

Obiettivo protezione CV nel T2DM

Francesco Maria Bovenzi



Cardiologia 2023: è tempo di ripensare il T2DM

- ❖ **Diabetologi**: una malattia metabolica che richiede trattamenti comportamentali e farmacologici destinati a prevenire le complicanze CV, migliorare la qualità della vita e accrescere la sopravvivenza
- ❖ **Cardiologi**: un progressivo disordine metabolico in cui numerosi fattori, non solo l'omeostasi glicemica, mediano il rischio CV e le complicanze microvascolari e macrovascolari
- ❖ **Epidemiologi**: una malattia con iperglicemia che ha una **mortalità CV doppia** rispetto ai non diabetici

Nwaneri C, Cooper H, Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. Br J Diabetes Vasc Dis. 2013;13:192–207

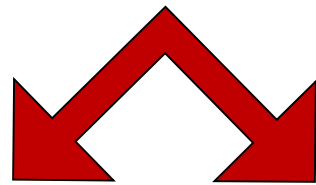
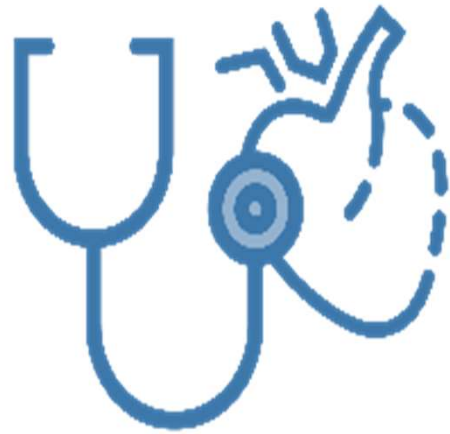
Imourani R, Chinnakotla B, Patel R, Kurukulasuriya LR, Sowers J. Diabetes and cardiovascular disease: an update. Curr Diabetes Rep. 2019;19:161

Davies et al. Cardiovascular outcomes trials: a paradigm shift in the current management of type 2 diabetes Cardiovascular Diabetology (2022) 21:144



Perché i diabetici sono pazienti complessi?

Il T2DM non è solo una malattia del metabolismo del glucosio, più fattori non solo l'iperglicemia mediano il rischio CV



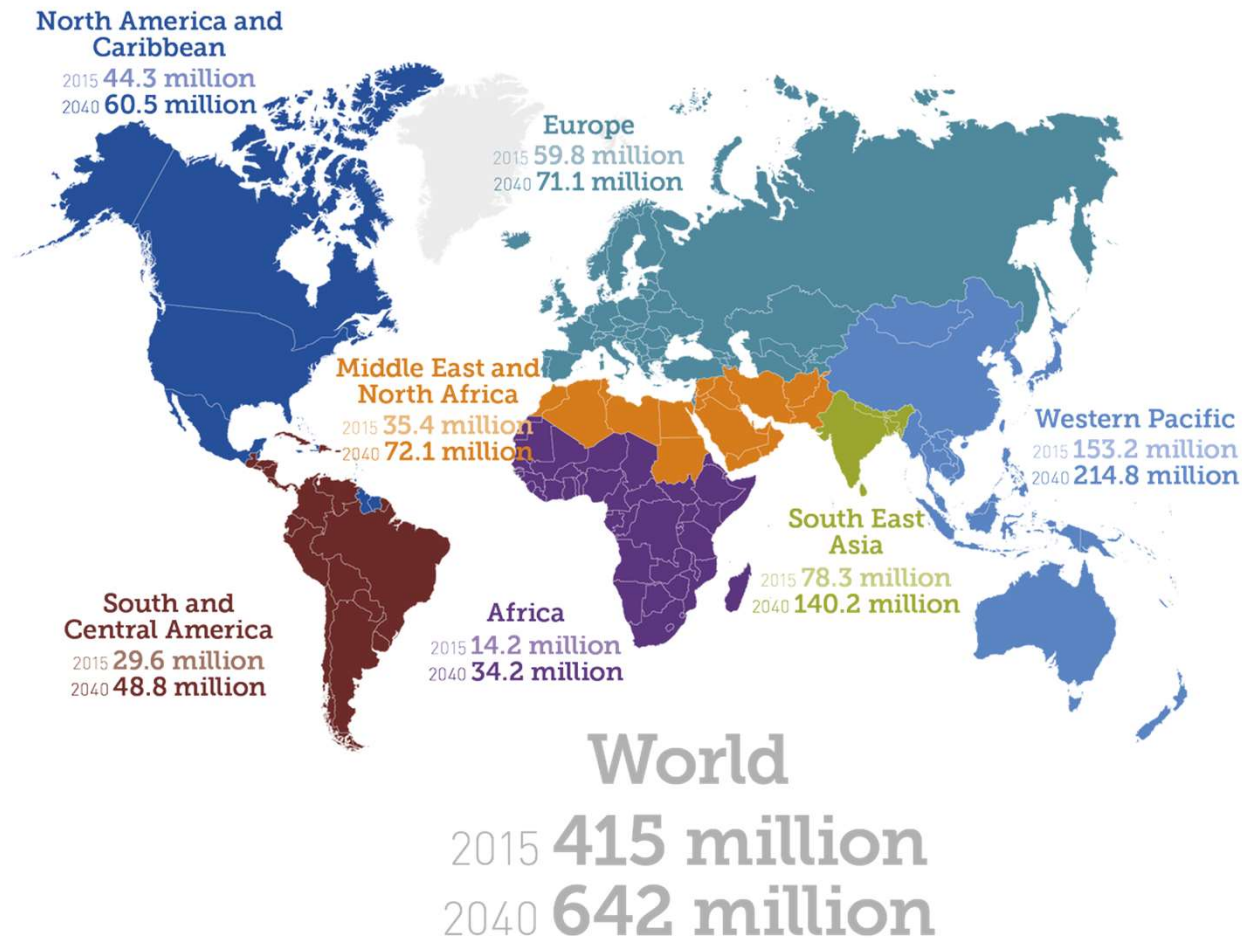
Epidemiologia & Biologia

T2DM: Epidemiologia

- Dilaga come una pandemia (incidenza attuale di circa 450 milioni)
- Cresce con invecchiamento della popolazione, obesità, urbanizzazione

Bloomgarden ZT. Diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2011

Estimated number of people with diabetes worldwide and per region in 2015 and 2040
(20-79 years)



Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies

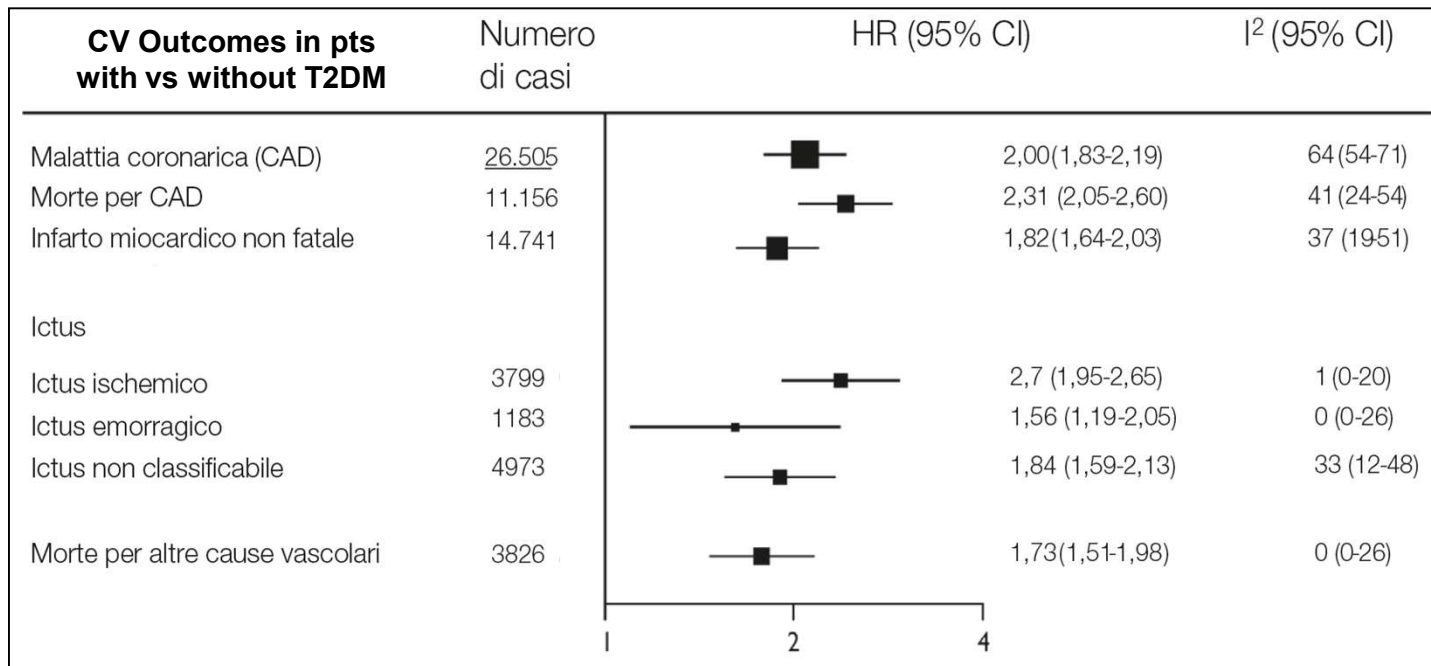
The Emerging Risk Factors Collaboration*

Summary

Background Uncertainties persist about the magnitude of associations of diabetes mellitus and fasting glucose concentration with risk of coronary heart disease and major stroke subtypes. We aimed to quantify these associations for a wide range of circumstances.

Metanalisi che ha incluso **102 studi con 530.083 pts** x stimare il rischio CV del mix T2DM & Cuore

Il T2DM è risultato un fattore indipendente responsabile dell'11% della mortalità CV e con un alto rischio di sviluppare **coronaropatie, morte per CAD, infarto non fatale e ictus**



Un vasto studio epidemiologico (CAPTURE) condotto in 13 paesi su 10.000 pts con T2DM ha valutato l'impatto della CVD (2018-2019)

- 30% dei pts con T2DM presenta una CVD

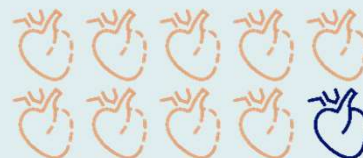


1 OF ALL
PEOPLE
WITH T2D HAVE
3 ESTABLISHED
CVD

- Nel 90% la CVD è di natura aterosclerotica

9
10 PEOPLE

WITH T2D AND ESTABLISHED CVD
HAVE ASCVD



Solo il 20% è in terapia ottimale x < il rischio CV



2/10
PEOPLE

WITH T2D ARE GETTING A
GLUCOSE-LOWERING
TREATMENT WITH A
PROVEN CV BENEFIT

1. Mosenzon O, et al. CAPTURE. Abstract 158. Presented at the 56th Annual Meeting of the European Association of the Study of Diabetes, Macrovascular complications and beyond, 10:15 CET on 24 September 2020. PMID: 32840677
PMCID: PMC7445463 DOI: 10.1007/s00125-020-05221-5 2. Vencio S, et al. Abstract 945. Presented at the 56th Annual Meeting of the European Association of the Study of Diabetes, Cardiovascular complications in humans through and through, 13:15 CET on 24 September 2020.

