

Appropriatezza prescrittiva degli inibitori dell'enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4i)



F. Tuccinardi¹, R. Assaloni², F. Strollo³, G. Corigliano⁴, A. Giancaterini⁵,
G. Magro⁶, M.C. Ponziani⁷
francot@tiscali.it

¹UOC Diabetologia Endocrinologia P.O. Gaeta Azienda USL Latina; ²SOS di Diabetologia ASS2 Isontina; ³UOC Diabetologia e Dietologia ASL RME; ⁴Servizio Diabetologia AID Napoli; ⁵UOS Cure Croniche e Diabetologia Territoriale A.O. Istituti Clinici di Perfezionamento Milano; ⁶UOS Malattie Metaboliche e Diabetologia ASO Santa Croce e Carle Cuneo; ⁷UOC Malattie Metaboliche e Diabetologia AOU Maggiore della Carità Novara

Parole chiave: Inibitori della DPP-4, Diabete tipo 2, Appropriately, Eventi cardiovascolari
Key words: DPP 4 inhibitors, Type 2 Diabetes Mellitus, Appropriateness, Cardiovascular events

Il Giornale di AMD, 2014;17:248-256

Riassunto

Gli inibitori dell'enzima DPP-4 (DPP-4i) rappresentano una nuova classe di farmaci per la terapia del diabete tipo 2 ed agiscono inibendo la degradazione degli ormoni gastrointestinali "incretine". Tali farmaci oltre ad avere un'azione ipoglicemizzante simile come potenza agli altri farmaci ipoglicemizzanti orali (IGO), hanno dimostrato vantaggi aggiuntivi come buona tollerabilità, basso rischio di ipoglicemia ed effetto neutro sul peso corporeo. Per questi motivi possono rappresentare il farmaco "appropriato" da aggiungere alla metformina. Il presente lavoro esamina gli effetti glicemici, il rischio di ipoglicemia e gli effetti sul peso e l'appropriatezza del loro uso nel soggetto con insufficienza renale o epatica e in quello con malattia cardiovascolare o scompenso cardiaco. Viene inoltre esaminato il rischio di pancreatite e cancro del pancreas con l'uso dei DPP-4i.

Summary

DPP-4 inhibitors (DPP-4i) represent a new drug class for the treatment of type 2 diabetes, preventing the degradation of a group of gut hormones called "incretins". Beyond having a glucose lowering power similar to other oral antidiabetic drugs (OAD), incretins exhibit additional advantages such as high tolerability, low risk of hypoglycaemia and a neutral effect on body weight. Thus, they can represent the "appropriate" drugs as an add-on to metformin. This work examines the effect of these drugs on hypoglycaemic risk, glycaemic control and body weight. Moreover, this work deals with the appropriateness of the use of these compounds in subjects with coronary heart disease, heart, renal and liver failure. In addition, the use of DPP-4i and the concomitant risk of pancreatitis and pancreatic cancer is analysed.

Introduzione

Gli inibitori dell'enzima DPP-4 (DPP4-i o gliptine) costituiscono una classe di farmaci per la terapia orale del diabete tipo 2 che agiscono inibendo in modo se-

lettivo l'enzima responsabile della rapida degradazione di GLP-1 e GIP, con conseguente aumento dei livelli di GLP-1 e di GIP endogeni⁽¹⁾. Questa azione, ottenuta tramite la loro interazione competitiva e reversibile con l'enzima DPP-4, si traduce in incremento della secrezione insulinica e riduzione della secrezione di glucagone in maniera glucosio-dipendente con conseguente riduzione della glicemia a digiuno e post-prandiale.

L'inibizione del DPP-4 di circa l'80% per 24 ore aumenta di circa 3 volte la concentrazione plasmatica del GLP1⁽²⁾. Gli inibitori del DPP-4 disponibili in commercio sono sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin.

Gli Standard di cura AMD-SID sottolineano l'importanza di una scelta terapeutica appropriata, ovvero basata sulla valutazione dei possibili rischi e dei benefici certi, qualora sia necessaria l'aggiunta di un secondo farmaco a metformina. Le gliptine hanno dimostrato un efficace effetto ipoglicemizzante, una buona tollerabilità, un basso rischio di ipoglicemia, un'azione neutra sul peso corporeo e quindi possono rappresentare farmaci di prima scelta da affiancare alla metformina.

Nell'algoritmo AMD le gliptine vengono consigliate come terapia di seconda linea in associazione a metformina.

Scopo di questo lavoro è quello di offrire un aggiornamento sulla efficacia e sulla sicurezza dei DPP-4i per orientare sulla appropriatezza prescrittiva di tali farmaci.

Caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche

I DPP-4i differiscono per caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche e presentano importanti differenze in termini di emivita, esposizione sistemica, biodisponibilità, legame proteico, metabolismo, presenza di metaboliti attivi e vie di escrezione (particolarmente importanti nei soggetti con funzione epatica o renale compromesse).

Sitagliptin, linagliptin e alogliptin inibiscono il DPP-4 in maniera non covalente mentre l'inibizione di vildagliptin e saxagliptin avviene con un processo bifasico che coinvolge la lenta formazione di un complesso enzimatico di tipo covalente e reversibile seguito da una lenta dissociazione di tale complesso^(3, 4). Questo meccanismo presuppone che l'attività enzimatica possa essere inibita anche dopo che il farmaco libero è stato eliminato dalla circolazione, fornendo una possibile spiegazione della prolungata inibizione del DPP-4 da parte di queste due molecole nonostante la breve emivita⁽⁵⁾. Tutte le gliptine hanno una più alta selettività nei confronti del DPP-4 rispetto agli altri enzimi della stessa famiglia (DPP-8 e DPP-9). Questo è importante poiché gli enzimi DPP-8 e DPP-9 sono implicati nelle risposte immunitarie e la loro eventuale inibizione potrebbe essere causa di alterazioni immunologiche⁽⁶⁾. La biodisponibilità delle gliptine, ovvero la quantità e la velocità con cui il farmaco raggiunge e viene reso disponibile nella circolazione sistemica, non è influenzata dall'assunzione di cibo e varia dal 70% al 87% per le diverse molecole. Linagliptin ha una biodisponibilità del 30%⁽⁷⁾. Anche l'emivita, ovvero il tempo richiesto per ridurre del 50% la quantità di farmaco nel sangue, varia per le diverse gliptine. Sitagliptin ha un'emivita di 8-14 ore e alogliptin di 12-21 ore. Saxagliptin e vildagliptin hanno l'emivita più breve: rispettivamente di 2,2-3,8 ore e 2-3 ore. Saxagliptin forma un metabolita attivo, la 5-idrossi saxagliptin (BMS 510849) anch'esso inibitore selettivo del DPP-4 con una potenza del 50% rispetto al saxagliptin. Linagliptin presenta l'emivita più lunga⁽⁸⁾. L'emivita influenza la frequenza di somministrazione del farmaco per cui sitagliptin, alogliptin, linagliptin e saxagliptin sono assunte una volta al giorno, mentre vildagliptin richiede due somministrazioni al giorno.

