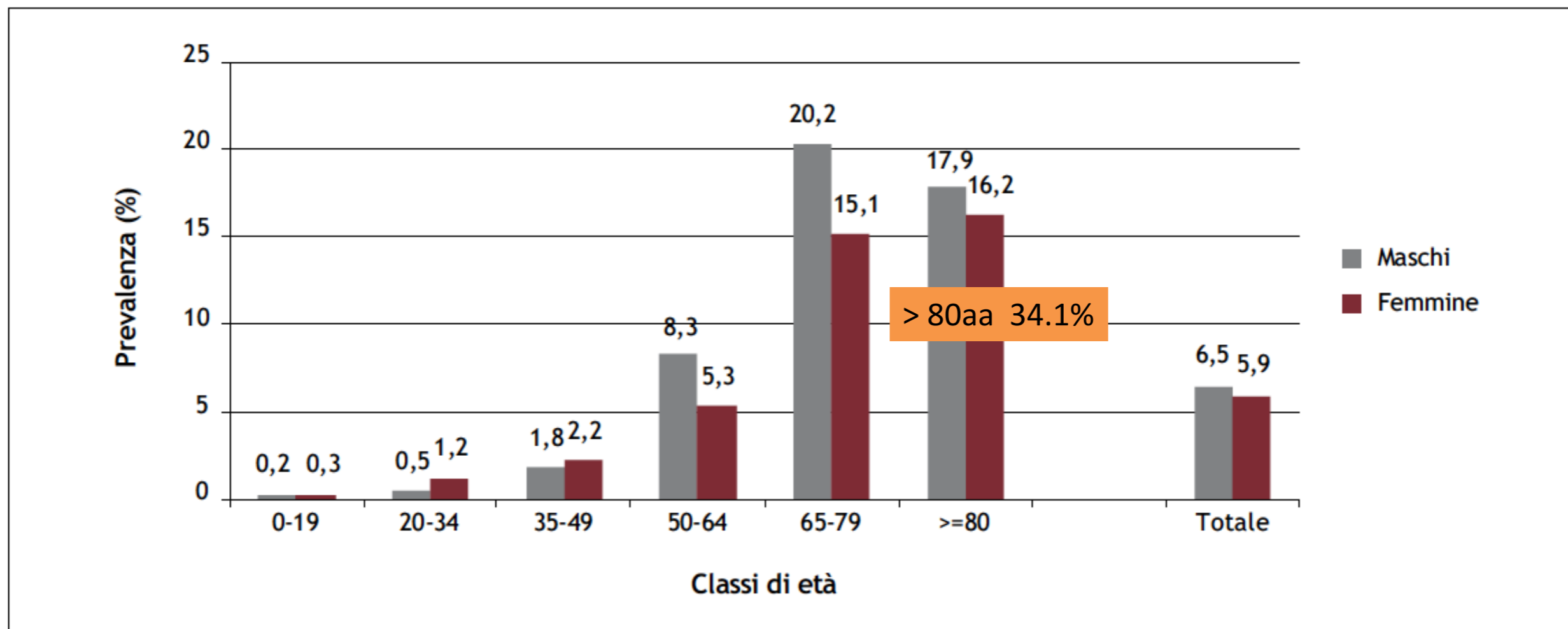


*n* at risk

MET + SU, 40,736	19,573	9625	4933	2399	1169	445
MET + DPP-4i, 12,024	4764	1924	817	345	132	27



Prevalenza del diabete in funzione del sesso e dell'età<sup>2</sup>




**Grafico 3a**

Prevalenza del diabete in funzione del sesso e dell'età

<sup>2</sup> La prevalenza complessiva di diabete è del 6,2%

## IL PAZIENTE ANZIANO

# QUALE FARMACO SCEGLIERE SE LA METFORMINA NON BASTA?

- Evitare le ipoglicemie è una priorità
  - Evitare l'aumento di peso è una priorità
  - Facilitare l'aderenza del paziente alla terapia
  - Migliorare la qualità di vita
  - Ridurre la necessità di misurare la glicemia
- 