Biologia: è davvero diversa nel T2DM?

> disfunzione endoteliale

Cohen, Circulation 1993
Nasher, Circulation 1993
Yokohama, JACC 1997

> incremento attività piastrinica

Winacour, Diabetis 1992
Jilma, Thromb Haemost 1996

- **Più alti livelli** di fibrinogeno e fattore VII
- **Più bassi** livelli di fibrinolisi endogena e di antitrombina III

Ceriello, Diabetologia 1993

- Stato di flogosi cronica

Lee YS, Mediat Inflamm 2016

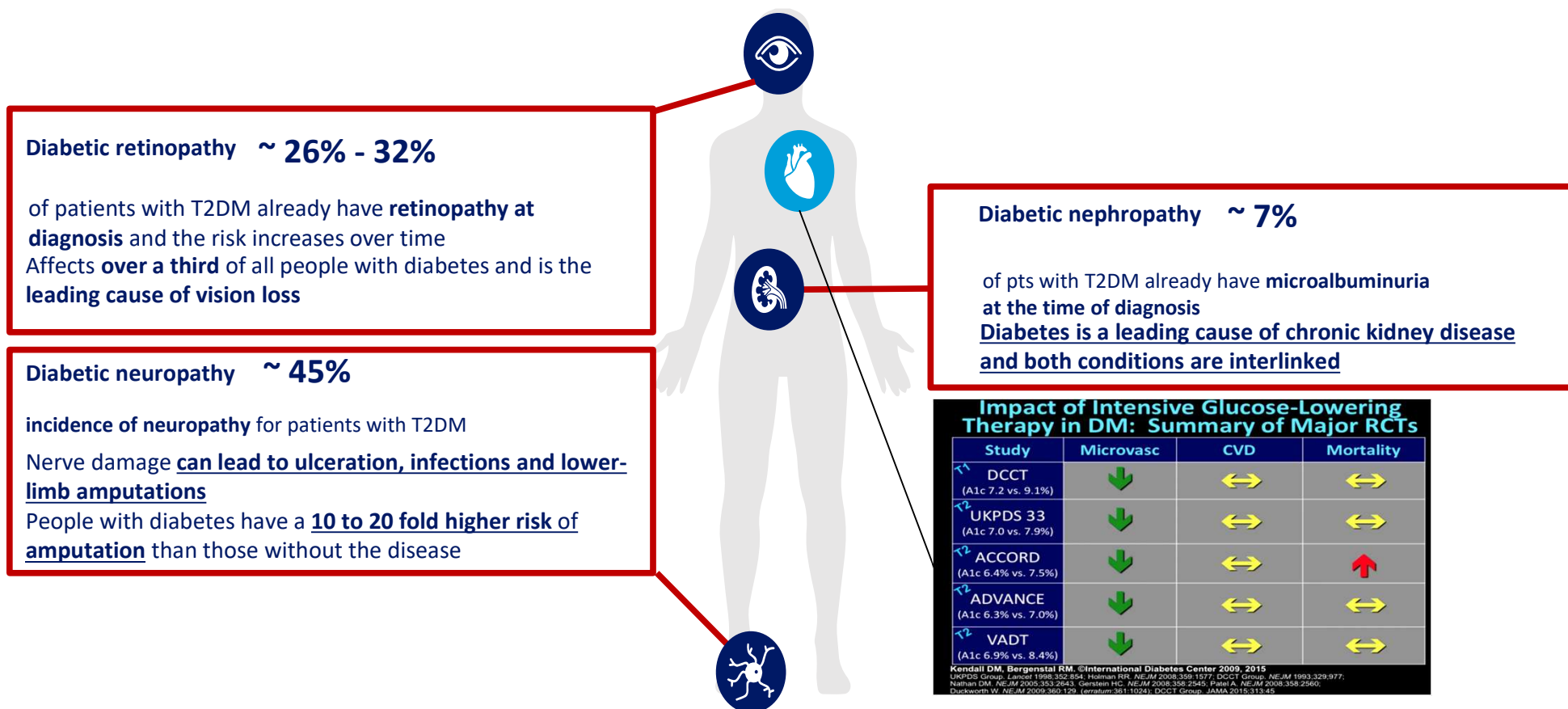
disfunzione endoteliale



stress ossidativo

- **Sommesso stato protrombotico**
- **Agevole e più rapida evoluzione dei processi di aterosclerosi e placche**
Basterà solo controllare bene l'iperglicemia?

Poorly controlled diabetes leads to increased risk of developing diabetes-related micro-vascular complications



CAD, coronary artery disease; **CHF**, congestive heart failure;

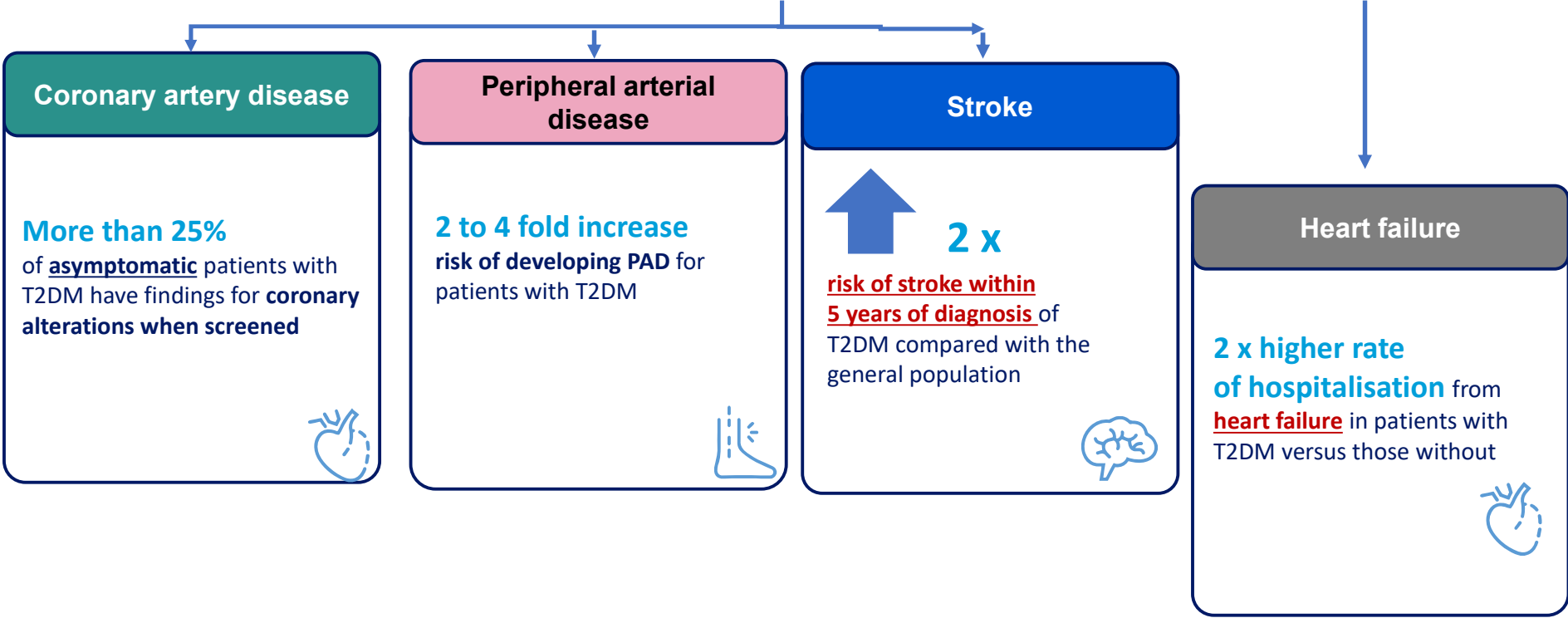
CVD, cardiovascular disease; **MI**, myocardial infarction; **PAD**, peripheral artery disease



Most macrovascular complications of T2DM are due to ASCVD



Macrovascular complications affect multiple organs and can occur early



Tavares CAF et al. Endocrinol Metab. 2016;60:143–151

Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Can J Diabetes. 2018;42:S196–S200;