I DPP-4i presentano alcune differenze nel loro metabolismo (Tabella 1).

Gli effetti glicemici

I DPP-4i determinano una riduzione dei livelli di HbA1c pari a circa 0,9% in monoterapia⁽⁹⁾, 0,7-0,8% quando aggiunte a metformina e 0,7-0,9% quando aggiunte ad altro ipoglicemizzante orale⁽¹⁰⁾. I dati del registro AIFA hanno evidenziato una riduzione media della emoglobina glicata >0,8%⁽¹¹⁾. In una recente metanalisi di studi clinici della durata di almeno 12 settimane i DPP-4i riducono la glicata di -0,76 rispetto al placebo (IC95% da -0,83 a -0,68)⁽¹²⁾. Rispetto a metformina in monoterapia i DPP-4i mostrano un effetto leggermente inferiore

nel ridurre la HbA1c. In confronto con sulfaniluree (SU) i DPP-4 sono meno efficaci nel ridurre l'emoglobina glicata (0,11 vs 0,13). Non c'è differenza nella riduzione dell'emoglobina glicata rispetto a pioglitazone⁽¹³⁾. Non ci sono differenze significative tra i vari DPP-4i per quanto riguarda la riduzione della emoglobina glicata⁽¹⁴⁾. In uno studio di 18 settimane saxagliptin 5 mg ha mostrato non inferiorità rispetto a sitagliptin 100 mg⁽¹⁵⁾ e una review effettuata con modello MBMA ha dimostrato la stessa efficacia per linagliptin 5 mg e sitagliptin 100 mg⁽¹⁶⁾. L'effetto ipoglicemizzante si esercita maggiormente sulla glicemia post-prandiale. Gli inibitori del DPP-4 riducono la glicemia a digiuno in media -18 mg/dl (IC95% -22 a -14) mentre riducono in modo più significativo la glicemia postprandiale (circa due volte in più rispetto alla FPG)⁽¹²⁾. In una recente metanalisi di 78 RCTs su un totale di 20.503 pazienti si è evidenziata una riduzione media della HbA1c di -0,71% con l'uso di sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin ed alogliptin. La maggiore riduzione della HbA1c era in relazione alla HbA1c più elevata al basale e ai valori di glicemia a digiuno più bassi⁽¹⁷⁾.

Ipoglicemia

Il rischio di ipoglicemia durante trattamento con tutti i DPP-4i è particolarmente basso.

Un numero minimo di ipoglicemie si è registrato in ciascun braccio di trattamento negli studi di confronto tra inibitore della DPP-4 e metformina in monoterapia, o pioglitazone o GLP-1 agonista come trattamento di seconda linea, mentre nella maggior parte degli studi di confronto tra inibitori del DPP-4 e SU in combinazione con metformina il rischio di ipoglicemie è risultato significativamente più elevato nel gruppo in trattamento con SU⁽¹⁸⁾.

Sitagliptin: Negli studi clinici con sitagliptin in monoterapia o in associazione a metformina o pioglitazone, i tassi di ipoglicemia riportati sono stati simili ai tassi riscontrati nei pazienti che assumevano placebo. Quando sitagliptin è stato associato con insulina o SU è stata osservata ipoglicemia. Pertanto, per ridurre il rischio di ipoglicemia, può essere presa in considerazione una dose più bassa di SU o di insulina (RCP).

Vildagliptin: È associato con un basso rischio di ipoglicemia in particolare quando utilizzato in monoterapia o in combinazione con metformina o gliptine. I pazienti che ricevono vildagliptin con una sulfonilurea possono essere a rischio di ipoglicemia. Quindi, per ridurre il rischio di ipoglicemia, può essere presa in considerazione una dose più bassa di SU (RCP).

Tabella 1. Gli effetti glicemici.

DPP-4i	Metabolismo	Via di eliminazione
Sitagliptin	Non metabolizzato	Renale (80% immodificato)
Vildagliptin	Idrolisi epatica - metabolita inattivo (indipendente dal P450)	Renale (22% immodificato, 55% come metabolita)
Saxagliptin	Metabolismo epatico - metabolita attivo (via P450 3A4/5)	Renale (12-29% immodificato, 21-52% come metabolita)
Linagliptin	Non metabolizzato	Biliare (>70% immodificato)
Alogliptin	Non metabolizzato	Renale (60-70% immodificato); 2 metaboliti, uno attivo

Saxagliptin: Non sono stati osservati casi di ipoglicemia nei trial che hanno valutato il saxagliptin in monoterapia. Quando utilizzato in associazione con metformina più SU, l'incidenza complessiva di ipoglicemia riportata è stata del 10,1% per saxagliptin 5 mg e 6,3% per il placebo. Nello studio SAVOR TIMI il tasso di ospedalizzazione per ipoglicemia era simile nei due gruppi: 0,6% nel gruppo saxagliptin e 0,5% nel gruppo placebo⁽¹⁹⁾.

Linagliptin: In monoterapia ha mostrato un'incidenza di ipoglicemia paragonabile al placebo. Negli studi clinici con linagliptin in associazione con medicinali che non sono noti causare ipoglicemia (metformina), i tassi di ipoglicemia riportati erano simili a quelli dei pazienti che assumevano placebo. Quando linagliptin è stato aggiunto ad una SU (metformina come terapia di base), l'incidenza di ipoglicemia è aumentata rispetto a quella del placebo. Può essere considerata una riduzione della dose di SU o insulina.