## Perchè assumere un DPP4-inibitore?

- ❑ Buona efficacia sul controllo glicemico, senza iniezioni
- ❑ Assenza di ipoglicemie
- ❑ Minore necessità di autocontrollo glicemico
- ❑ Probabile protezione beta-cellule
- ❑ Non aumenta il peso
- ❑ Scarsi o assenti effetti collaterali
- ❑ Nessun problema con la patente di guida
- ❑ Non aumenta il rischio CVD
- ❑ Possono essere dati a pazienti anziani fragili, con insufficienza renale, cardiopatia ischemica
- ❑ Riduce la microalbuminuria

# Considerazioni pratiche sui DDP4i

- ❑ I DDP4i sono sicuri, con pochi effetti collaterali, particolarmente adatti per i pazienti anziani, fragili e con IRC (anche avanzata).
- ❑ Questi farmaci si caratterizzano per il basso rischio di ipoglicemia.



# Sitagliptin: le possibilità d'uso

Pazienti già in trattamento con altri farmaci antidiabetici orali  
(metformina, pioglitazone, sulfoniluree, **ertuglifozin**)

Pazienti già in trattamento con insulina basale

Pazienti con IRC da lieve alla dialisi

Pazienti con compromissione epatica lieve e moderata

Pazienti con scompenso cardiaco

Paziente anziano, fragile





*Grazie per la vostra attenzione!!*







## Coronavirus, decessi in provincia di Bergamo

### Distribuzione per età

Dati Regione Lombardia

Filtra per data

25/05/2020

#### Sesso



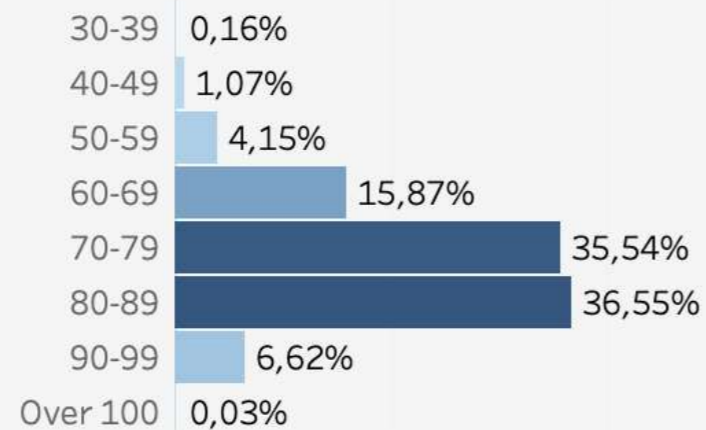
**Totale decessi  
in provincia di  
Bergamo**