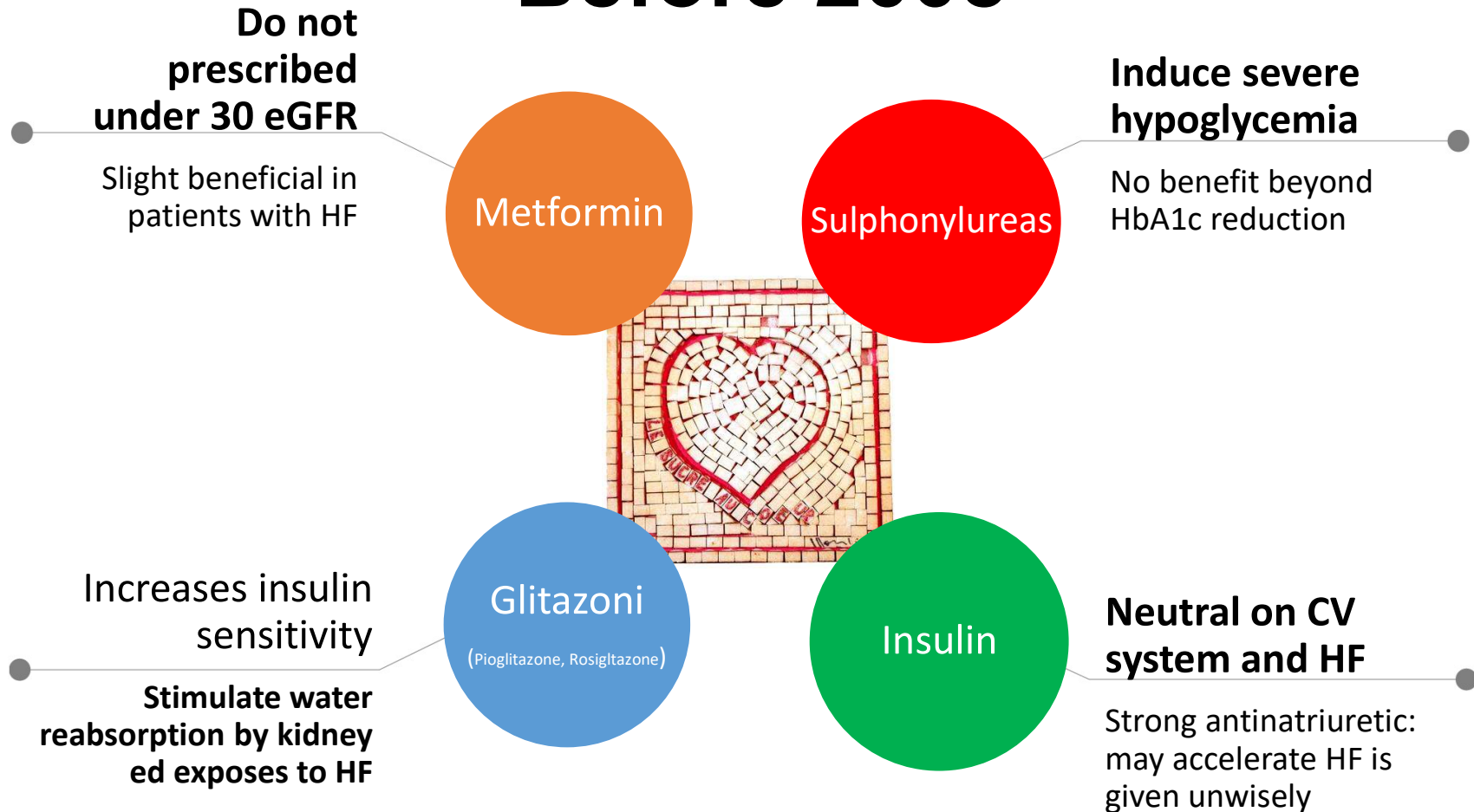
Beckman JA, Creager MA. Circ Res. 2016;118:1771–1785

Laakso M, Kuusisto J. International Congress Series. 2007;1303:65–69.



Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus

Before 2008



2008: L'attesa svolta della terapia che riparte dalla safety

Guidance for Industry

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

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

December 2008
Clinical/Medical

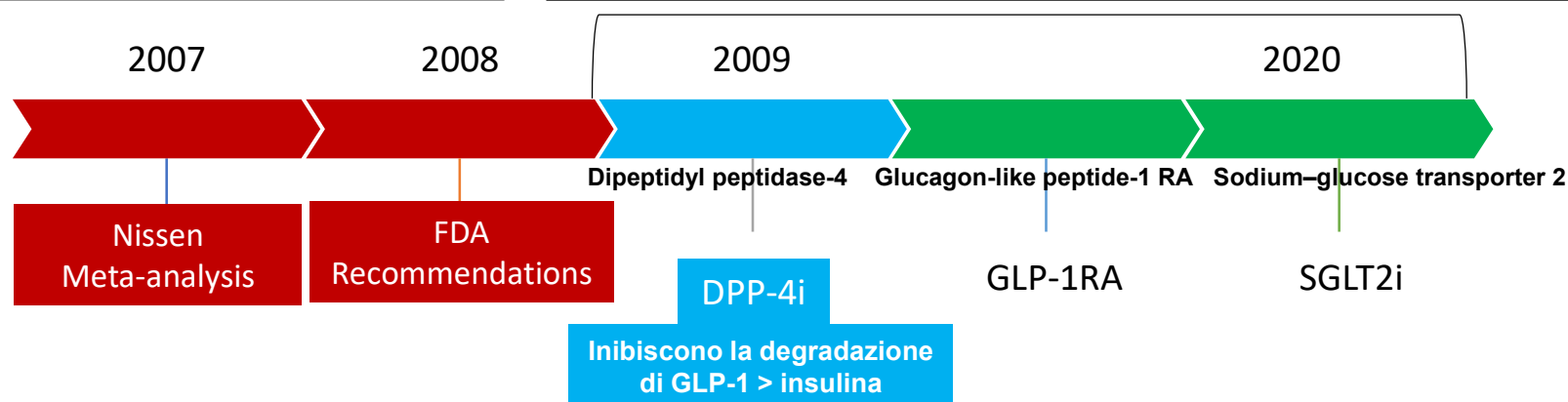
Dopo il riscontro di effetti CV indesiderati indotto dal rosiglitazone (> rischio IMA 30% e della morte CV)



(Nissen SE et al, NEJM 2007)

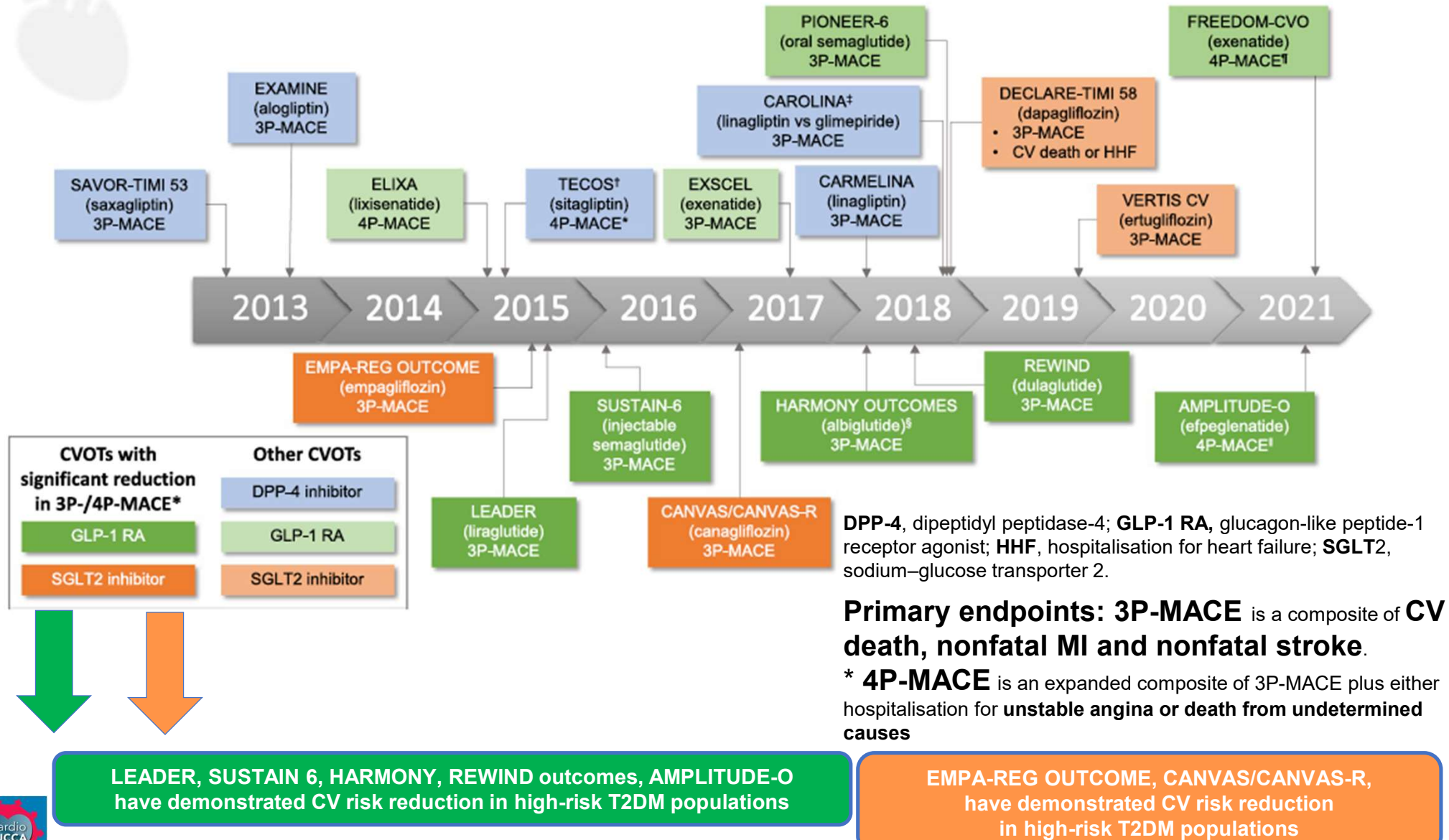
La FDA nel dicembre **2008** disponeva di produrre **studi randomizzati di sicurezza* vs placebo nel T2DM superando di fatto le valutazioni limitate solo al controllo iperglicemico** (metformina, sulfaniluree, insulina, pioglitazone)

* Non inferiorità, alto rischio, alta numerosità x < durata, «on top» di una terapia ottimale e stili di vita



Cronologia di 18 CVOTs pubblicati (> 150.000 diabetici)

Classico esempio di serendipità per gli studi che oltre la sicurezza GLP-1 e SGLT-2i mostravano superiorità (3P-MACE) rispetto al placebo



DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HHF, hospitalisation for heart failure; SGLT2, sodium-glucose transporter 2.