Alogliptin: Nello studio EXAMINE l'incidenza degli episodi di ipoglicemia è risultata simile nel gruppo alogliptin e nel gruppo placebo⁽²⁰⁾.

Gli effetti sul peso

Un effetto sostanzialmente neutro sul peso corporeo da parte dei DPP4-i è stato documentato nell'analisi di 12 studi controllati, che hanno coinvolto 9156 pazienti⁽¹⁸⁾.

Se usata in monoterapia, questa classe di farmaci determina una riduzione del peso corporeo meno pronunciata rispetto a quella che si osserva con metformina (differenza fra trattamenti 1,50kg, IC95% 0,90-2,11).

Se impiegati in associazione con metformina, iDPP4-i hanno, invece, un profilo favorevole sul peso corporeo rispetto alle SU (-1,92 kg, IC95% da -2,34 a -1,49) e al pioglitazone (-2,96kg, IC95% da -4,13 a -1,78), ma non rispetto agli agonisti del recettore del GLP-1 (1,56kg, IC 95% da -0,94 a -2,18)⁽¹⁸⁾.

Uso nell'insufficienza renale

L'uso di molti IGO è controindicato o non raccomandato in caso di insufficienza renale moderata o grave⁽²¹⁾. La valutazione della funzione renale deve basarsi sul GRF misurato o stimato.

La principale via di eliminazione di tutti gli inibitori del DPP-4 (eccetto linagliptin) è renale ed è quindi molto importante, in caso di alterata funzionalità renale, sapere quale dosaggio di questi farmaci debba essere utilizzato. Il linagliptin viene eliminato principalmente per via biliare⁽²²⁾. Poiché è necessario un aggiustamento del dosaggio è raccomandata la valutazione della funzione renale prima di iniziare la terapia e successivamente in modo periodico^(2,23,24).

Sitagliptin: Per i pazienti con compromissione della funzione renale lieve (clearance della creatinina [CrCl] ≥ 50 ml/min), non è richiesto aggiustamento di dosaggio. Per i pazienti con compromissione della funzione renale moderata (CrCl da ≥ 30 a < 50 ml/min), il dosaggio è di 50 mg in monosomministrazione giornaliera.

Per i pazienti con compromissione della funzione renale grave (CrCl < 30 ml/min) o con malattia renale

allo stadio terminale (ESRD) il dosaggio è di 25 mg in monosomministrazione giornaliera.

Vildagliptin: Non è richiesto un aggiustamento della dose in pazienti con lieve compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina ≥ 50 ml/min). Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale moderata o grave o con malattia renale allo stadio terminale (ESRD), la dose raccomandata è 50 mg una volta al giorno⁽²⁵⁾.

Saxagliptin: Non è necessario alcun aggiustamento della dose di saxagliptin in pazienti con lieve insufficienza renale. La dose di saxagliptin deve essere ridotta a 2,5 mg in pazienti con insufficienza renale moderata o grave. Non c'è indicazione all'uso nei pazienti in dialisi⁽²⁶⁾.

Linagliptin: Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di linagliptin nei pazienti con qualsiasi grado di insufficienza renale

Alogliptin: Per i pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da > 50 a ≤ 80 mL/min), non è necessario alcun aggiustamento della dose di alogliptin. Per i pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina da ≥ 30 a ≤ 50 mL/min), deve essere somministrata metà della dose raccomandata di alogliptin (12,5 mg). Per i pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 mL/min) o malattia renale in fase terminale deve essere somministrato un quarto della dose raccomandata di alogliptin (6,25 mg). Alogliptin può essere somministrato indipendentemente dalla tempistica di effettuazione della dialisi. Tuttavia, l'esperienza con pazienti affetti da grave insufficienza renale o in dialisi è limitata e alogliptin deve essere utilizzato con cautela in tali pazienti⁽²⁴⁾.

Tabella 2. Dosaggio raccomandato dei DPP-4i nell'insufficienza renale.

GER mL/min	60-30	< 30	Dialisi
Sitagliptin	50 mg	25 mg	25 mg
Vildagliptin	50 mg	50 mg	50 mg
Saxagliptin	2.5 mg	2.5 mg	NO
Linagliptin	5 mg	5 mg	5 mg
Alogliptin	12,5	6,25	6,25 Cautela

Uso nell'insufficienza epatica

La presenza di insufficienza epatica può interferire con la biodisponibilità dei farmaci utilizzati per la cura del diabete, con conseguente aumento delle concentrazioni circolanti e possibile tossicità. Farmaci ampiamente metabolizzati possono essere controindicati in pazienti con insufficienza epatica. Pochi sono i lavori disponibili in letteratura per l'uso degli inibitori del DPP-4 soprattutto nell'insufficienza epatica grave.

Sitagliptin: Non è necessario aggiustamento del dosaggio per sitagliptin in pazienti con compromissione della funzione epatica lieve o moderata. Poiché sitagliptin viene eliminato prevalentemente per via renale, non è previsto che la compromissione della funzione epatica grave influenzi la farmacocinetica del farmaco.

Peraltro sitagliptin non è stato studiato in pazienti con compromissione della funzione epatica grave⁽²⁷⁾.

Vildagliptin: Non deve essere usato in pazienti con compromissione della funzionalità epatica, compresi i pazienti che prima del trattamento hanno valori di alanina aminotransferasi (ALT) o aspartatoaminotransferasi (AST) > 3 x il limite superiore della norma. Prima di iniziare il trattamento con vildagliptin si devono effettuare esami di funzionalità epatica. Durante il trattamento con vildagliptin la funzionalità epatica deve essere controllata ogni tre mesi durante il primo anno di trattamento e in seguito periodicamente. I pazienti che sviluppano un aumento dei livelli delle transaminasi devono essere controllati con una seconda valutazione della funzionalità epatica per confermare i risultati e devono essere seguiti con frequenti test di funzionalità epatica fino a quando la(le) anomalietà ritorna(no) a valori normali. Se l'aumento dei livelli di AST o ALT persiste pari a 3 volte il limite superiore della norma o oltre, si raccomanda di sospendere la terapia con vildagliptin. Dai dati di studi controllati in monoterapia o in terapia di associazione della durata fino a 24 settimane, l'incidenza degli aumenti di livelli di ALT o AST ≥ 3 volte il limite superiore della norma è risultata rispettivamente 0,2%, 0,3% e 0,2% per vildagliptin 50 mg una volta al giorno, vildagliptin 50 mg due volte al giorno e tutti i farmaci di confronto. Questi aumenti delle transaminasi sono stati generalmente asintomatici, di natura non progressiva e non associati a colestasi o ittero⁽²⁸⁾.