**3.082**

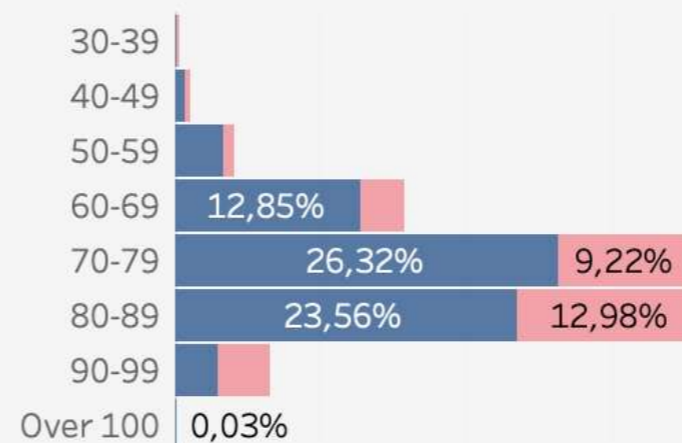
**Età media**

**79,2**

#### Fasce d'età



#### Fasce d'età e sesso



A giugno 2020

- 6000 morti
- Molti senza diagnosi



## TRATTAMENTO DEL DIABETE E DELL'IPERGLICEMIA NEI PAZIENTI COVID-19 (20 marzo 2020)

- 1. SE PAZIENTI GIA' DIABETICI IN TERAPIA CON METFORMINA, SOSPENDERE IL FARMACO. LA METFORMINA IN CONDIZIONI DI IPOSSIEMIA AUMENTA ENORMEMENTE IL RISCHIO DI ACIDOSI LATTICA.**
- 2. SI CONSIGLIA DI SOSTITUIRE METFORMINA CON SITAGLIPTIN, UN DPP4 INIBITORE CHE HA UNA EFFICACE IPOGLICEMIZZANTE SIMILE E NON DA' IPOGLICEMIA. PUO' ESSERE PRESCRITTO IN PHARMASAFE (usare **aggiungi farmaco** per selezionarlo). LA DOSE GIORNALIERA E' **100 MG, 1CP AL MATTINO**. Non ha effetti collaterali significativi e non interferisce con altri farmaci. In caso di insufficienza renale (creatinina > 1.5 o eGFR < 45 ml/min) la dose va ridotta a 50 mg/die. *(Il nuovo suggerimento è dovuto al fatto che il polmone è ricco di DPP4, una dipeptidil-peptidasi 4, che potrebbe svolgere un ruolo anche nell'infezione da COVID. L'inibizione di questa peptidasi con SITAGLIPTIN potrebbe non solo aiutare il controllo della glicemia, ma anche svolgere un ruolo nel ridurre l'infiammazione polmonare).* Se il paziente viene dimesso a disposizione per fare il piano terapeutico richiesto da AIFA per la prosecuzione del trattamento a domicilio.**
- 3. ALTRI FARMACI ORALI POSSONO ESSERE MANTENUTI.**



## TRATTAMENTO DEL DIABETE E DELL'IPERGLICEMIA NEI PAZIENTI COVID-19 (20 marzo 2020)

4. IN CASO DI GLICEMIE A DIGIUNO > 180 MG/DL, INIZIARE CON LA SEGUENTE STRATEGIA DI BASALIZZAZIONE:
  1. 10 U DI GLARGINE DOPO CENA
  2. BASTA MISURARE LA GLICEMIA AL MATTINO E PRIMA DI CENA
  3. SE LA GLICEMIA AL MATTINO SUPERA I 150 MG/DL, AUMENTARE DI 2 U LA DOSE LA SERA SUCCESSIVA E COSI' VIA. LA DOSE DI LENTA VA AUMENTATA OGNI GIORNO DI 2 UNITA' SE LA GLICEMIA AL MATTINO SUPERA I 150
  4. SE DURANTE LA GIORNATA SI RICONTRANO VALORI DI GLICEMIA > 200-250 MG/DL, SOMMINISTRARE 5 U DI LISPRO

PER QUALSIASI DUBBIO, PROBLEMA o CASI COMPLESSI E' SEMPRE DISPONIBILE IL REPERIBILE

## TRATTAMENTO DEL DIABETE E DELL'IPERGLICEMIA NEI PAZIENTI COVID-19 (20 marzo 2020)

### NOTE AGGIUNTIVE SULLA TERAPIA INSULINICA NEI PAZIENTI TRATTATI CON METILPREDNISOLONE

La terapia cortisonica ad alti dosaggi di steroide comporta una severa insulino-resistenza con netto peggioramento dei valori glicemici in quasi tutti i pazienti diabetici.