GLP-1 RA (glucagon-like peptide 1 receptor agonists)

- **Ormoni che aumentano il rilascio di insulina «effetto incretina»** secreti *principalmente* dalle cellule L e K intestinali dell'ileo e del colon in risposta al pasto, variano:
 - per durata di azione
 - efficacia clinica
 - proprietà farmacocinetiche (exenatide, lixisenatide, liraglutide, dulaglutide, semaglutide)
- **Rilasciati solo in presenza di iperglicemia** con una risposta secretoria di insulina che è glucosio dipendente **per cui non causano ipoglicemia**

Effetti farmacologici del GLP-1

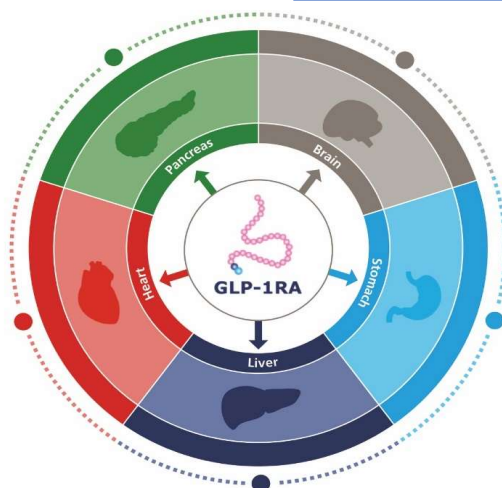
- Aumenta il rilascio di insulina
- Inibisce la secrezione di glucagone
- Stimola la proliferazione delle cellule β
- Inibisce l'apoptosi delle cellule β
- Aumenta il rilascio di somatostatina

↓ Pressione arteriosa sistolica
↓ Progressione della placca

↓ Iperglicemia
↓ Obesità
↓ Metabolismo acidi grassi
↓ Infiammazione

- Inibisce la gluconeogenesi epatica
- Riduce la steatosi e la fibrosi epatica
- Rallenta la velocità di svuotamento gastrico
- Rallenta la peristelsi del piccolo intestino
- Aumenta il rilascio degli enzimi pancreatici

- Interagisce con i centri regolatori della fame
- Aumenta il senso di sazietà
- Riduce l'appetito



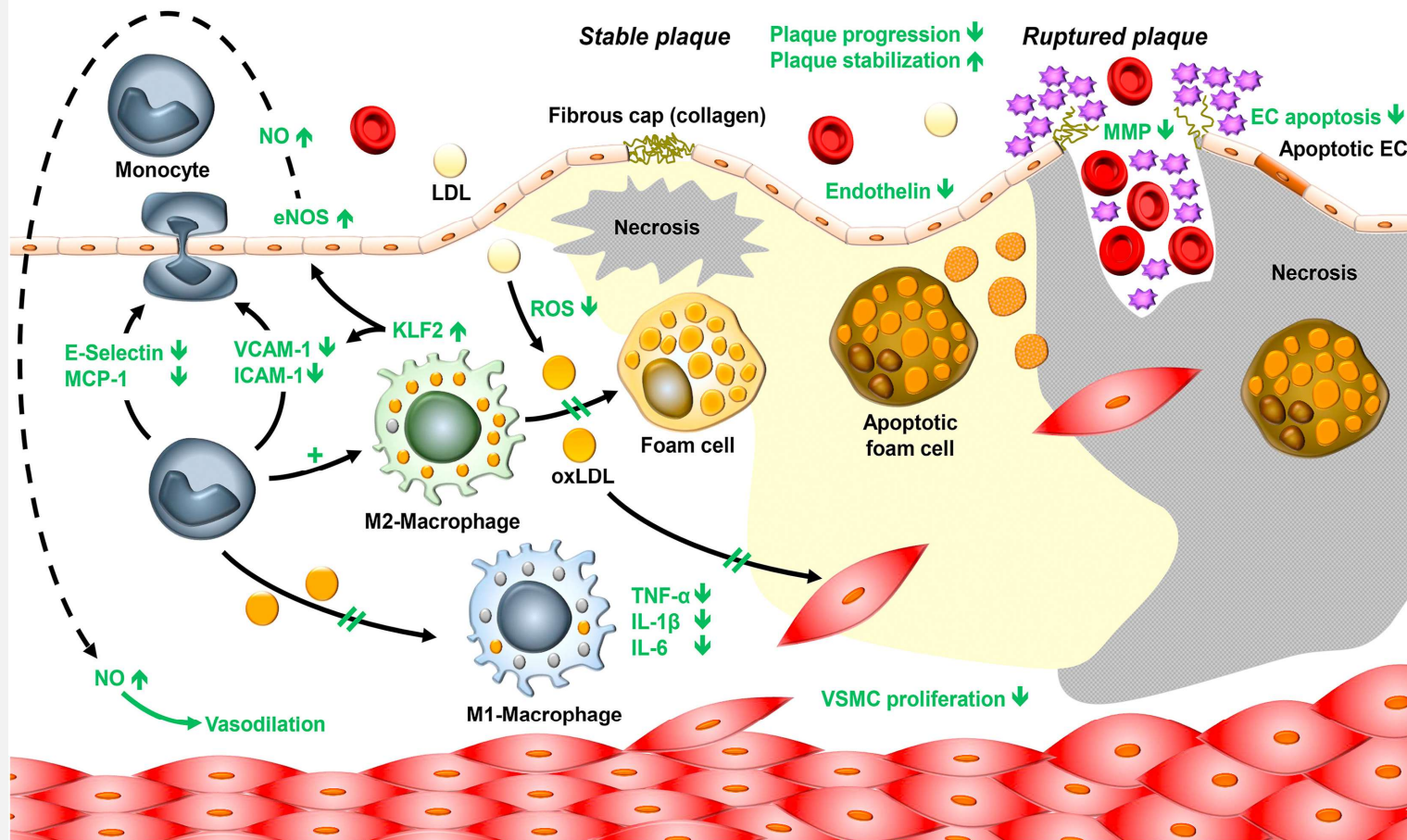
- Incrementa il metabolismo degli adipociti bruni
- Riduce i depositi lipidici negli adipociti bianchi
- Favorisce la perdita di peso

- Campbell JE, DJ Drucker. *Cell Metab.* 2013;17:819–837; 2
- Marso SP et al. *N Engl J Med.* 2016;375:311–322;
- Ryan D, Acosta A. *Obesity.* 2015;23:1119–1129;
- Hogan AE et al. *Diabetologia.* 2014;57:781–784;
- Baggio LL, Drucker DJ. *J Clin Invest.* 2014;124:4223–4226;

- Bagger JI et al. *Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:4541–4552;
- Flint A et al. *J Clin Invest.* 1998;101:515–520;
- Tong J, D'Alessio D. *Diabetes.* 2014;63:407–409; 10
- Armstrong MJ, et al. *J Hepatol.* 2016;64:399–408;
- Armstrong MJ, et al. *Lancet.* 2016;387:679–90.

Meccanismi antinfiammatori dei GLP-1 RA

< aterosclerosi e < sviluppo di complicanze CV



- Le LDL sono trasformate nella cellula a **oxLDL** che insieme a **monociti e macrofagi** attivano le **citochine infiammatorie** e le **molecole di adesione** come **VCAM-1, MCP-1, E-selectin e ICAM-1**

- Questo processo è ridotto dalla **stimolazione del recettore GLP-1** che limita l'accumulo di monociti nella parete vascolare rendendo la placca + stabile

- Le **cellule endoteliali**
 - esprimono più **eNOS**
 - producono più **NO**
 - sopprimono la **formazione di endotelina**

la muscolatura liscia vascolare si rilassa, si vasodilata in un contesto di

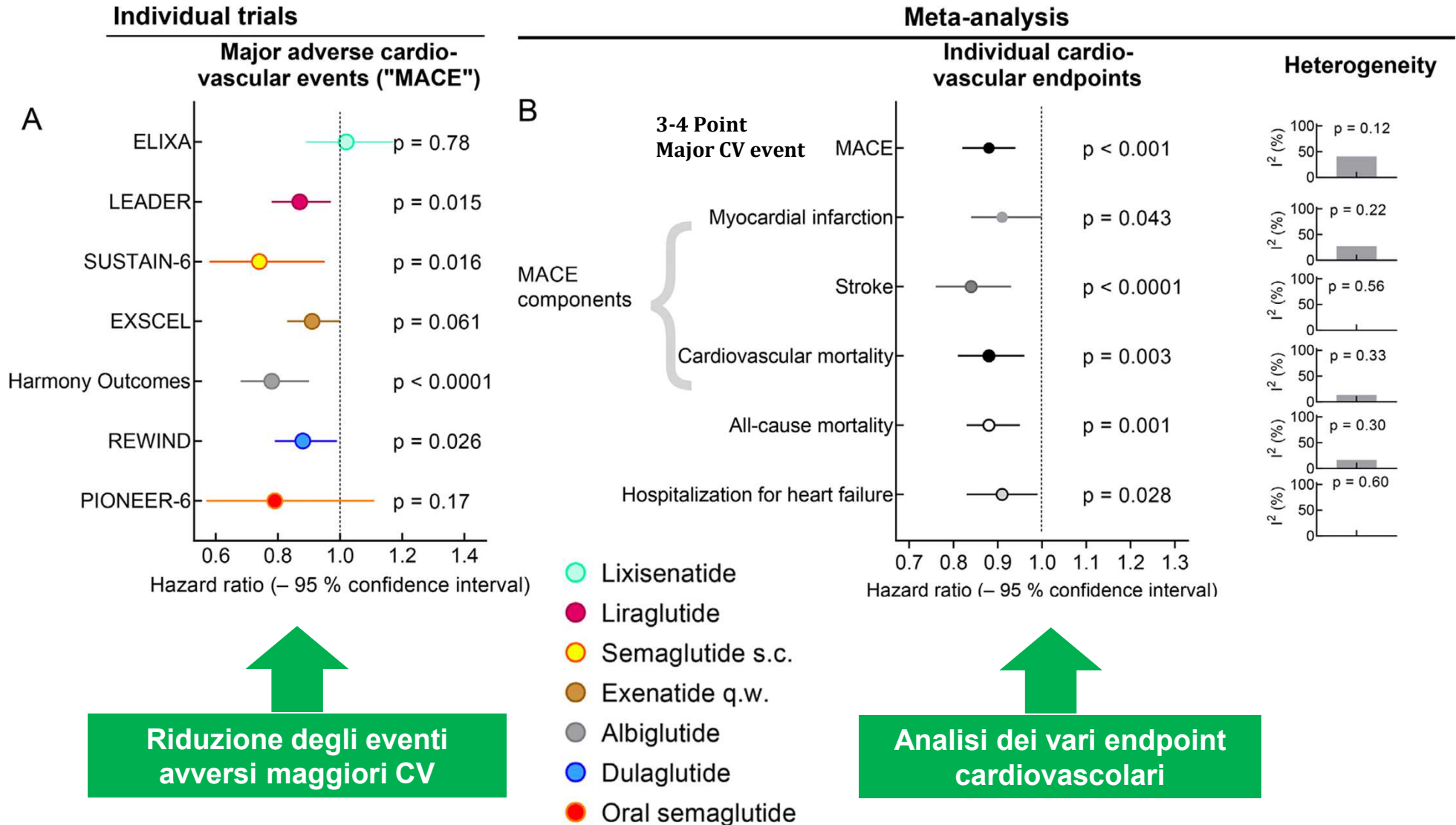
< flogosi
< deposito lipidi

EC: endothelial cell, **eNOS:** endothelial nitrous oxide synthase, **ICAM-1:** intercellular adhesion molecule-1, **KLF-2:** Krüppel-like factor-2, **MCP-1:** monocyte chemoattractant protein-1, **oxLDL:** oxidized low-density lipoprotein, **ROS:** reactive oxygen species, **TNF-α:** tumor necrosis factor, **VCAM-1:** vascular cell adhesion protein 1, **VSMC:** vascular smooth muscle cell.



