

Tra Inerzia Terapeutica e Appropriata Prescrittiva: il Valore del DPP-4 Inibitore

Simposio al Convegno Fondazione AMD 2016

Carlo Bruno Giorda¹
Giuseppina T. Russo²

¹ *Struttura Complessa Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino 5;*

² *Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina*

Parole chiave

DPP-IV

Inerzia Terapeutica

Appropriata Prescrittiva

Le stime sulla prevalenza del diabete mellito tipo 2 (DMT2) nel mondo occidentale sono in continuo aumento: si parla di una prevalenza globale dell'8,3%, che corrisponde a 387 milioni di persone, con una stima di aumento a 552 milioni di persone per il 2030. Gli stadi iniziali del DMT2 spesso sono sottodiagnosticati, ma la malattia se non viene controllata determina l'insorgenza di complicanze micro- e macro-vascolari, dislipidemia e ipertensione. Pertanto, assicurare un precoce controllo glicemico è un obiettivo critico per evitare lo sviluppo di complicanze.

L'importanza del target glicemico

La malattia deve essere trattata secondo il principio del "treat to target", secondo le linee guida internazionali ¹ e nazionali ². Tuttavia, la terapia intensiva con obiettivi glicemici stringenti non è appropriata per tutti i pazienti, e le recenti linee guida raccomandano un approccio centrato sul paziente sulla base di una analisi dei benefici e dei rischi del controllo glicemico che prenda in considerazione l'aspettativa di vita, la durata della malattia, il rischio di ipoglicemia e la presenza di complicanze tardive o comorbilità gravi ². Obiettivi di HbA_{1c} meno rigorosi (< 7,5-8,0%) possono essere più appropriati per i pazienti anziani fragili che sono più inclini all'ipoglicemia, mentre i pazienti più giovani e in forma, con lunga aspettativa di vita, potrebbero giovare dei benefici a lungo termine realizzabili con target di HbA_{1c} inferiori (< 7,0-6,5%). In effetti, i dati dello UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) e quelli di studi successivi ³ hanno dimostrato che un trattamento aggressivo dei pazienti in fase iniziale di malattia consente di ottenere un vantaggio prognostico che si conserva nel tempo, anche quando non si riesce più a mantenere un livello glicemico ottimale. Purtroppo non è facile raggiungere un target glicemico adeguato, in particolare nel sesso femminile, per varie ragioni: complessità della cura, inerzia terapeutica, scarsa aderenza, complessità dei pazienti, target difficili da raggiungere e soprattutto da mantenere.

Il primo step terapeutico è costituito dalla metformina, che a meno di controindicazioni dovrebbe essere prescritta inizialmente a tutti i pazienti ². Poiché nel tempo la funzione beta-cellulare si riduce e quindi la glicemia pre- e post-prandiale tende ad aumentare, a un certo punto (secondo lo studio ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) dopo una mediana di 45 mesi, ma con una discreta variabilità) ⁴ la metformina non è più sufficiente. La scelta del farmaco successivo alla metformina dipende da molti fattori legati alla fisiopatologia del diabete; in effetti, accanto a quelli già noti (difetto beta-cellulare, insulino-resistenza), negli ultimi anni sono stati individuati altri meccanismi fisiopatologici su cui agire ⁵ (Fig. 1): 1) il difetto incretinico, che può essere trattato con i farmaci incretino-mimetici, come DPP4i (di-peptidil-peptidasi 4 inibitori) e GLP1 (*glucagon-like peptide 1*), i quali agiscono sia sulla secrezione beta-cellulare, sia sulla sintesi eccessiva e inappropriata di glucagone; 2) la soglia renale del glucosio, che può essere modificata da farmaci (come il dapagliflozin) che agiscono sul co-trasportatore di sodio-glucosio 2 (SGLT2), aumentando la glicosuria e riducendo di conseguenza la glicemia. In linea di massima, comunque,

Indirizzo per la corrispondenza

CARLO BRUNO GIORDA
giordaca@tin.it

GIUSEPPINA T. RUSSO
giuseppina.russo@unime.it

Perché non riusciamo a raggiungere i target?