**Algoritmo di somministrazione di insulina glargine per pazienti in trattamento steroideo** con dosi “a scalare”. Il dosaggio di insulina tiene conto sia del peso corporeo del paziente sia del dosaggio dello steroide e delle sue modificazioni (modificata da Clore JN and Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2009;15:469-74)

Dosaggio Metilprednisolone (mg/die)	Dosaggio Insulina Glargine (U/kg/die)
> 50	0,4
30-40	0,3
< 30	0,2

*La somministrazione di glargine va eseguita alla sera ore 22 o alla mattina ore 8 in un'unica somministrazione.*



# Sitagliptin Treatment at the Time of Hospitalization Was Associated With Reduced Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and COVID-19: A Multicenter, Case-Control, Retrospective, Observational Study

<https://doi.org/10.2337/dc20-1521>

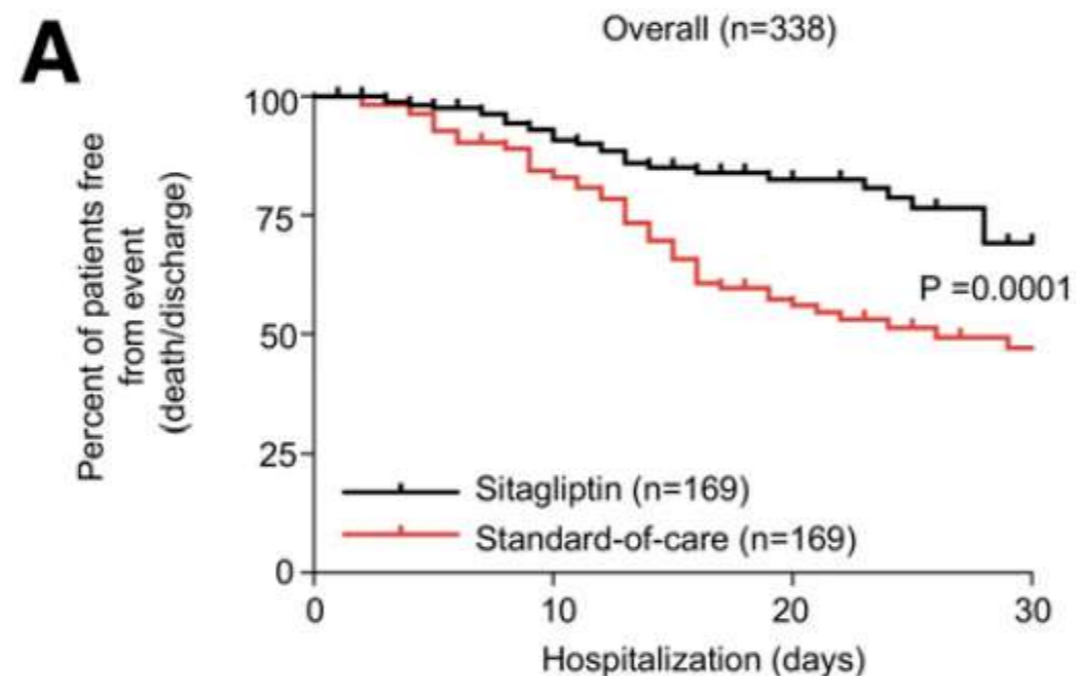
Sebastiano Bruno Solerte,<sup>1,2</sup>  
Francesca D'Addio,<sup>3</sup> Roberto Trevisan,<sup>4</sup>  
Elisabetta Lovati,<sup>5</sup> Antonio Rossi,<sup>6</sup>  
Ida Pastore,<sup>6</sup> Marco Dell'Acqua,<sup>3,6</sup>  
Elio Ippolito,<sup>3</sup> Cristiana Scaranna,<sup>4</sup>  
Rosalia Bellante,<sup>4</sup> Silvia Galliani,<sup>4</sup>  
Alessandro Roberto Dodesini,<sup>4</sup>  
Giuseppe Lepore,<sup>4</sup> Francesca Geni,<sup>1,2</sup>  
Roberta Maria Fiorina,<sup>3</sup> Emanuele Catena,<sup>7</sup>  
Angelo Corsico,<sup>8</sup> Riccardo Colombo,<sup>7</sup>  
Marco Mirani,<sup>9</sup> Carlo De Riva,<sup>10</sup>  
Salvatore Endrio Oleandri,<sup>11</sup> Reza Abdi,<sup>12</sup>  
Joseph V. Bonventre,<sup>12</sup>  
Stefano Rusconi,<sup>13,14</sup> Franco Folli,<sup>15</sup>  
Antonio Di Sabatino,<sup>5</sup>  
Gianvincenzo Zuccotti,<sup>16,17</sup>  
Massimo Galli,<sup>13,14</sup> and Paolo Fiorina<sup>3,6,18</sup>

## Mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19 treated with sitagliptin or receiving standard of care

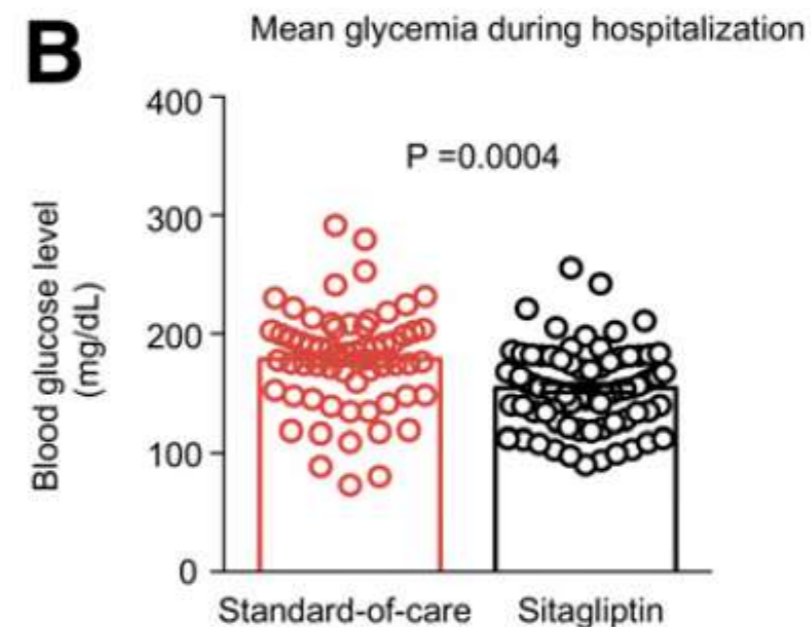
### MORTALITY

Standard of care  
63 (37%)

SITAGLIPTIN  
31 (18%)



No at risk	0	10	20	30
Standard-of-care	169	120	45	22
Sitagliptin	169	127	51	26





**Table 2—Clinical outcomes in patients evaluated at follow-up (30 days)**

Characteristic	Standard of care	Sitagliptin	<i>P</i> value
Mortality, <i>n</i> (%)	63 (37)	31 (18)	0.0001
Clinical score reduction, <i>n</i> (%)			
≥2 points	50 (34)	72 (52)	0.0005
<2 points	67 (46)	36 (26)	0.0005
Overall improvement of clinical score, <i>n</i> (%)	55 (38)	83 (60)	0.0001
Hospital discharge at day 30, <i>n</i>	89	120	0.0008
EIR (IU/day)	31 ± 2.8	30 ± 3.8	0.83
Glycemia (mg/dL)	170 ± 9	139 ± 4	0.002***
Serum creatinine (mg/dL)	1.3 ± 0.1	1.0 ± 0.07	0.008*
Lymphocyte count (× 10 <sup>-9</sup> /L)	1.1 ± 0.07	1.6 ± 0.2	0.03 <sup>^</sup>
CRP (mg/L)	7.1 ± 0.9	3.7 ± 0.5	0.001*** <sup>^^^</sup>
D-dimer (μg/mL)	3,507 ± 1,082	2,693 ± 561	0.50*