Saxagliptin: Non è necessario un aggiustamento di dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata. Saxagliptin deve essere comunque usato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica moderata, mentre non è raccomandato l'uso nei pazienti con insufficienza epatica grave⁽²⁹⁾.

Linagliptin: Non viene proposto alcun aggiustamento del dosaggio di linagliptin nei pazienti diabetici con insufficienza epatica lieve, moderata e grave perché, anche se l'eliminazione è biliare, non viene metabolizzato a livello epatico. Uno studio ha dimostrato che linagliptin, somministrato a soggetti con insufficienza epatica lieve, moderata o grave non ha determinato un aumento dell'esposizione al farmaco dopo somministrazione singola e multipla rispetto a soggetti con funzione epatica normale⁽³⁰⁾.

Alogliptin: Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti affetti da insufficienza epatica da lieve a moderata. Alogliptin non è stato studiato in pazienti con grave insufficienza epatica, pertanto, l'utilizzo in tali pazienti non è raccomandato⁽³¹⁾.

Uso in pazienti anziani

La scelta del farmaco per la cura del diabete nella popolazione anziana è influenzata dai cambiamenti fisiologici legati all'età, alla presenza di comorbidità e alla politerapia. Le linee guida italiane ed internazionali consigliano obiettivi glicemici meno ambiziosi nei pazienti anziani poiché l'ipoglicemia può avere un impatto profondo sulla salute e qualità di vita del paziente anziano.

Le gliptine presentano un rischio nullo o comunque basso di ipoglicemia e possono quindi rappresentare un farmaco ideale nell'anziano soprattutto se fragile. Le evidenze dagli studi clinici indicano che non vi siano differenze significative tra pazienti anziani e giovani in termini di miglioramenti nel controllo glicemico, incidenza di ipoglicemia e effetti sul peso corporeo con l'uso degli inibitori della DPP-4⁽³²⁻³⁵⁾.

Sitagliptin: Non è richiesto aggiustamento del dosaggio in base all'età. Sono disponibili dati di sicurezza limitati in pazienti di età ≥ 75 anni e in questi casi si deve agire con cautela. Uno studio su una popolazione di età ≥ 65 anni ha dimostrato che sitagliptin migliora il controllo metabolico ed è ben tollerato senza aumento di ipoglicemia o eventi avversi vs placebo⁽³⁵⁾.

Vildagliptin: L'inibizione del DPP-4 ad opera di vildagliptin non è influenzata dall'età. In uno studio condotto su pazienti di età superiore a 75 anni vildagliptin è stato efficace quanto la metformina senza provocare ipoglicemia né eventi avversi⁽³⁶⁾. In uno studio su una popolazione anziana fragile di età ≥ di 75 anni con diabete di tipo 2 e moderata o grave IRC, vildagliptin è stato ben tollerato senza alcun aumento del tasso di ipoglicemia rispetto al placebo e con marcato miglioramento del controllo glicemico⁽³⁷⁾. Non è necessario un aggiustamento della dose di vildagliptin nei pazienti anziani.

Saxagliptin: Non è necessario alcun aggiustamento di dosaggio in base all'età. L'esperienza in pazienti con età uguale o maggiore di 75 anni è molto limitata e deve essere posta attenzione quando viene trattata tale popolazione.

Nel sottogruppo di pazienti sopra i 65 e sopra i 75 anni dello studio SAVOR, l'efficacia e la sicurezza di saxagliptin sono state paragonabili a quelle della popolazione totale dello studio.

Linagliptin: Non è necessario alcun aggiustamento della dose in funzione dell'età. Una metanalisi relativa a sette studi di Fase III ha valutato parametri di sicurezza

Tabella 3. Indicazione all'uso delle gliptine nell'insufficienza epatica.

	Lieve (Child A)	Moderata (Child B)	Grave (Child C)
Sitagliptin	OK	OK	NO evidenze
Vildagliptin	OK, non utilizzare o sospendere se AST ed ALT > 3 volte i valori normali	NO	NO
Saxagliptin	OK	OK cautela	NO
Linagliptin	OK	OK	OK cautela
Alogliptin	OK	OK	Non raccomandato

ed efficacia associati al trattamento con linagliptin in pazienti anziani (≥ 65 anni) in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipoglicemicizzanti. I risultati di questa analisi mostrano che linagliptin è ben tollerato e potrebbe costituire un'opzione terapeutica per pazienti anziani (≥ 65 anni) senza richiedere aggiustamenti di dosaggio⁽³⁸⁾. L'esperienza clinica in pazienti di età $>$ di 80 anni è limitata e deve essere usata con cautela in questa popolazione (RCP).

Alogliptin: Non è necessario alcun aggiustamento della dose in base all'età. In una metanalisi di studi di fase II-III alogliptin ha dimostrato di essere efficace e ben tollerato nei pazienti anziani. I miglioramenti nell'emoglobina glicata sono risultati simili a quelli osservati in pazienti più giovani e non sono stati riscontrati, nei pazienti anziani, aumento nel rischio di ipoglicemia, guadagno di peso o altri eventi avversi⁽³²⁾. In uno studio RCT su una popolazione anziana (65-90 anni) è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di alogliptin versus glipizide: dopo un anno alogliptin ha mostrato non inferiorità sulla glicata con riduzione significativa delle ipoglicemie e del peso corporeo⁽³⁹⁾.