- **Complessità della cura**
- **Inerzia terapeutica e scarsa aderenza**
- **Complessità del paziente**
- **Perché i target sono difficili da raggiungere e ...**
- **Mantenere**

Figura 1.

L'inerzia terapeutica e le altre cause di mancato raggiungimento del target.

tutti i farmaci a nostra disposizione sono efficaci nel ridurre i livelli di glicemia, sia pure con una differenza quantitativa tra una classe di farmaci e l'altra.

Un punto cruciale è quello legato all'inerzia terapeutica^{6,7}: secondo dati internazionali, confermati anche dall'esperienza italiana, il fenomeno (ovvero la mancata intensificazione di una terapia nonostante una risposta non adeguata, cioè il mancato raggiungimento del target terapeutico) riguarda quasi il 50% dei pazienti. Tra l'altro, secondo i dati dell'AMD soltanto il 50% dei pazienti raggiunge il target sia nei due anni precedenti che nei due anni successivi rispetto alla modifica della terapia. L'inerzia terapeutica espone i pazienti a un burden glicemico evitabile, facilitando la comparsa delle complicanze micro- e macro-vascolari.

Il problema dell'ipoglicemia rappresenta sicuramente una barriera al raggiungimento dei target glicemici, sia per il diabetologo che per il paziente⁸; alcuni dati indicano ad esempio che il 43% dei pazienti riduce le dosi di insulina se ha un episodio di ipoglicemia non severo e il 58% la riduce dopo un episodio severo⁹. In questo senso l'uso di farmaci che non determinano ipoglicemia può migliorare l'aderenza: in uno studio, ad esempio, l'uso combinato di metformina e sitagliptin migliorava l'aderenza rispetto all'associazione tra metformina e sulfaniluree, che al contrario dei DPP4i determinano spesso ipoglicemia. In effetti i nuovi farmaci antidiabetici si differenziano da quelli classici (a parte metformina e glitazoni) perché, al contrario di quelli, sono raramente associati a ipoglicemia.

L'altro motivo per cui non si riesce a raggiungere il target terapeutico è legato alle differenti caratteristiche cliniche del paziente, che richiedono una valutazione del grado di comorbidità, della durata di malattia e delle complicanze [malattie cardiovascolari (CV), insufficienza renale], dell'aspettativa di vita, così come dell'andamento del pattern glicemico, del peso corporeo e di altri parametri. Questo fatto rende ragione della necessità di avere un approccio che tenda alla personalizzazione della terapia farmacologica nel diabete¹⁰. Uno dei primi dati da considerare è il peso corporeo: molte delle vecchie terapie (come insulina e sulfaniluree) facevano aumentare il peso corporeo; tra le nuove terapie, alcune (come i DPP4i) hanno un effetto neutro sul peso, altre (come gli analoghi del GLP-1) addirittura tendono a ridurlo.

Un altro argomento rilevante per la scelta della terapia è quello del-

la presenza di insufficienza renale, per cui il medico non è in grado di prescrivere correttamente una terapia a un paziente diabetico se non è al corrente dei suoi livelli di creatinina. In effetti, circa la metà dei pazienti diabetici ha qualche disturbo renale, sia come compromissione della funzione che come presenza di micro- o macro-albuminuria¹¹. Molti dei farmaci, anche quelli più recenti, non possono essere utilizzati in presenza di insufficienza renale. In effetti i farmaci antidiabetici sono gravati da una serie di effetti collaterali e controindicazioni: tra di essi, la classe dei DPP4i probabilmente è quella più maneggevole, perché in genere è ben tollerata e associata a un minor numero di effetti collaterali.