**Table 3—Multivariable analysis of factors associated with mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19 treated with sitagliptin or with standard-of-care therapy**

	OR (95% CI)	P value
→ Treatment with sitagliptin	0.23 (0.12–0.46)	0.0001
Sex (male)	1.05 (0.51–2.16)	0.88
→ Age (years)	1.07 (1.04–1.11)	0.0001
Cancer	1.74 (0.78–3.88)	0.17
→ Cardiovascular disease	2.5 (1.30–4.81)	0.006
Chronic kidney disease	1.12 (0.54–2.35)	0.74
Use of hydroxychloroquine	1.47 (0.55–3.87)	0.43
Use of antiviral agents	0.91 (0.44–1.85)	0.79

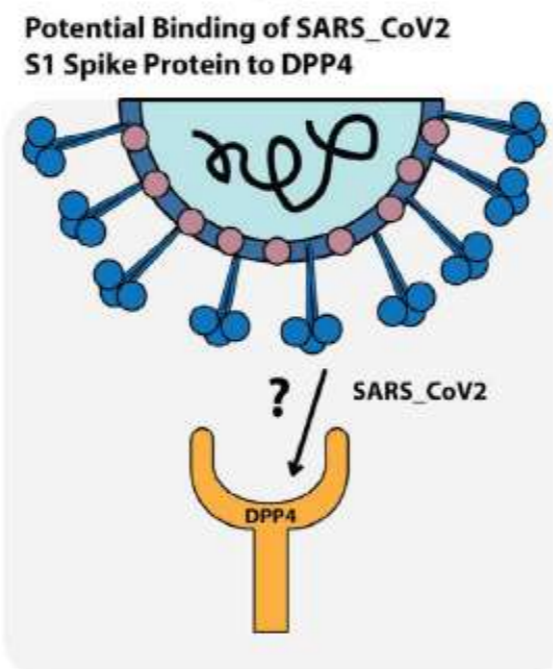
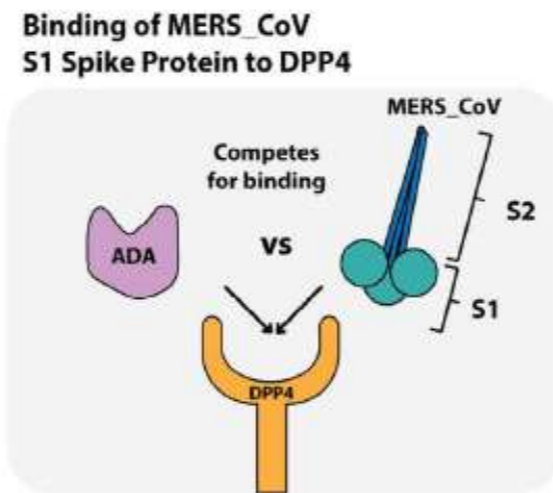
Received: 23 April 2020 | Accepted: 8 May 2020  
 DOI: 10.1111/1753-0407.13052