Sicurezza cardiovascolare

L'analisi aggregata degli studi clinici di fase 2 e 3 ha dimostrato che i DPP4-I si associano ad una riduzione di eventi cardiovascolari maggiori (OR= 0,689; IC 95% 0,528-0,899; $p = 0,0006$) rispetto al placebo o ad un trattamento attivo⁽⁴⁰⁾. In una metanalisi di 41 studi clinici randomizzati controllati, il rischio relativo di eventi cardiovascolari e di tutte le cause di morte con DPP-4i era 0,76 (95% CI 0,46 to 1,28) e 0,78 (95% CI 0,40 to 1,51), rispettivamente, vs placebo o vs comparatore attivo⁽⁴¹⁾. Dati favorevoli da guardare con cautela sia per il basso numero di eventi in questi studi sia perché nessuno di questi studi era stato progettato specificamente per valutare l'efficacia cardiovascolare dei DPP-4i⁽⁴¹⁾.

Una metanalisi recente indica che i DPP-4i hanno un effetto neutro su mortalità generale e cardiovascolare. Sono stati inclusi nella metanalisi 50 trial, per un totale di 55.141 partecipanti con un follow-up medio di 45,3 settimane. Gli inibitori DPP-4 rispetto a tutti gli altri comparatori (attivi e placebo) non hanno evidenziato differenze di mortalità generale (RR=1,01; $p=0,83$), mortalità CV (RR=0,97; $p=0,70$), ACS (RR=0,97; $p=0,59$) o ictus (RR=0,98; $p=0,80$). Si è però rilevato un trend statisticamente significativo verso un maggiore rischio di scompenso cardiaco (RR=1,16; $p=0,04$). Questi risultati differiscono da quelli delle precedenti metanalisi secondo le quali i DPP-4i sembravano determinare una riduzione significativa del rischio CV in particolare dell'infarto del miocardio. L'inclusione dei trial SAVOR-TIMI 53 (saxagliptin), EXAMINE (alogliptin) e VIVID (vildagliptin), ha aumentato la dimensione di questa metanalisi rispetto alle precedenti con inclusione di pazienti a maggiore rischio di outcomes CV sfavorevoli accrescendo la robustezza complessiva dei risultati⁽⁴²⁾.

Sitagliptin: I dati a disposizione dimostrano che non c'è associazione tra uso di sitagliptin ed aumento di eventi cardiovascolari maggiori, anzi metanalisi degli

studi di fase II-III hanno dimostrato una riduzione degli eventi CV⁽⁴³⁾.

Una ulteriore metanalisi di 25 studi RCT ha valutato l'incidenza di eventi avversi CV maggiori inclusi eventi ischemici e mortalità CV. Le analisi sono state effettuate in tre differenti coorti: una valutazione sulla intera coorte (25 studi), una sulla coorte sitagliptin vs placebo (19 studi) e una sulla coorte sitagliptin vs SU (3 studi). Nell'analisi relativa all'intera coorte, 78 pazienti hanno riportato almeno 1 evento correlato a MACE, di cui 40 nel gruppo sitagliptin e 38 nel gruppo non esposto. Il tasso di incidenza corretto per l'esposizione è risultato pari a 0,65 per 100 anni-paziente nel gruppo sitagliptin, e di 0,74 nel gruppo non esposto, con un rapporto di tassi di incidenza attestato a 0,83. Nell'analisi di confronto sitagliptin vs placebo, il tasso di incidenza corretto per l'esposizione è risultato di 0,80 per 100 anni-paziente con sitagliptin e di 0,76 con placebo (rapporto dei tassi di incidenza: 1,01). Dalla sottanalisi di confronto sitagliptin vs SU è emerso un tasso superiore di eventi correlati a problemi cardiovascolari associato alla SU rispetto a sitagliptin. Più precisamente, il tasso di incidenza corretto per esposizione è risultato pari a 0,00 per 100 anni-paziente con sitagliptin e di 0,86 con la sulfonilurea (rapporto dei tassi di incidenza: 0,00). Questa analisi aggregata non indica che il trattamento con sitagliptin aumenti il rischio cardiovascolare e suggerisce che sitagliptin possa essere associato ad un rischio cardiovascolare inferiore rispetto a SU⁽⁴⁴⁾. Ulteriore evidenza sulla sicurezza del sitagliptin è stata rilevata in uno studio su 60 pazienti diabetici tipo 2 in cui il trattamento con sitagliptin produceva un miglioramento dei livelli di BNP e dell'indice di massa ventricolare sinistra⁽⁴⁵⁾. Un recente studio retrospettivo di coorte ha valutato l'effetto di sitagliptin in pazienti con diabete tipo 2 e scompenso cardiaco dimostrando che l'uso di sitagliptin non aumentava il rischio di ospedalizzazione per tutte le cause o di morte ma era associato ad aumento di rischio di ospedalizzazione per scompenso nei pazienti con pregresso scompenso cardiaco⁽⁴⁶⁾.

Gli effetti di sitagliptin sugli outcome cardiovascolari sono attualmente oggetto di valutazione nello studio randomizzato e controllato verso placebo TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin). Questo trial confronta l'impatto dell'aggiunta di sitagliptin alla normale terapia di base sugli outcome cardiovascolari in 14mila pazienti con diabete di tipo 2. Lo studio, il cui follow up sarà di almeno 3 anni verrà completato nel 2015.

Vildagliptin: La sicurezza di vildagliptin è stata valutata in una metanalisi di 25 studi di fase III che ha evidenziato come l'uso di vildagliptin, in monoterapia o in terapia combinata, non fosse associato con un aumento del rischio CV rispetto a placebo o comparatori attivi anche nei pazienti che avevano un aumentato rischio CV. Il vildagliptin era utilizzato sia alla dose di 50 mg una volta al dì sia alla dose di 50 mg due volte al dì. Endpoint composito erano sindrome coronarica acuta, attacco ischemico transitorio, ictus o morte CV o cerebrovascolare. RR per l'endpoint composito era <1 per entrambi vildagliptin 50 mg qd (RR = 0,88, 95% CI