Il problema della sicurezza

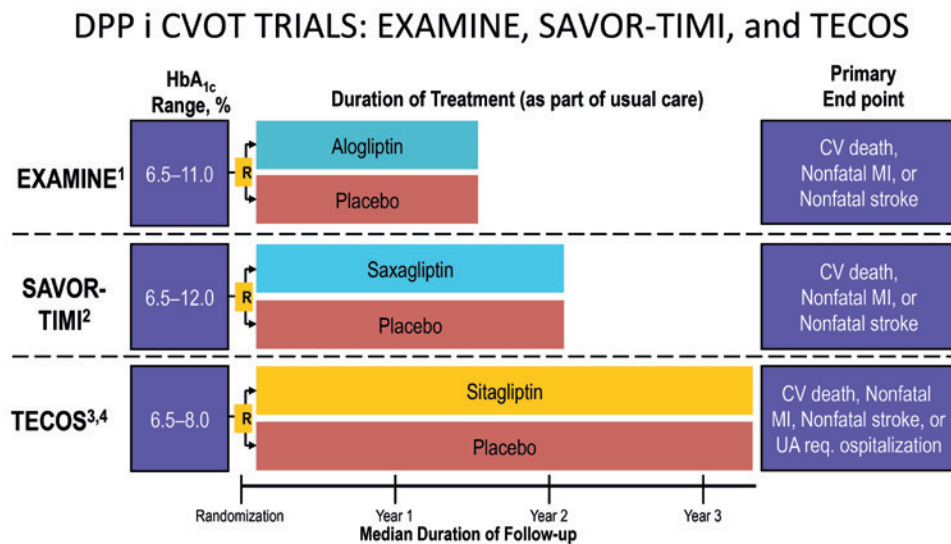
La sicurezza delle terapie dal punto di vista CV è un altro aspetto estremamente importante da considerare. Tra i farmaci meno sicuri sotto questo aspetto vi sono le sulfaniluree, mentre tra i più sicuri vi sono i DPP4i.

Un gruppo di esperti ha stilato una lista di 10 consigli per raggiungere i goal terapeutici nel paziente DMT2¹²: tra questi, si segnala la opportunità di effettuare una consulenza dello specialista diabetologo alla diagnosi, particolarmente importante vista la complessità dei pazienti cui si accennava in precedenza, e la necessità di trattare la malattia dal punto di vista fisiopatologico, soprattutto per quanto riguarda la disfunzione beta-cellulare. Infatti, all'inizio della malattia è importante cercare di preservare il pool di beta-cellule, spesso già ridotto del 60% per fattori genetici e ambientali¹³; da questo punto di vista è importante evitare l'utilizzo di farmaci che possano danneggiare ulteriormente la funzione beta-cellulare. Nello studio BETADECLINE¹⁴, ad esempio, abbiamo dimostrato che l'uso di sulfaniluree si associa a 4 volte il rischio di sviluppare una disfunzione beta-cellulare. Tutte queste evidenze sono in contrasto con il fatto che le sulfaniluree risultano ancora i farmaci più prescritti nella terapia del DMT2: è evidente quindi la necessità di attuare un profondo cambiamento culturale nella terapia della malattia, basato sulla individualizzazione del trattamento e sull'attenzione alla sicurezza, sia in termini di effetti collaterali che di outcome CV.

Gli studi di outcome cardiovascolare dei DPP4i: lo studio TECOS

Attualmente in Italia sono disponibili 9 classi di farmaci antidiabetici, con circa 1200 possibilità di combinazione, e nuove classi di farmaci sono all'orizzonte. È importante quindi, di fronte a questa pleora di opzioni terapeutiche, capire quali siano le evidenze dietro ogni classe di farmaci, in maniera da essere efficaci e rapidi nel prendere le decisioni nel breve tempo a disposizione nelle nostre visite diabetologiche. Gli studi di outcome CV sono stati condotti dal 2008 a seguito delle disposizioni della FDA (*Food and Drug Administration*), sposate dall'EMA (*European Medicines Agency*), per verificare che i nuovi farmaci antidiabetici non abbiano una sicurezza CV inferiore a quella dei farmaci standard con una probabilità superiore al 30% (studi di non inferiorità).

A tutt'oggi per la classe dei DPP4i sono stati pubblicati 3 studi di questo tipo: SAVOR-TIMI (*The Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus*), EXAMI-



EXAMINE: Examination of Cardiovascular Outcomes: Alogliptin vs Standard of Care in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome; SAVOR-TIMI: Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients With Diabetes Mellitus Trial-Thrombolysis in Myocardial Infarction; TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin; CV: cardiovascular; MI: myocardial infarction; UA: unstable angina.