REVIEW ARTICLE | Journal of Diabetes | WILEY

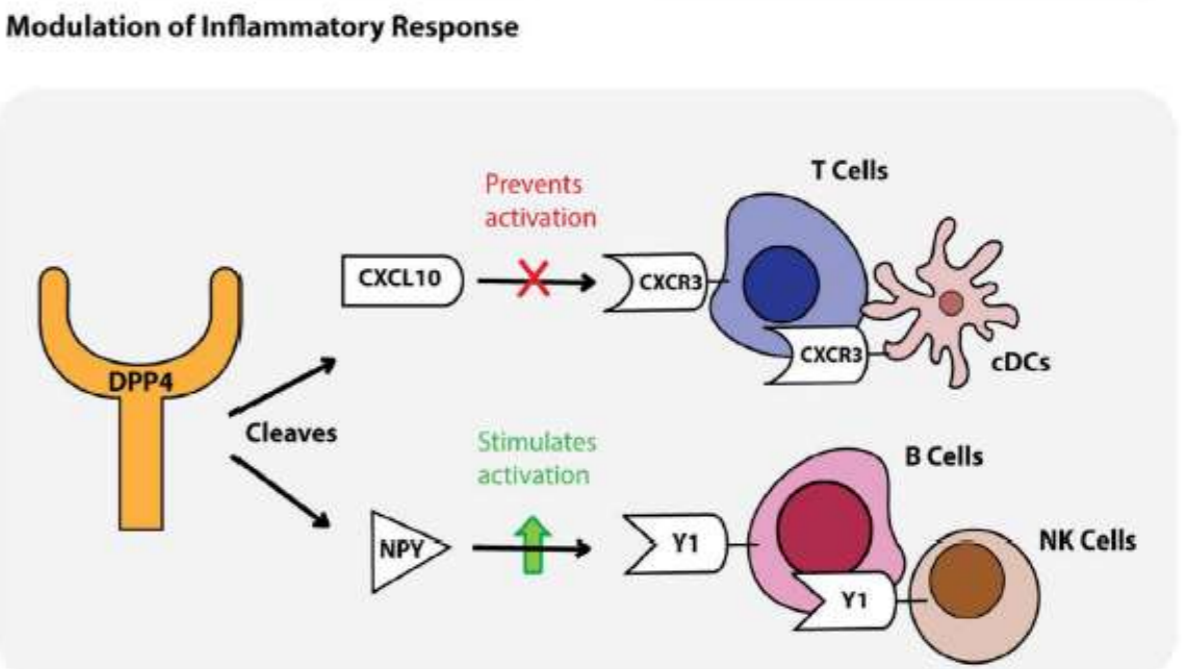
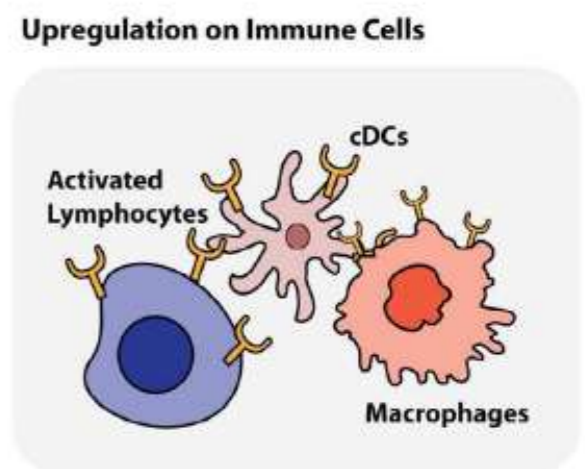
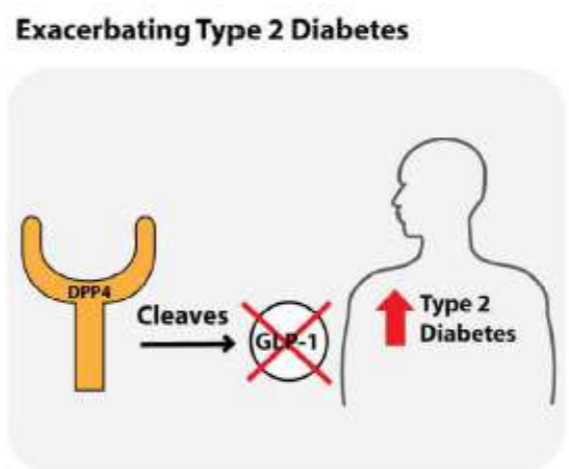
# COVID-19 and comorbidities: A role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity?

Margaret F. Bassendine<sup>1</sup> | Simon H. Bridge<sup>1,2</sup> | Geoffrey W. McCaughan<sup>3</sup> | Mark D. Gorrell<sup>3</sup>

## Direct Roles



## Indirect Roles





***Grazie per l'attenzione***



***Grazie per l'attenzione***