Nauck MA et al. MOLECULAR METABOLISM 46 (2021)
<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>

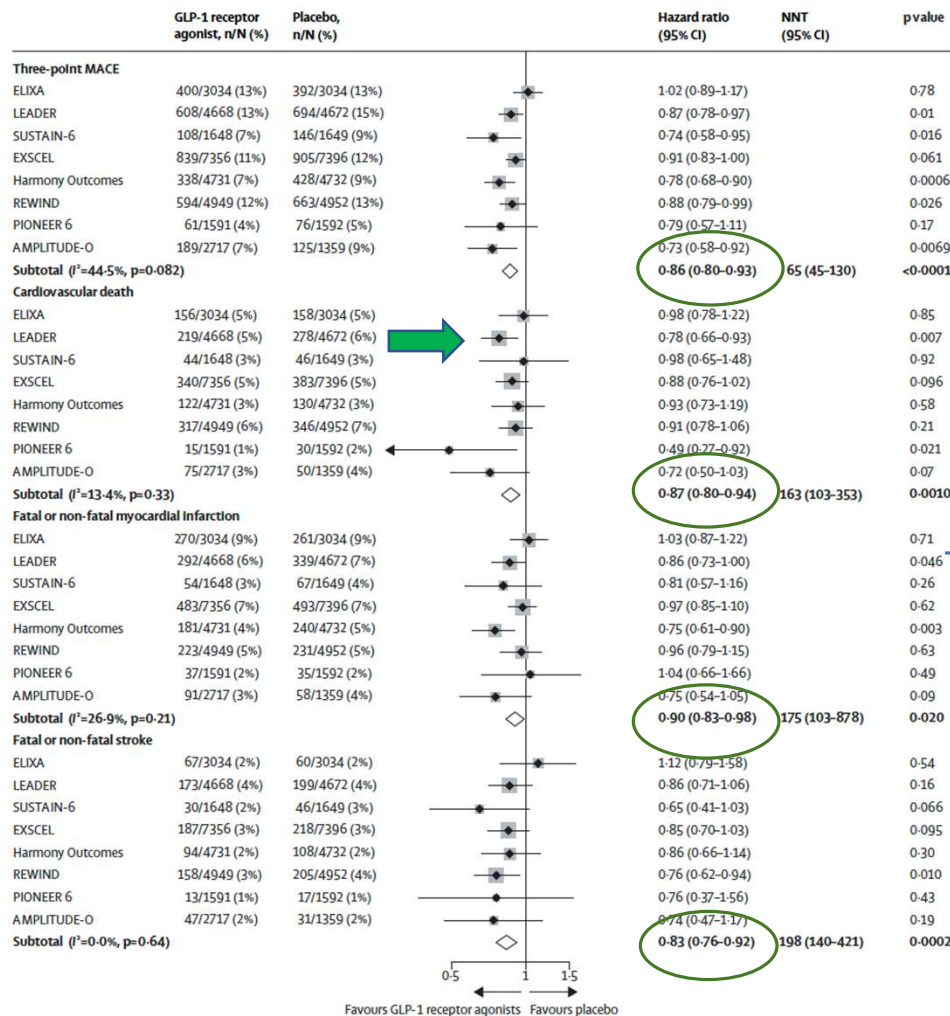
I risultati di 7 studi di outcome cardiovascolari (56.000 pts con CVD) che hanno confrontato gli GLP-1 RA con il placebo su un background di cura standard



Kristensen SL et al. Lancet Diabetes Endocrinol 7:776-85, 2019

Risk of MACE and each of its components

CV protection in 60.080 patients treated with GLP-1 RA



This appears to be a class effect

MACE 3P

RR reduction **14%**
p<0,0001

CV Death

RR reduction **12%**
p=0,0010

MI

RR reduction **10%**
p=0,020

Stroke

RR reduction **17%**
p=0,0002

H x HF

RR reduction **11%**

e-GFR

RR reduction **14%**



Sattar N. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol August 20, 2021

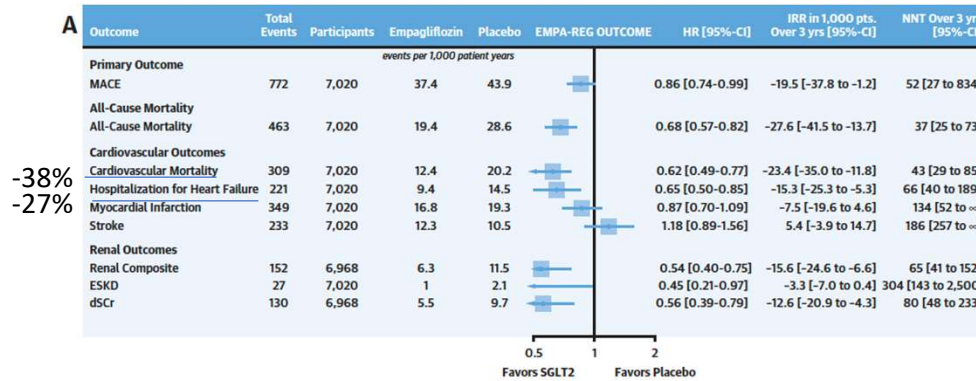
SGLT2 e meccanismo di azione

Inibiscono selettivamente i co-trasportatori sodio-glucosio (> SGLT2 a livello del tubulo renale) inducendo una **diuresi osmotica** con riduzione del riassorbimento prox di glucosio e sodio



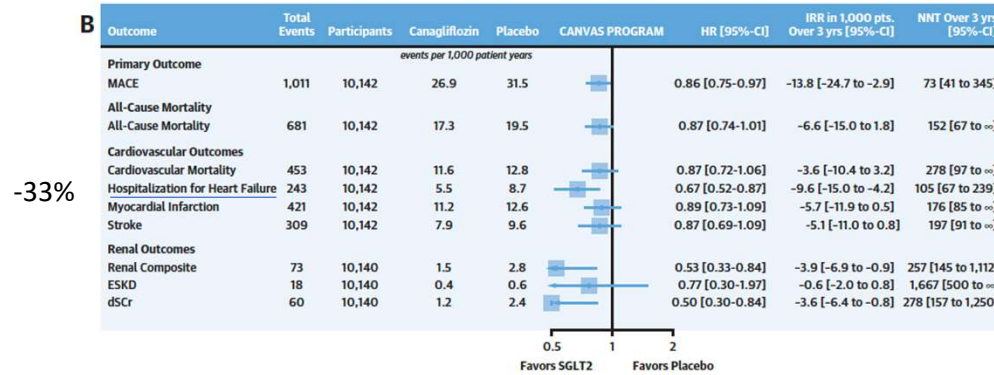
All-Cause Mortality, Cardiovascular Events, and Renal Outcomes in Cardiovascular Outcome Trials of **SGLT-2** Inhibitors

EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin)



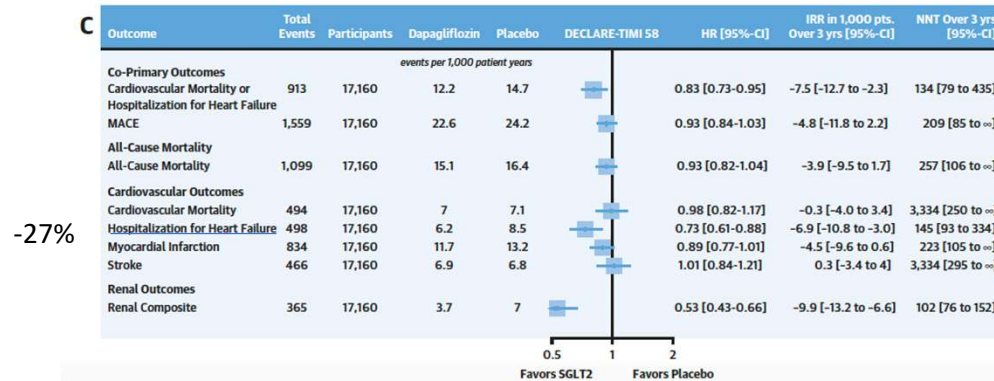
-38%
-27%

CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study)



-33%

DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis In Myocardial Infarction 58) trial