¹ White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators. *Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2013;369:1327-35. ² Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. *Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus*. N Engl J Med 2013;369:1317-26. ³ Green JB, Bethel MA, Paul SK, et al. *Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease*. Am Heart J 2013;166:983-9.e7. ⁴ Bethel MA, Green JB, Milton J, et al.; TECOS Executive Committee. *Regional, age and sex differences in baseline characteristics of patients enrolled in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)*. Diabetes Obes Metab 2015;17:395-402.

Figura 2.

NE (*Examination of Cardiovascular Outcomes with alogliptin versus standard of care in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome*) e TECOS (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) (Fig. 2). Nello studio SAVOR-TIMI¹⁵ si è avuta una maggiore incidenza di ospedalizzazione per scompenso cardiaco con l'uso di saxagliptin rispetto alla terapia standard. Lo studio EXAMINE¹⁶, condotto esclusivamente su pazienti con sindrome coronarica acuta accertata, proprio in ragione dei risultati dello studio precedente è stato soggetto a un'attenzione particolare e ha rivelato una tendenza, peraltro non significativa, di alogliptin ad aumentare la probabilità di ospedalizzazione per scompenso cardiaco rispetto alla terapia standard.

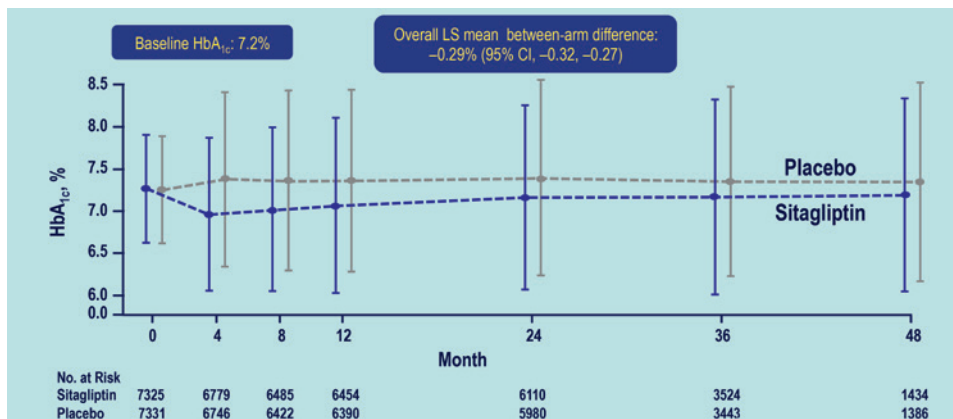
Lo studio TECOS¹⁷, di dimensioni e di durata maggiore rispetto ai due precedenti, ha prodotto risultati interessanti su sitagliptin in termini di sicurezza CV, dimostrando che si tratta di un farmaco con un favorevole profilo di sicurezza e maneggevole. Lo studio è stato condotto su 14.671 pazienti con malattia CV accertata o a elevato rischio CV e aveva come endpoint primario composito CV il tempo alla prima occorrenza di uno dei seguenti eventi: morte per cause CV, infarto miocardico o ictus non-fatali, o ospedalizzazione per angina instabile. Va tenuto presente che i pazienti avevano una durata media della malattia di 11 anni, erano relativamente ben compensati (HbA_{1c} 6,5-8,0%, media 7,2%), con una percentuale congrua di soggetti anziani e con compromissione della funzione renale.

Nonostante che i ricercatori in cieco avessero ricevuto il mandato di ottenere il miglior controllo glicemico possibile per cercare di mantenere livelli di HbA_{1c} uguali nei due bracci dello studio, in modo che gli