0,37-2,11) e vildagliptin 50 mg bid (RR = 0.84, 95% CI 0,62-1,14)⁽⁴⁷⁾. Nello studio VIVID sono stati arruolati 254 pazienti diabetici, con valori medi di HbA1c di 7,8%, con insufficienza cardiaca (9,8% classe I NYHA; 52,8% classe II e 37,4% classe III). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere vildagliptin 50 mg/12 ore oppure placebo. I pazienti già trattati con una SU ricevevano invece una dose di vildagliptin inferiore (50 mg/die). L'obiettivo dello studio era quello di dimostrare, in pazienti diabetici con insufficienza cardiaca, la non inferiorità di vildagliptin rispetto a placebo sulla frazione di eiezione. L'end point era il cambiamento nella frazione di eiezione sinistra misurata con ecocardiografia dopo 52 settimane di trattamento. L'incremento della frazione di eiezione alla 52esima settimana è stato del 4,1% con vildagliptin e del 3,5% con placebo (p non significativa dimostrando la non-inferiorità). Tuttavia, nei pazienti che assumevano vildagliptin si è osservato un significativo incremento del volume telediastolico ventricolare e del volume telesistolico ventricolare indicativi di un peggioramento della funzione sisto-diastolica⁽⁴⁸⁾.

Saxagliptin: La sicurezza CV di saxagliptin è stata valutata negli studi di fase 2-3 e non si è evidenziato aumento del rischio di mortalità CV, infarto del miocardio e stroke nei pazienti trattati. Un totale di 4,607 sono stati randomizzati a saxagliptin o altri farmaci (n = 3,356 trattati con saxagliptin vs n = 1,251, comparatori [n = 656, placebo; n = 328, metformina; n = 267, glibenclamide]). Sono stati identificati 40 soggetti con Morte CV/IMA/stroke: 22 (0.7%), saxagliptin; 18 (1.4%), comparatori; RR = 0.43 (95% CI 0.23 to 0.80)^(49,50). I dati più rilevanti derivano dal trial clinico randomizzato SAVOR-TIMI. In quest'ultimo sono stati inclusi 16.492 pazienti diabetici con pregressa storia di patologia cardio vascolare accertata o con fattori di rischio multipli, trattati con saxagliptin vs placebo. Saxagliptin non incrementa né diminuisce la percentuale di eventi ischemici, ma il tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco è maggiore nel gruppo trattato rispetto a quello di controllo (3,5% con saxagliptin e 2,8% con placebo p=0.007)⁽¹⁹⁾.

L'osservazione di una maggiore incidenza di ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca è stata inaspettata ma dovrebbe essere considerata nel contesto dei test multipli che possono avere portato a un risultato falso positivo e merita quindi ulteriori indagini e necessità di essere confermata in altri studi, senza presumere un effetto di classe⁽¹⁹⁾. Sono state recentemente pubblicate osservazioni sulla correlazione saxagliptin/scompenso cardiaco nello studio SAVOR-TIMI evidenziando che i soggetti più a rischio di scompenso cardiaco erano quelli che avevano al basale un elevato livello di NT-pro BNP o che avevano già avuto episodi di scompenso cardiaco o che avevano insufficienza renale cronica⁽¹⁹⁾.

Linagliptin: La metanalisi degli studi di fase III ha esaminato i risultati di 19 studi in doppio cieco con dati relativi a 9.459 pazienti trattati con linagliptin (5 mg: 5.687, 10 mg: 160) o con una terapia combinata vs placebo e altri IGO (placebo: 2.675, glimepiride: 775, voglibose: 162). L'esposizione cumulativa dei pazienti è stata

di 4.421 paziente-anni nei pazienti trattati con linagliptin e di 3.254 paziente-anni nel gruppo di confronto. L'end point primario composito era rappresentato da morte per evento CV, ictus non fatale, infarto miocardico non fatale e ospedalizzazione per angina instabile. I risultati dell'analisi di sicurezza hanno mostrato un numero inferiore di eventi compresi nell'end point primario nel gruppo trattato con linagliptin rispetto al gruppo di confronto (60 eventi in 5.847 pazienti vs 62 eventi in 3.612 pazienti) con incidenza pari a 13,4 per 1.000 paziente-anni per linagliptin rispetto a 18,9 per 1.000 paziente-anni per i farmaci di confronto e minore hazard ratio pari a 0.78 (IC:0,55,1,12,NS)^(51,52).

Alogliptin: La sicurezza CV di alogliptin è stata valutata in una metanalisi di studi di fase II-III. È stata valutata l'incidenza di eventi CV (MACE e mortalità CV, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale) in pazienti trattati con alogliptin vs placebo o comparatori attivi (metformina, SU, tiazolidinedioni). L'incidenza di eventi CV non era significativamente differente tra i pazienti trattati con alogliptin e terapie di confronto (hazard ratio = 0.635, 95% confidence interval 0.0 1.41)⁽⁵³⁾. Lo studio EXAMINE, randomizzato in doppio cieco, ha arruolato 5.380 pazienti diabetici, ricoverati dai 15 ai 90 giorni precedenti l'arruolamento per infarto miocardico o per angina instabile, eseguiti fino a 40 mesi con un follow-up medio di 18 mesi. I pazienti sono stati randomizzati ad alogliptin, oppure a placebo. L'obiettivo principale dello studio era valutare la non inferiorità di alogliptin rispetto al placebo, sul rischio cardiovascolare (end point primario composito di morte per cause cardiovascolari, infarto non fatale del miocardio e ictus non fatale). L'endpoint primario ha fatto registrare tassi simili nel gruppo trattato con alogliptin e in quello trattato con placebo (rispettivamente nell'11,3% dei pazienti rispetto all'11,8% dei pazienti nel corso di un periodo di follow-up mediano di 18 mesi; hazard ratio, 0,96; limite superiore dell'intervallo di confidenza unilaterale ripetuto [CI], 1,16)⁽⁴⁸⁾. In una valutazione post-hoc effettuata per valutare il rischio di scompenso cardiaco, si è osservato un HR di 1,19, cioè un aumento del 19% non significativo del rischio di ricovero per scompenso cardiaco per alogliptin rispetto a placebo⁽⁵⁴⁾.