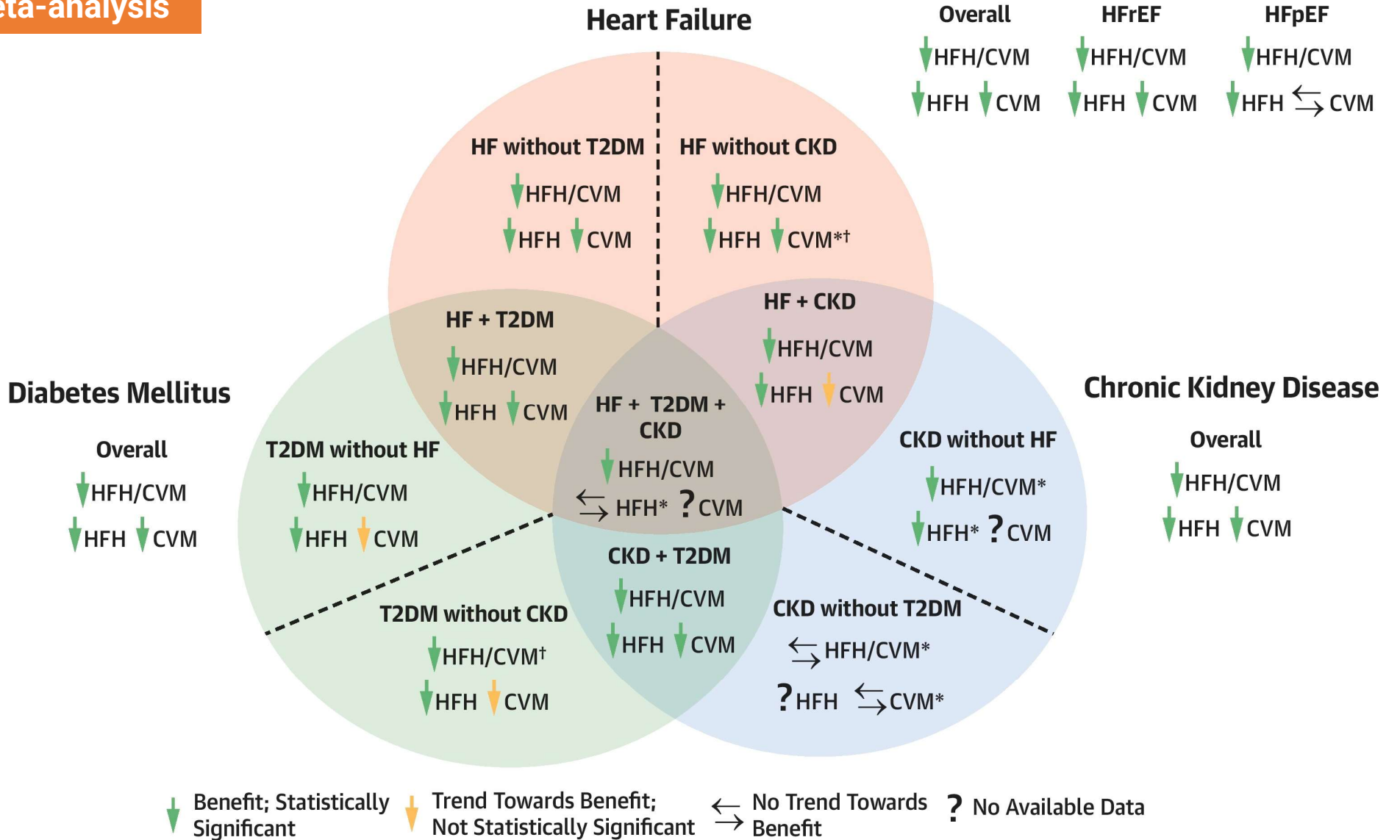


-27%



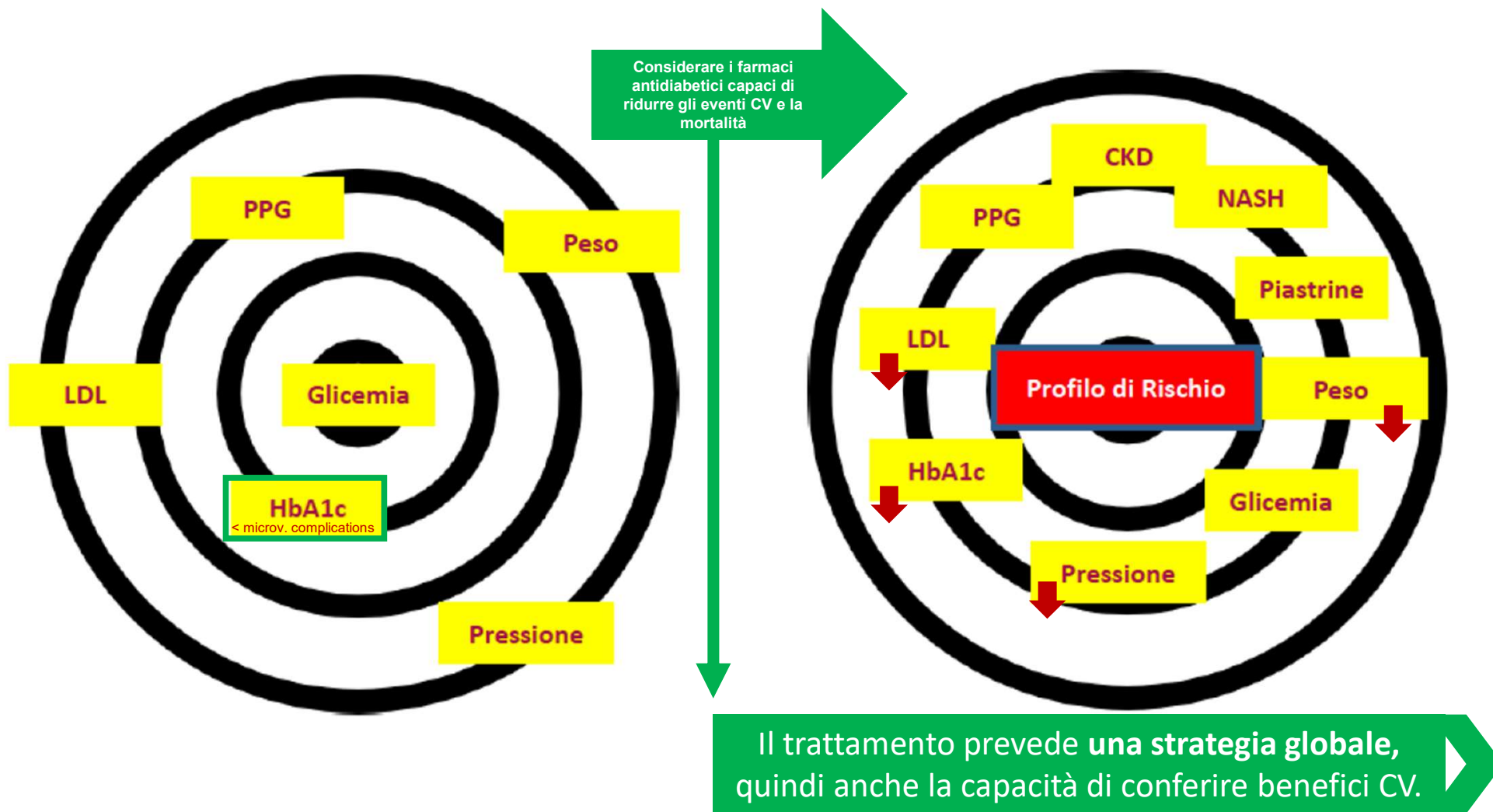
CENTRAL ILLUSTRATION: Effect of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes Across Different Patient Populations

Meta-analysis



Usman MS, et al. J Am Coll Cardiol. 2023;81(25):2377-2387.

Dall'approccio glucocentrico alla prevenzione delle complicanze CV



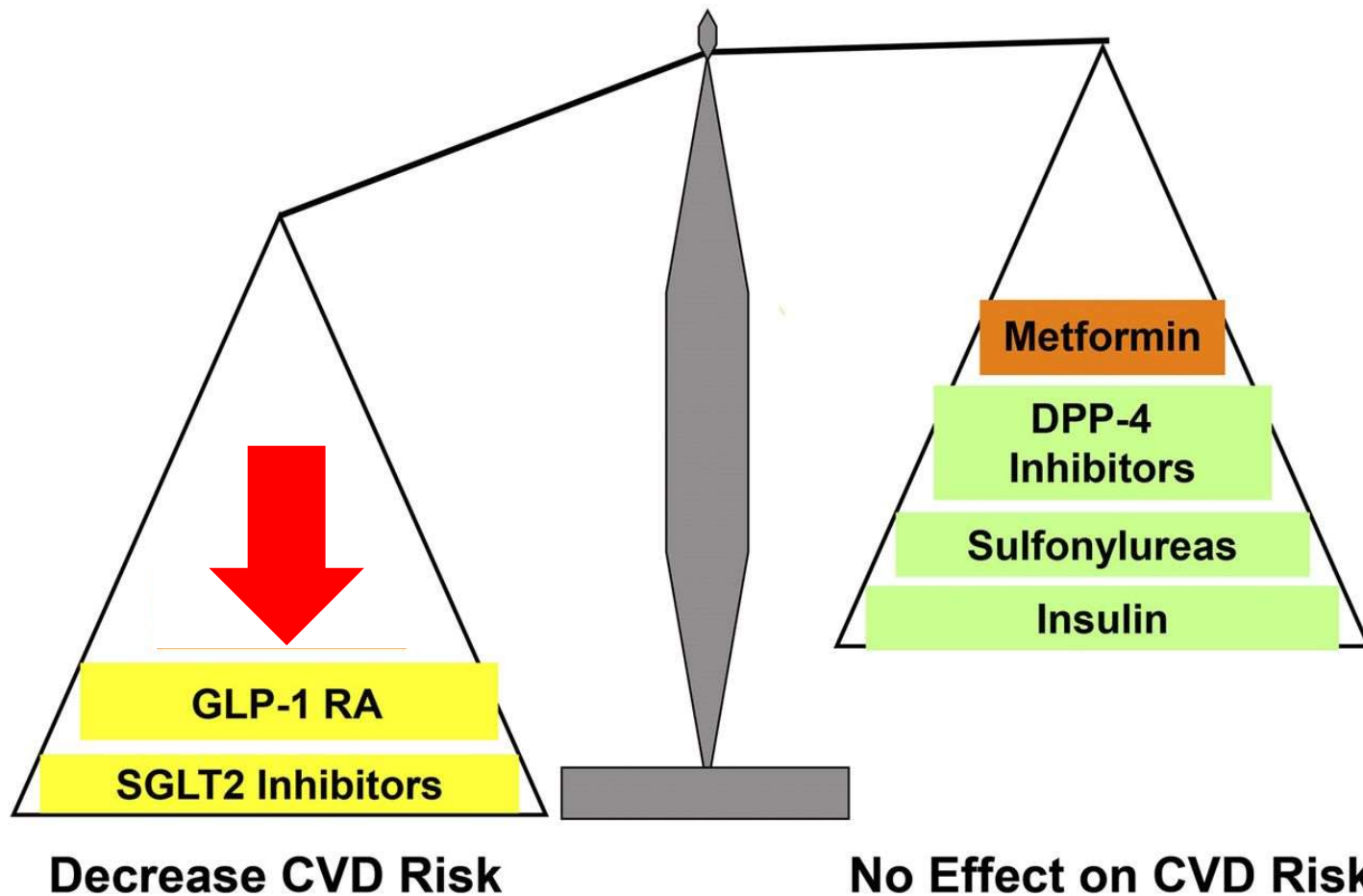
« Treat the patient not his sugar. Reduce the CV risk not only the HbA1c »

Davies MJ, et al. Cardiovascular Diabetology (2022) 21:144

Dai CVOTs scaturisce il cambio di paradigma nella terapia del T2DM

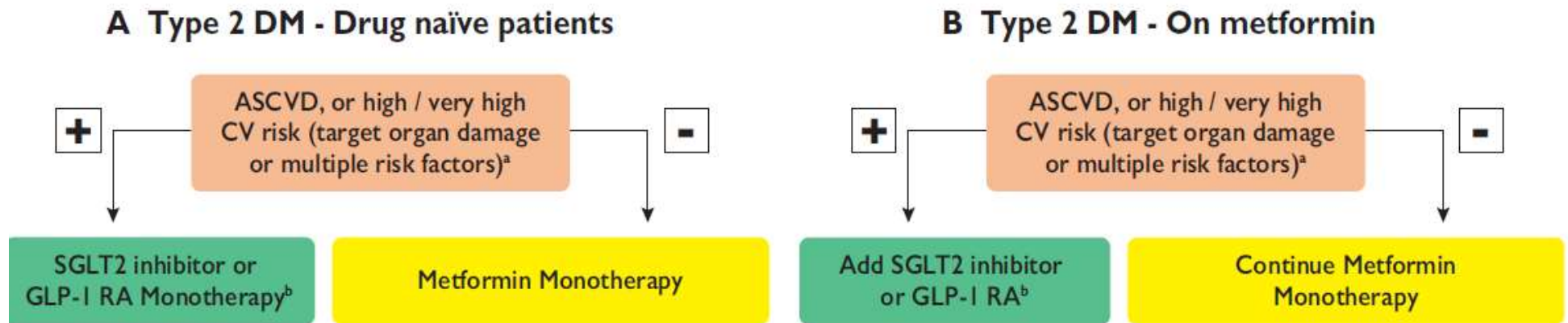


**Non tutti gli agenti antidiabetici sono uguali
nel ridurre il rischio cardiovascolare**



ESC/EASD European Association for the Study of Diabetes 2019 in T2DM

1. Stratificare il rischio CV
2. Dare priorità alla riduzione degli eventi CV con SGLT2i e/o GLP-1 RA nei pts con ASCVD, con rischio CV alto e molto alto, sia non in terapia con metformina o già in terapia



CV risk categories in patients with DM

Very high-risk	Patients with DM and established CVD or other target organ damage ^a or three or more major risk factors ^b or early onset T1DM of long duration (>20 years)
High-risk	Patients with DM duration ≥10 years without target organ damage plus any other additional risk factor
Moderate-risk	Young patients (T1DM <35 years; T2DM <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors

^aProteinuria, renal impairment defined as eGFR < 30mL/min/1.73m², left ventricular hypertrophy, or retinopathy.