effetti CV potessero essere attribuiti esclusivamente al trattamento attivo, al termine dello studio i livelli di HbA_{1c} dei pazienti trattati con sitagliptin erano leggermente inferiori a quelli trattati con la sola terapia standard (-0,29%, IC 95% da -0,32 a -0,27; p < 0,0001) (Fig. 3). Lo studio ha dimostrato la non inferiorità di sitagliptin, in termini di sicurezza CV, rispetto al placebo: complessivamente, l'endpoint primario è stato raggiunto nell'11,4% dei pazienti trattati con sitagliptin rispetto all'11,6% dei pazienti trattati con placebo, un risultato altamente significativo per la non-inferiorità sia nell'analisi *Intention-to-Treat* (ITT) (HR = 0,98; IC 95% 0,89-1,08; p < 0,001) (Fig. 4) che in quella *Per Protocol* (PP) (HR = 0,98; IC 95% 0,88-1,09). La perfetta coincidenza dei due dati, quello dell'analisi ITT (condotta su tutti i pazienti trattati con sitagliptin) e quello dell'analisi PP (condotta sui pazienti che avevano effettivamente assunto sitagliptin), è espressione del fatto che la quasi totalità dei pazienti aveva continuato ad assumere sitagliptin per tutta la durata del trattamento, un'ulteriore dimostrazione della maneggevolezza e della tollerabilità del farmaco. Il risultato era analogo per le singole componenti dell'endpoint primario e per le prime 3, che costituiscono il classico MACE (*Major Adverse Cardiac Events*), dimostrando che non vi è alcuna differenza tra sitagliptin e placebo, quando aggiunti alla terapia standard per il diabete. Tra gli endpoint secondari, non sono state documentate differenze significative tra i due gruppi di trattamento relativamente al tasso di prima ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HR = 1,00; IC 95% 0,84-1,20) (Fig. 5), anche considerando i pazienti con pregresso scompenso cardiaco, né in termini di altri endpoint secondari pre-specificati di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e morte CV

TECOS CV Safety Trial: Glycemic Control

- **First 4 months:** AHA dose stability recommended ¹
- **Subsequently:** Physicians counseled to implement individualized standard of care consistent with local/ regional guidelines, with a resulting narrowing of HbA_{1c} between arms ²



TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin; CV: cardiovascular; AHA: antihyperglycemic; LS: least-squares.

¹ Green JB, Bethel MA, Paul SK, et al. *Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease.* Am Heart J 2013;166:983-9.e7. ² Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. *Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.* N Engl J Med 2015;373:232-42.

Figura 3.

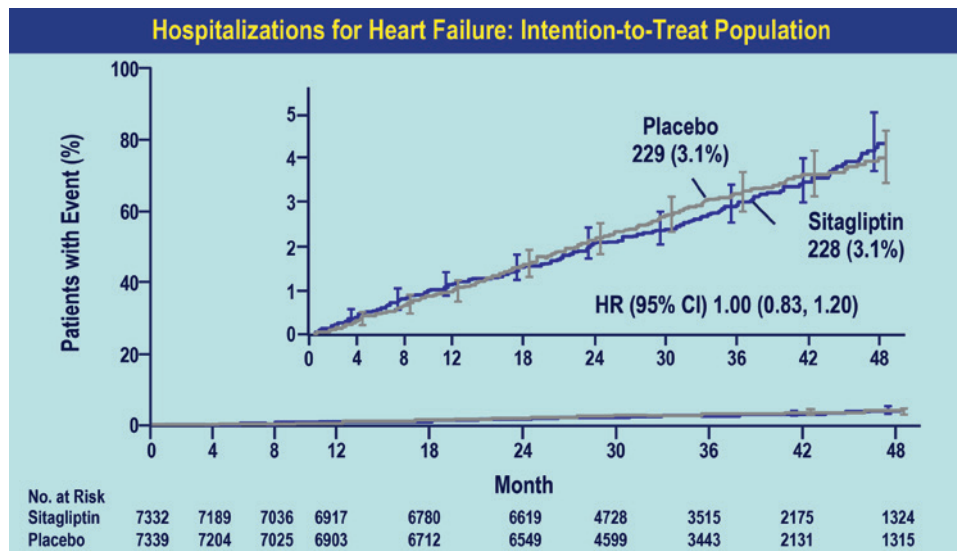
TECOS CV Safety Trial: Components of Primary Composite CV Outcome (ITT) ¹

Cardiovascular Outcomes: Intention-to-Treat Population	Sitagliptin N=7,332	Placebo N=7,339
Primary composite CV outcome, n (%); rate per 100 patient-years	839 (11.4); 4.06	851 (11.6); 4.17
HR (95% CI)	0.98 (0.89, 1.08)	
Components of composite primary CV outcome, n (%)		
CV death	311 (4.2)	291 (4.0)
Nonfatal MI	275 (3.8)	286 (3.9)
Nonfatal stroke	145 (2.0)	157 (2.1)
Hospitalization for unstable angina	108 (1.5)	117 (1.6)

TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin; CV: cardiovascular; ITT: intention-to-treat; HR: hazard ratio; CI: confidence interval; MI: myocardial infarction.