Le metanalisi degli studi clinici di fase II-III hanno dimostrato una riduzione di eventi cardiovascolari maggiori. Lo studio Savor-Timi (Saxagliptin) ed Examine (Alogliptin) hanno confermato la sicurezza di questi farmaci a livello cardiovascolare ma non hanno dimostrato riduzione del rischio. Inoltre, dato inaspettato, nel SAVOR si è riscontrato un aumento del numero di ricoveri per scompenso cardiaco senza peraltro aumento della mortalità. Anche se le evidenze attualmente disponibili non permettono di stabilire con certezza se questa classe di farmaci possa avere effetti sullo scompenso cardiaco, è necessario comprendere quali sono gli eventuali meccanismi con cui questi farmaci possono causare e/o peggiorare lo scompenso cardiaco e se eventualmente è un problema di classe o di singola molecola. Sicuramente risposte più chiare a questi dubbi potranno venire da studi in corso come il TECOS ed il CAROLINA.

Tabella 4. Uso degli inibitori del DPP-4 nello scompenso cardiaco (RCP).

Sitagliptin	Assenza di controindicazioni in scheda tecnica
Vildagliptin	Limitata esperienza in classe NYHA III e IV, non raccomandato l'uso in classe IV
Saxagliptin	Esperienze limitate in III e IV NYHA usare cautela in queste classi
Linagliptin	Assenza di controindicazioni in scheda tecnica
Alogliptin	Esperienza limitata in III e IV NYHA, usare cautela in queste classi

Pancreatiti e cancro del pancreas

Sul New England Journal of Medicine di febbraio 2014 è stato pubblicato lo statement di FDA ed EMA sulla sicurezza degli analoghi GLP-1 e degli inibitori DPP-4, relativamente al rischio di pancreatiti o di carcinoma pancreatico. FDA ha incluso dati da più di 200 trials, con circa 41.000 soggetti, di cui più di 28.000 esposti a questi farmaci; EMA ha condotto analisi simili includendo tutti gli studi condotti con farmaci di questa classe autorizzati nell'Unione Europea. Entrambe le agenzie concordano sul fatto che un'associazione causale tra questi farmaci e pancreatite o cancro del pancreas appare inconsistente, sulla base dei dati attualmente disponibili⁽⁵⁵⁾. In uno studio caso-controllo condotto utilizzando dati amministrativi della regione Piemonte su 282.429 soggetti trattati con IGO sono stati identificati 1003 casi di ospedalizzazione per pancreatite acuta tra il 2008 e il 2012 e 4012 controlli comparabili per età, sesso e tempo di inizio della terapia ipoglicemizzante orale. È stata valutata l'esposizione ad incretine nei casi e nei controlli. L'uso di incretine nei 6 mesi precedenti il ricovero non era associato con un aumentato rischio pancreatico (OR 0.98)⁽⁵⁶⁾. Una metanalisi di 60 studi (n = 353.639) di cui 55 RCTs e 5 osservazionali ha dimostrato che non c'è nessun aumento di rischio di pancreatite con l'uso di incretine (sia DPP-4i che GLP1 agonisti)⁽⁵⁴⁾. Una più recente metanalisi ha esaminato un totale di 134 trials randomizzati valutando il rischio di pancreatite e cancro del pancreas nei soggetti in trattamento con DPP4i verso placebo o comparatore attivo; il rischio complessivo di cancro del pancreas e pancreatite non era differente nel gruppo trattato con DPP4i rispetto a quello trattato con comparatore (MH-OR: 0.93 – 0.51-1.69; P 0.82)⁽⁵⁷⁾. Nello studio SAVOR non sono state riscontrate differenze tra saxagliptin e placebo per quanto riguarda eventi avversi pre-definiti, tra cui pancreatite acuta o cronica⁽¹⁹⁾. Nello studio EXAMINE i tassi di pancreatite e cancro del pancreas sono stati simili per il gruppo trattato con alogliptin ed il gruppo a placebo⁽²⁰⁾.

Conclusioni

I dati di letteratura dimostrano che le gliptine hanno un buon profilo di sicurezza e una discreta potenza.

Dati preliminari inoltre suggeriscono una durabilità nel mantenimento del compenso glicemico in associa-

zione a metformina maggiore rispetto all'associazione metformina più sulfanilurea. Il basso rischio di ipoglicemie e di effetti collaterali favorisce inoltre una buona aderenza alla terapia maggiore rispetto a sulfanilurea e pioglitazone.

Al fine di favorire quanto più possibile una scelta terapeutica appropriata è necessaria una maggior definizione degli elementi predittivi di risposta. Alcune informazioni ci vengono dai dati relativi all'uso dei DPP-4 in Italia ottenuti dal registro AIFA che hanno dimostrato una sospensione di trattamento del 3.8% per sitagliptin e 4.1% per vildagliptin. I maschi più anziani hanno manifestato minor rischio di sospensione della terapia, mentre la durata di diabete e la glicata al baseline erano associate a maggior rischio di interruzione del trattamento. Maggiori dati a tale riguardo saranno di supporto nel guidare una scelta adeguata e personalizzata, garanzia di buona resa e utilizzo adeguato delle risorse.

BIBLIOGRAFIA

- Barnett A. DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 60:1454-70, 2006.
- Gallwitz B. Emerging DPP-4 inhibitors: focus on linagliptin for type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 6:1-9, 2013.
- Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 13:7-18, 2011.
- Brandt I, Joossens J, Chen X, et al. Inhibition of dipeptidylpeptidaseIV catalyzed peptide truncation by vildagliptin((2S)-{[(3-hydroxyadamantan-1-yl)amino] acetyl}- pyrrolidine-2-carbonitrile). *Biochem Pharmacol* 70:134-4340, 2005.
- Kim YB¹, Kopcho LM, Kirby MS, et al. Mechanism of Gly-Pro-pNA cleavage catalyzed by dipeptidyl peptidase-IV and its inhibition by saxagliptin (BMS-477118). *Arch Biochem Biophys* 445(1):9-18, 2006.
- Gupta V, Kalra S. Choosing a gliptin. *Indian J Endocrinol Metab* 15(4):298-308, 2011.
- Golightly LK, Drayna CC, McDermott MT. Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 51(8):501-14, 2012.
- Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 12:648-58, 2010.
- Deacon CF, Mannucci E, Ahrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab* 14:762-7, 2012.
- Esposito K, Mosca C, Brancario C, et al. GLP-1 receptor agonists and HBA1c target of < 7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 27(8):1519-28, 2011.
- Moscattello S, Montesi L, Forlani G, et al. Il monitoraggio AIFA dei nuovi farmaci per il trattamento del diabete. *G It Diabetol Metab* 31:76-81, 2011.
- Park H, ParkC, KimY, et al. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: meta-analysis. *Ann Pharmacother* 46(11):1453-1469, 2012.
- Sheen AJ DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes; a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab* 38(2):89-101, 2012.

14. Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of < 7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 13(7):594-603, 2011.
15. Scheen AJ, Charpentier G, Ostgen CJ, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 26(7):540-549, 2010.
16. Gross JL, Rogers J, Polhamus D, et al. A novel model-based meta-analysis to indirectly estimate the comparative efficacy of two medications: an example using DPP-4 inhibitors, sitagliptin and linagliptin, in treatment of type 2 diabetes mellitus. *BMJ open* 5:3(3), 2013.
17. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Baseline glycaemic parameters predict the hemoglobin A1c response to DPP-4 inhibitors, Meta-regression analysis of 78 randomized controlled trials with 20,053 patients. *Endocrine* 46(1):43-51, 2014.
18. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 344:e1369, 2012.
19. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 369(14):1317-26, 2013.
20. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369:327-35, 2013.
21. Dejager S, Schweizer A. Incretin therapies in the management of patient with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Hosp Pract*(1995) 40(2):7-21, 2012.
22. Scheen AJ. A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother* 13(1):81-99, 2012.
23. Bergman Aj, Cote J, Yi B, et al. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidylpeptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care* 30:1862-1864, 2007.
24. Karim A, et al. Single-dose pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in subjects with renal impairment (Abstract 538-P). *Diabetes* 57 (Suppl.1):A160, 2008.
25. Schweizer AS, Dejager S, Foley JE, et al. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 13:55-64, 2011.
26. Boulton DW, Li L, Frevert EU, et al. Influence of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of saxagliptin. *Clin Pharmacokinet* 50(4):253-265, 2011.
27. Migoya EM, Stevens CH, Bergman AJ, et al. Effect of moderate hepatic insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin. *Can J Clin Pharmacol* 16(1):e 165-70, 2009.
28. Vildagliptin Summary of Product Characteristics <http://www.ema.europa.eu/docs/en>.
29. Saxagliptin Summary of Product Characteristics <http://www.ema.europa.eu/docs/en>.
30. Graefe-Mody U, Rose P, Retlich S, et al. Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol* 74(1):75-85, 2012.
31. Alogliptin Summary of Product Characteristics <http://www.ema.europa.eu/docs/en>.
32. Pratley RE, McCall T, Fleck PR, et al. Alogliptin use in elderly people: a pooled analysis from phase 2 and 3 studies. *J Am Geriatr Soc* 57:2011-9, 2009.
33. Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Geriatr Pharmacother* 8:405-18, 2010.
34. Doucet J, Chacra A, Maheux P, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 27:863-9, 2011.
35. Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly. *Curr Med Res Opin* 25 (5):1049-58, 2011.
36. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 16(1):48-56, 2014.
37. Schweizer A, Dejager S. Experience with Vildagliptin in Patients ≥ 75 Years with Type 2 Diabetes and Moderate or Severe Renal Impairment. *Diabetes Ther* 4(2):257-267, 2013.
38. G. Schernthaner, A. H. Barnett, S. Patel, et al. Safety and efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a comprehensive analysis of data from 1331 individuals aged ≥ 65 years. *Diabetes Obes Metab* 16(11):1078-86, 2014.
39. Rosenstock J, Wilson C, Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study. *Diabetes Obes Metab* 15(10):906-914, 2013.
40. La Manna C, Monami M, Bartoli N, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular events: a prospective effects. *Diabetologia* 54:5109, 2011.
41. Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 15(2):112-20, 2013.
42. Wu S, Hopper I, Skiba M, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: Meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants. *Cardiovasc Ther* 32 (4):147-58, 2014.
43. Engel SS, Round E, Golm GT, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes: pooled analysis of 25 clinical studies. *Diabetes Ther* 4:119-45, 2013.
44. Engel SS, Golm GT, Shapiro D, et al. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol* 12:3, 2013.
45. Weir DL, Senthilvelan A, Dyck JR, et al. Comparative safety and effectiveness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and heart failure in Proceeding of ADA, Abstract 1422, 2013.
46. Weir DL, McAlister FA, MD, Senthilvelan A, et al. Use in Patients With Diabetes and Heart Failure A Population-Based Retrospective Cohort Study. *JACC Heart Fail* S2213:1779, 2014.
47. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, et al. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab* 12(6):485-494, 2010.
48. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, et al. The Vildagliptin in Ventricular Dysfunction Diabetes trial (VIVID) (late-breaking abstract). *Heart Failure*; 25-28, 2013.
49. Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, et al. A systematic drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med* 122(3):16-27, 2010.
50. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart Failure, Saxagliptin and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR - TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation* Sep 4. [Epub ahead of print], 2014.
51. Johansen OE, Neubacher D, vonEynatten M, et al. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specific, protective, and adjudicated meta-analysis of phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol* 11:3, 2012.

52. Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, et al. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active-comparator CAROLINA trial. *Diab Vasc Dis Res* 10(4):289-301, 2013.
53. Lisa Nainggolan. Withhold Gliptins From Diabetics With Heart Failure?. *Medscape*, 26 september 2013 <http://www.medscape.com/viewarticle/811705> (accesso 03.01.2014).
54. Wite WB, Pratley R, Fleck P, et al, Cardiovascular safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ob Metabol* 15(7):668-73, 2013.
55. Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs — FDA and EMA Assessment. *N Engl J Med* 370(9):794-7, 2014.
58. Giorda CB, Picariello R, Nada E, et al. Incretin therapies and risk of hospital admission for acute pancreatitis in an unselected population of European patients with type 2 diabetes: a case-control study. *Lancet DiabetesEndocrinol* 2(12):111-115, 2014.
57. Ling L, Shen J, Bala MM, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patient with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomized studies. *BMJ* 348:g 2366, 2014.