^bAge, hypertension, dyslipidaemia, smoking, obesity

^aUse drugs with proven CVD benefit; ^bProteinuria, kidney failure defined as eGFR <30 mL/min/1.73 m², left ventricular hypertrophy, or retinopathy; ^cAge, hypertension, dyslipidemia, smoking, obesity. Adapted from Cosentino F et al. Online ahead of print. Eur Heart J. 2019.



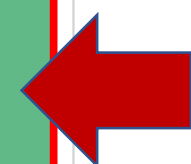
2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice



Revised recommendations (2)



<i>Risk factors and interventions at the individual level</i>			
2016 CVD Prevention Guidelines	Class	2021 CVD Prevention Guidelines	Class
In patients with type 2 DM and CVD, use of an SGLT2 inhibitor should be considered early in the course of the disease to reduce CVD and total mortality.	IIa	In persons with type 2 DM and ASCVD, the use of a GLP-1RA or SGLT2 inhibitor with proven outcome benefits is recommended to reduce CV and/or cardiorenal outcomes.	I



Recommendations for treatment of diabetes mellitus (5)



Recommendations	Class	Level
Treatment of hyperglycaemia and ASCVD/cardiorenal risks (continued)		
In persons with type 2 DM and ASCVD, the use of a GLP-1RA or SGLT2 inhibitor with proven outcome benefits is recommended to reduce CV and/or cardiorenal outcomes.	I	A

www.escardio.org/guidelines

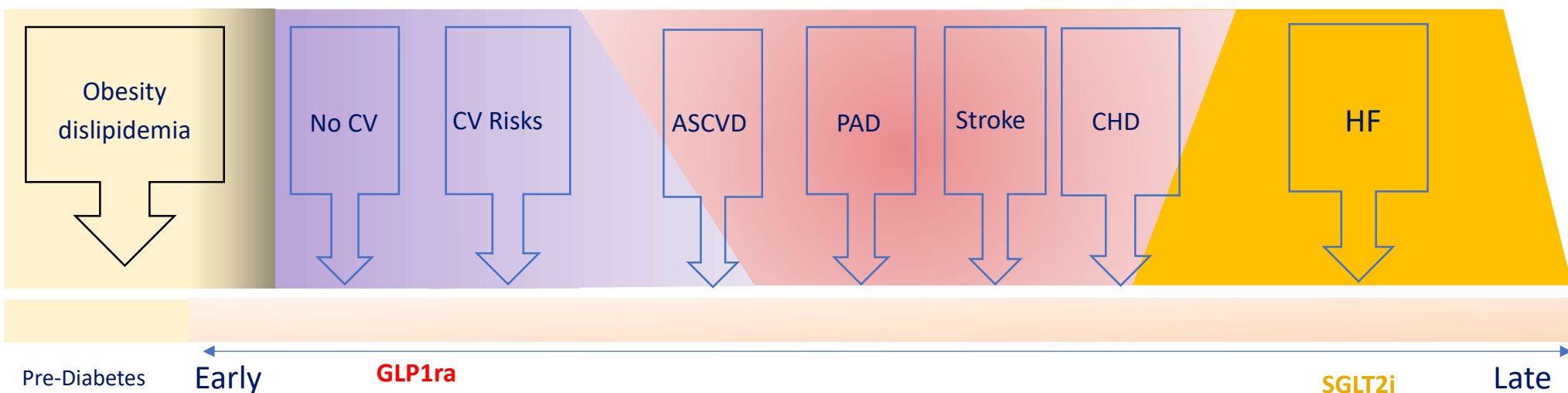
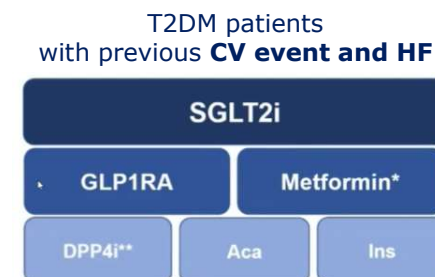
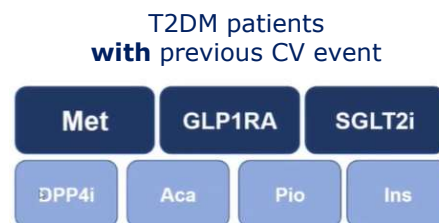
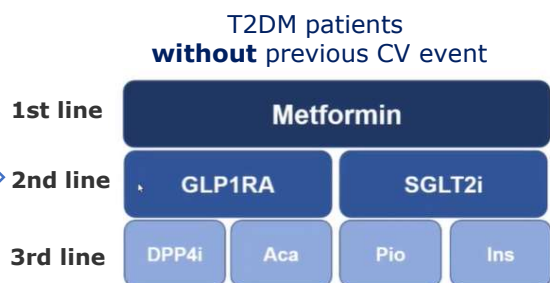
2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (European Heart Journal 2021 – doi:10.1093/eurheartj/ehab484)



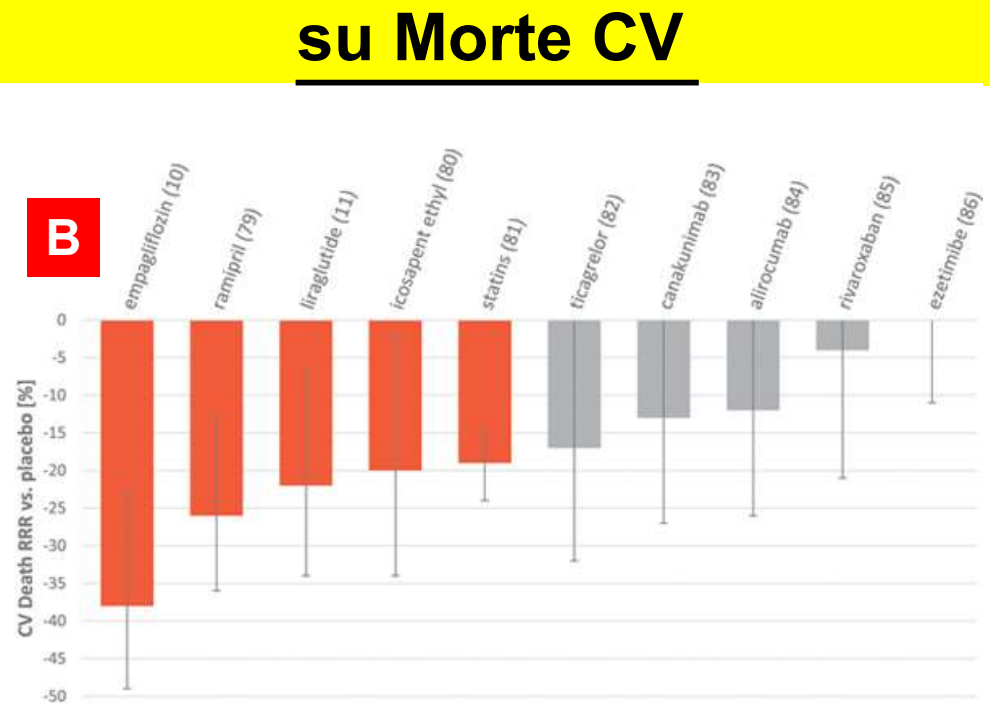
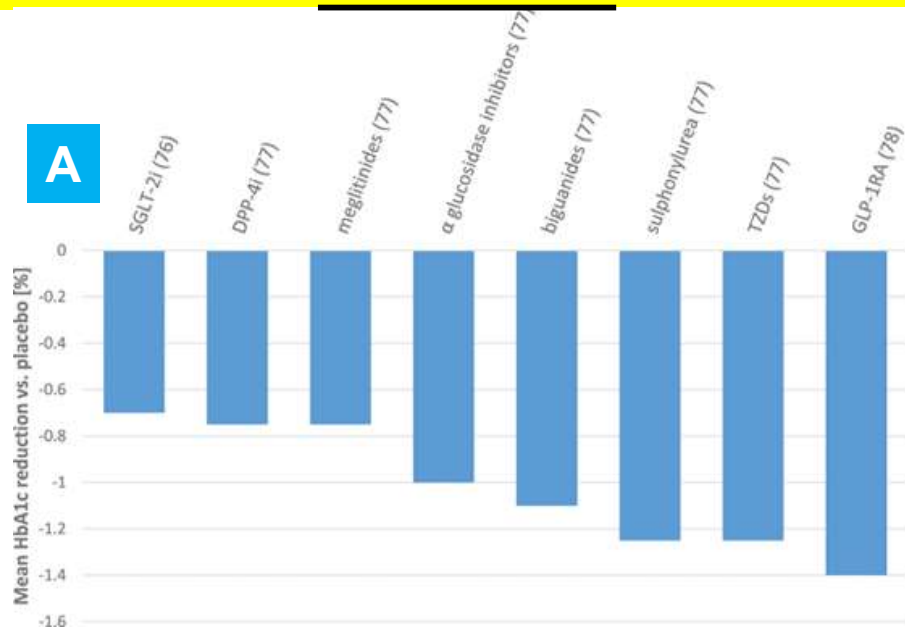
New Paradigm of Management of the **Cardiometabolic Continuum**