¹ Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. *Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.* N Engl J Med 2015;373:232-42.

Figura 4.

TECOS CV Safety Trial: Hospitalizations for Heart Failure (ITT) ¹

TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin; CV: cardiovascular; HR: hazard ratio; CI: confidence interval; ITT: intention-to-treat.

¹ Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.

Figura 5.

o ospedalizzazione per scompenso cardiaco e morte per ogni causa. Se si guardano le sottoanalisi per gruppi (età, sesso, razza, durata del diabete, terapia di base, precedente scompenso cardiaco, insufficienza renale), tutti dimostrano la sovrapposibilità tra i risultati dei due bracci di trattamento.

Lo studio TECOS dimostra quindi che la sicurezza CV del sitagliptin è totale, così come la sicurezza per altri fattori, vista la mancanza di differenze nella mortalità totale e nell'incidenza di tumori.

Altri risultati dello studio TECOS

Un aspetto importante è quello della “durability”, ovvero il tempo che intercorre prima di aggiungere un altro farmaco: i pazienti trattati con sitagliptin nello studio TECOS, rispetto a quelli trattati con terapia standard, hanno dimostrato una “durability” superiore del 30% prima dell'aggiunta di un altro antidiabetico orale e del 20-25% prima dell'inizio della terapia insulinica. Questo dato è stato confermato in studi di real life, che dimostrano come sitagliptin rispetto ad altre terapie ritarda la necessità di iniziare la terapia insulinica, a fronte di un miglior controllo glicemico, oltre che di una minore incidenza di ipoglicemie e di aumento di peso. Recentemente sono emersi altri dati di sicurezza molto interessanti. Nello studio TECOS i soggetti con un'età maggiore di 70 anni, pur rappresentando ovviamente una categoria a maggior rischio sia di eventi CV che di altri tipi di eventi (ipoglicemie, tumori, ecc.), non hanno mostrato differenze significative tra il braccio trattato con sitagliptin e quello trattato con placebo ¹⁸. Anche in un'altra categoria di pazienti ad alto rischio, come coloro che hanno una compromissione della funzione renale (GFR < 60 ml/min), lo studio TECOS ha dimostrato che non

vi erano differenze tra i due bracci di trattamento ¹⁹ (Fig. 6). Inoltre, a differenza delle sulfaniluree, che notoriamente aumentano il rischio di fratture, il sitagliptin nello studio TECOS non ha determinato un aumento del rischio di fratture, in nessuna sede, rispetto al placebo.