Italian Guidelines
for Diabetes
Management 2021



Confronto di farmaci Vs SGLT-2i e GLP-1RA su HbA1c

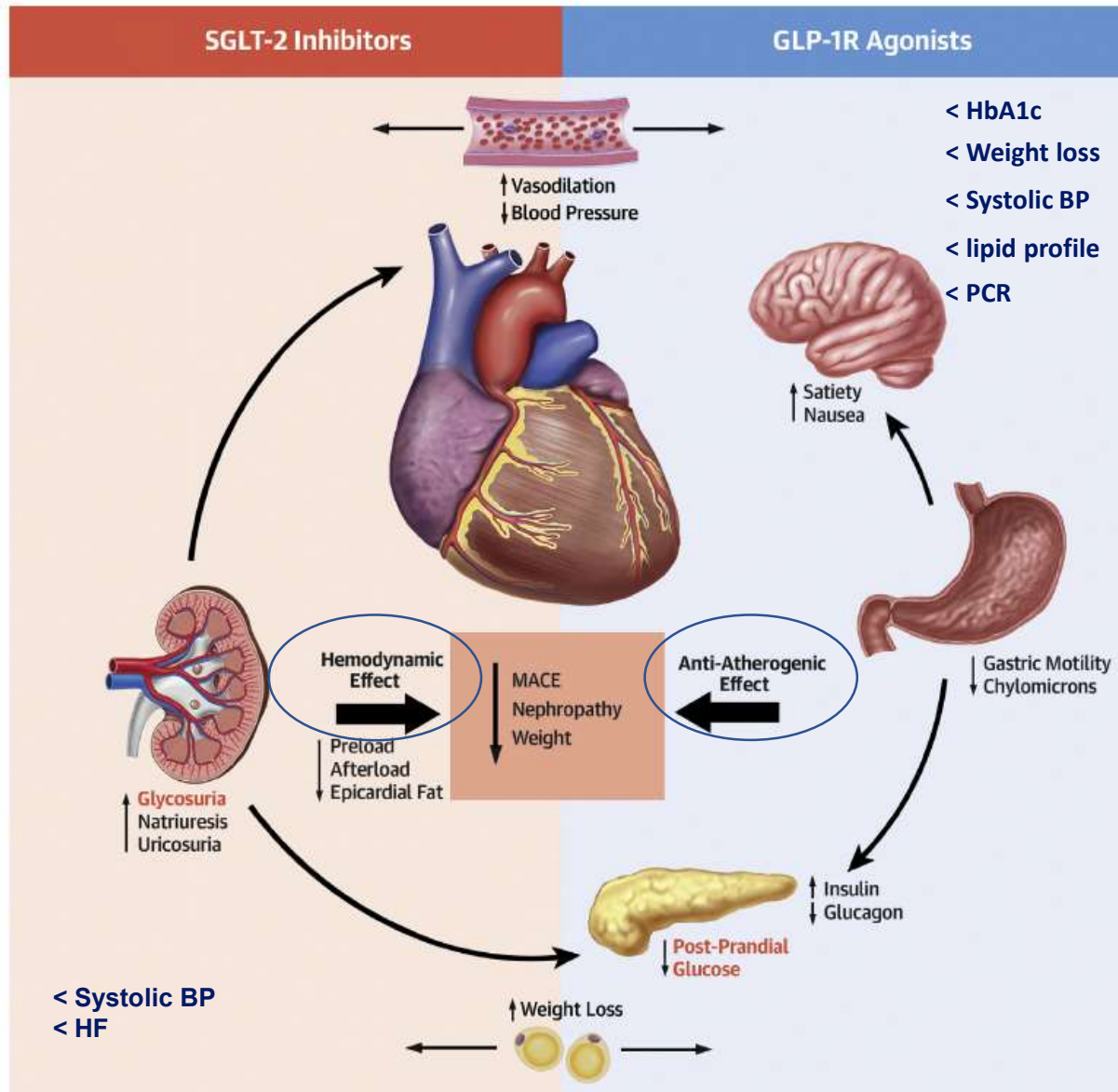


- **A** - Riduzione media di HbA1c con le comuni terapie ipoglicemizzanti
- **B** - Riduzione media del rischio relativo di morte CV in studi con classici farmaci CV utilizzati in pts con ASCVD (rosso = significativo; grigio = non-significativo)



Un testa a testa che esprime l'importanza di riformulare il ruolo **come prioritari farmaci CV** per gli effetti sulla prognosi simili ai tradizionali farmaci CV tanto da aver dimostrato efficacia sulla mortalità persino «on top» di terapie di prevenzione e di stili di vita

Diversity of Physiologic Effects of GLP1-RA and SGLT2i



Wicox, T. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75(16):1956-74

2023: il cardiologo & il T2DM

- I cardiologi conoscono bene i farmaci antiaggreganti, EBPM, antidiplidemici, antipertensivi, **ma dovranno accrescere la sensibilità verso le glifozine e le incretine** per gestire meglio il rischio CV
- Il primo passo sarà quello di non considerare questi farmaci solo come antidiabetici, ma **disaccoppiare culturalmente la riduzione di Hb A1c dai vantaggi nella riduzione degli eventi CV (il cambio di paradigma)**
- Non basta conoscere, occorre agire e non perdere tempo!

Spunti di riflessione

- Nel T2DM il rischio di sviluppare aterosclerosi è una realtà



- I diabetici ad alto rischio CV sono valutati in ambulatori di Cardiologia



- GLP1 e SGLT2 migliorano la prognosi CV, ma sono «**sottoutilizzati**»



- La loro **inerzia terapeutica** favorisce gli eventi CV



- Nella gestione del T2DM è irrinunciabile **la collaborazione clinica** tra cardiologi, diabetologi e medici di base nei pts con cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco e insufficienza renale

Are We Ready to Bell The Cat?

A Call for Cardiologists to Embrace Glucose-Lowering Therapies Proven to Improve Cardiovascular Outcomes

An old fable, “Belling the Cat,” tells a story about a concerned group of mice that debate plans to nullify the threat of a menacing cat. One proposes placing a bell around its neck so that they are warned of its approach. The plan is met with applause, and the mice rejoice that their conundrum has been solved. This lasts until an old mouse asks, “That is all well, but who is to bell the

Michael E. Nassif, MD
Mikhail Kosiborod, MD

Un saggio anziano topo si alzò in piedi e disse «Il piano è ammirevole, ma chi mettere la campanella al gatto?

E' facile proporre soluzioni impossibili.

Morale: una cosa è dire, un'altra è fare»



Esiste un parallelo tra la favola e il nostro attuale approccio alla gestione del rischio CV nei pts con T2DM



Real-world use and modeled impact of glucose-lowering therapies evaluated in recent cardiovascular outcomes trials: An NCDR[®] Research to Practice project

Suzanne V Arnold¹, Silvio E Inzucchi², Fengming Tang¹, Darren K McGuire³, Sanjeev N Mehta⁴, Thomas M Maddox⁵, Abhinav Goyal⁶, Laurence S Sperling⁶, Daniel Einhorn⁷, Nathan D Wong⁸, Kamlesh Khunti⁹, Carolyn SP Lam¹⁰ and Mikhail Kosiborod¹

European Journal of Preventive
Cardiology
0(00) 1–9
© The European Society of
Cardiology 2017
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/2047487317729252
journals.sagepub.com/home/ejpc


Analisi in 313 ospedali pts diabetici con CVD manifeste o ad alto rischio CV avevano una probabilità 3-8 volte maggiore di ricevere terapie che NON hanno mostrato di ridurre le complicanze CV (insulina, sulfaniluree o DPP 4 i) rispetto a GLP-1 analoghi o SGLT-2 inibitori

- **Solo il 5% dei pazienti diabetici con criteri di inclusione EMPA-REG assumeva SGLT-2i**
- **Solo il 6% dei pazienti con criteri di inclusione LEADER assumeva GLP-1 analoghi**

Conclusioni

< CLINICAL ADVANCES IN NOVEL DIABETES CARE

Online course

From Medscape Education

CME / CE

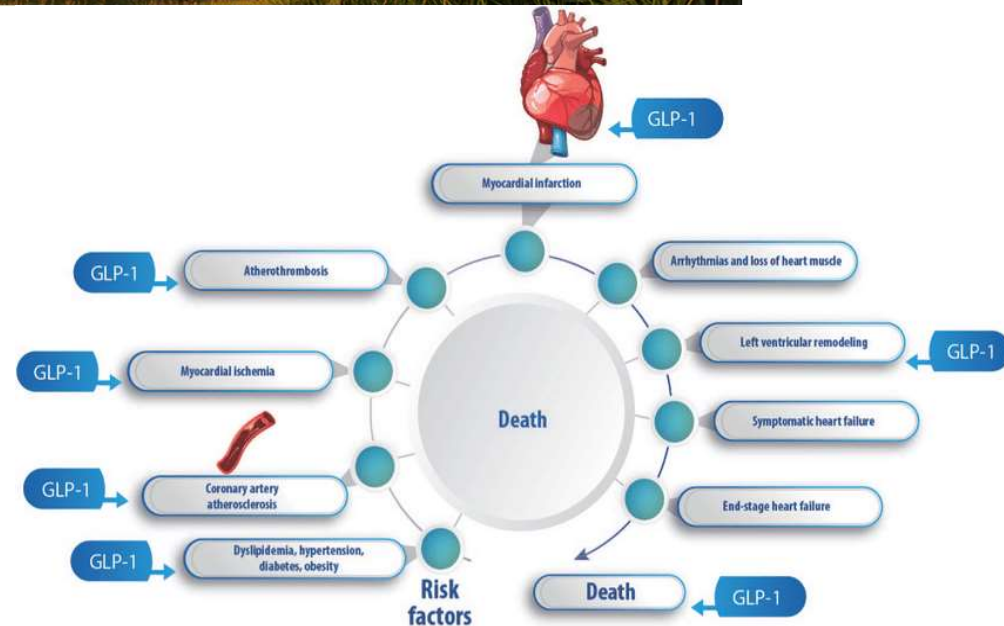
Comprehensive Care of the Patient With Diabetes at High Cardiovascular Risk: Cardiology First?

Authors: Tina Vilsbøll, MD, DMSc; Nikolaus Marx, MD; David J. Burnett, RN Faculty and Disclosures

CME / CE Released: 10/4/2022 Valid for credit through: 10/4/2023

Cardiologi First?

1. Farsi carico del continuum CV e intervenire con un *early treatment* dei fattori di rischio
2. Implementare terapie efficaci su prognosi, riduzione del rischio e complicanze CV
3. Superare
 - la carenza di conoscenze
 - la percezione errata **che la cura del T2DM sia solo una competenza e responsabilità dei diabetologi**



2023: therefore a reasonable doubt remains!
«Cardiologists are we ready to bell the cat?»