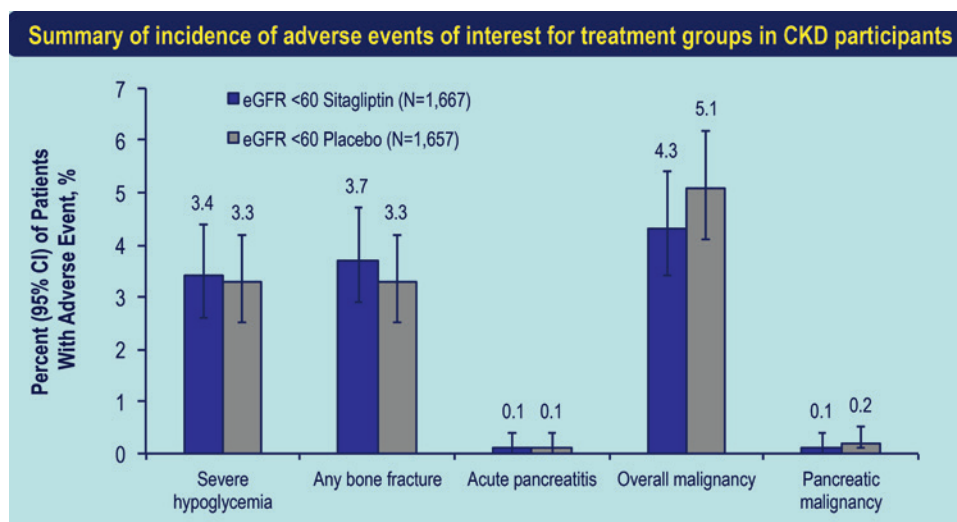
Conclusioni

In conclusione, i dati a disposizione dimostrano che indubbiamente abbiamo bisogno di sostituire nel trattamento del diabete le sulfaniluree, ancora troppo utilizzate nella pratica clinica: i DPP4i, tra le varie classi di antidiabetici orali a disposizione del medico, hanno un profilo di sicurezza particolarmente favorevole. Nell'ambito della classe dei DPP4i il sitagliptin è il farmaco che dispone di maggiori dati riguardanti la sicurezza, anche in categorie come gli anziani e i pazienti con insufficienza renale. La terapia del diabete è un campo in rapida evoluzione e nuove classi di farmaci sono all'orizzonte. Possiamo però prevedere che in un prossimo futuro il trattamento standard del DMT2 potrebbe essere costituito dall'associazione tra un DPP4i e un inibitore del SGLT2.

Bibliografia

- American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes 2016*. *Diabetes Care* 2016;39:S13-22.
- Società Italiana di Diabetologia. *Standard italiani per la cura del diabete – 2016*. <http://www.siditalia.it/pdf/Standard%20Cura%20Diabete%20-%20Capitolo%205%20-%20Terapia.pdf>.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.

Safety of Sitagliptin in Patients with T2DM and CKD in the TECOS Trial: Adverse Events of Interest of CKD Patients by Treatment¹



T2DM: type 2 diabetes mellitus; CKD: chronic kidney disease; TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin; eGFR: estimated glomerular filtration rate; CI: confidence interval.

¹ Engel SS, Suryawanshi S, Josse RG, et al. *Assessing the Safety of Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease in the TECOS Trial*. Presented at the 2016 American Diabetes Association Scientific Sessions, June 10–14, 2016. New Orleans, Louisiana.

Figura 6.

- ⁴ Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al.; ADOPT Study Group. *Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy*. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
- ⁵ DeFronzo RA. *From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus*. *Diabetes* 2009;58:773-95.
- ⁶ Brown JB, Nichols GA, Perry A. *The burden of treatment failure in type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2004;27:1535-40.
- ⁷ Tanaka N, Kurose T, Seino Y. *Therapeutic inertia or individualization? Delay in clinical management of type 2 diabetes mellitus*. *Curr Med Res Opin* 2016;32:1477-8.
- ⁸ Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, et al. *Correlates of insulin injection omission*. *Diabetes Care* 2010;33:240-5.
- ⁹ Leiter LA, Yale JF, Chiasson J-L, et al. *Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemia management*. *Can J Diabetes* 2005;29:186-92.
- ¹⁰ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycaemia 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)*. *Diabetologia* 2012;55:1577-96.
- ¹¹ De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, et al.; AMD-Annals Study Group. *Achievement of therapeutic targets in patients with diabetes and chronic kidney disease: insights from the Associazione Medici Diabetologi Annals initiative*. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1526-33.
- ¹² Del Prato S, Felton AM, Munro N, et al. *Global Partnership for Effective Diabetes Management. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal*. *Int J Clin Pract* 2005;59:1345-55.
- ¹³ Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. *Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes*. *Diabetes* 2003;52:102-10.
- ¹⁴ Russo TG, Giorda CB, Cercone S, et al.; BetaDecline Study Group. *Factors associated with beta-cell dysfunction in type 2 diabetes: the BETADECLINE study*. *PLoS One* 2014;9:e109702.
- ¹⁵ Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. *Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
- ¹⁶ White WB, Bakris GL, Bergenstal RM, et al. *EXamination of cardiovascular outcomes with alogliptin versus standard of care in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome (EXAMINE): a cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome*. *Am Heart J* 2011;162:620-626.e1.
- ¹⁷ Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. *Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
- ¹⁸ Bethel MA, Engel SS, Green JB, et al. *Assessing the safety of sitagliptin in elderly participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)*. *Diabet Med* 2016;33:86.
- ¹⁹ Engel SS, Suryawanshi S, Josse RG, et al., on behalf of the TECOS Study Group. *Assessing the safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)*. EASD Virtual Meeting 2016 (abstract 759).