

CONGRESSO REGIONALE

AMD-SID LAZIO

II DIABETE OGGI:

UNA MALATTIA SEMPRE PIÙ COMPLESSA



ROMA - 7/8 OTTOBRE 2022 - HOTEL QUIRINALE

Gliflozine: tra scompenso cardiaco e compromissione renale

Ilaria Giordani

UOC Diabetologia e Dietologia

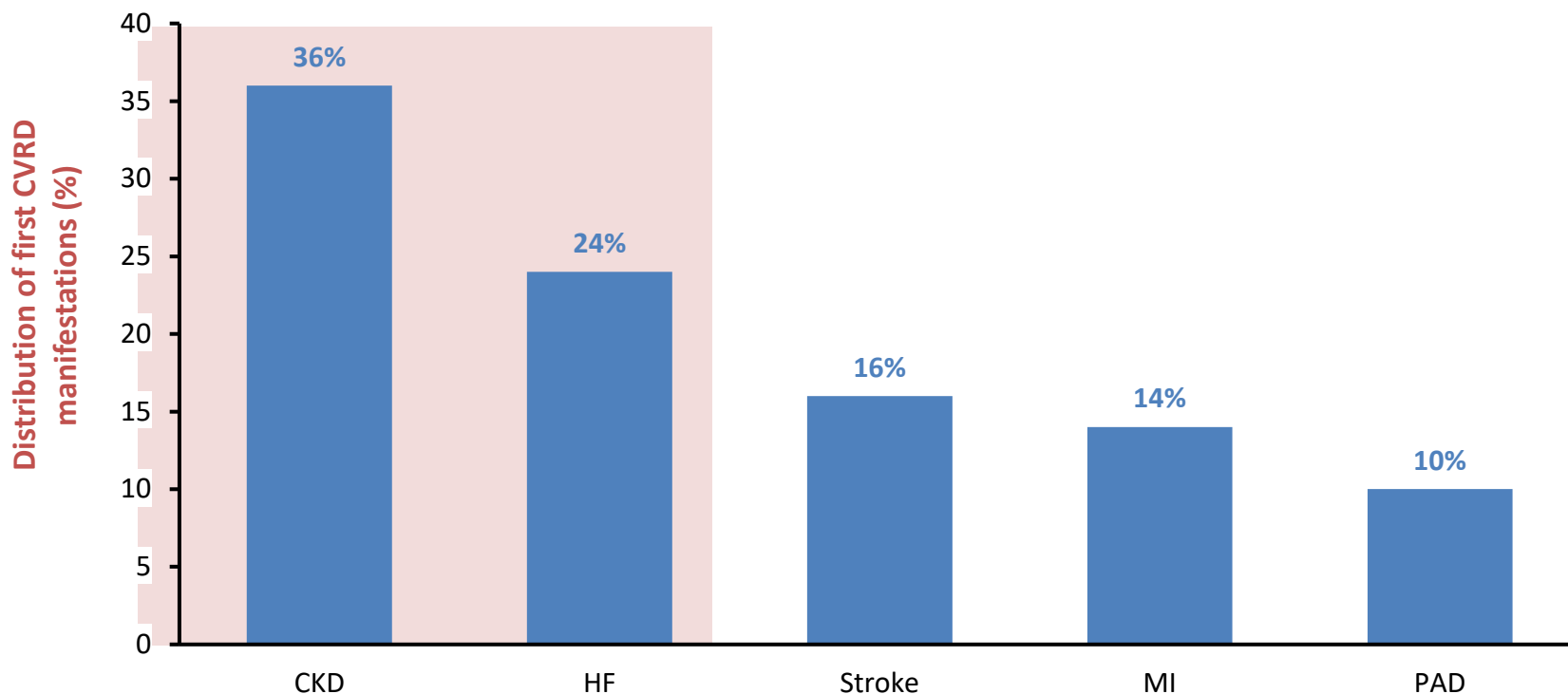
ASL Roma 1

La dr./sa Ilaria Giordani dichiara di non aver ricevuto finanziamenti da aziende farmaceutiche e/o diagnostiche negli ultimi due anni

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

CKD e HF sono le più frequenti manifestazioni cardiorenali di prima occorrenza in pazienti con T2D

In un grande studio multinazionale di coorte in pazienti con DM2 (N=772.336), il 18% (N=137.081) sviluppa la prima manifestazione CVRD (CV or renal disease) nel Follow Up 4.5 aa*



*All patients had no record of CV or kidney disease at study entry and were followed-up for a mean duration of 4.5 years, during which 137,081 patients developed a first CVRD manifestation. CKD, chronic kidney disease; CVRD, cardiovascular or renal disease; HF, heart failure; MI, myocardial infarction; PAD, peripheral artery disease; T2D, type 2 diabetes

SGLT2i riducono lo sviluppo e la progressione di HF e CKD in pazienti con T2D lungo il continuum del rischio CV e renale

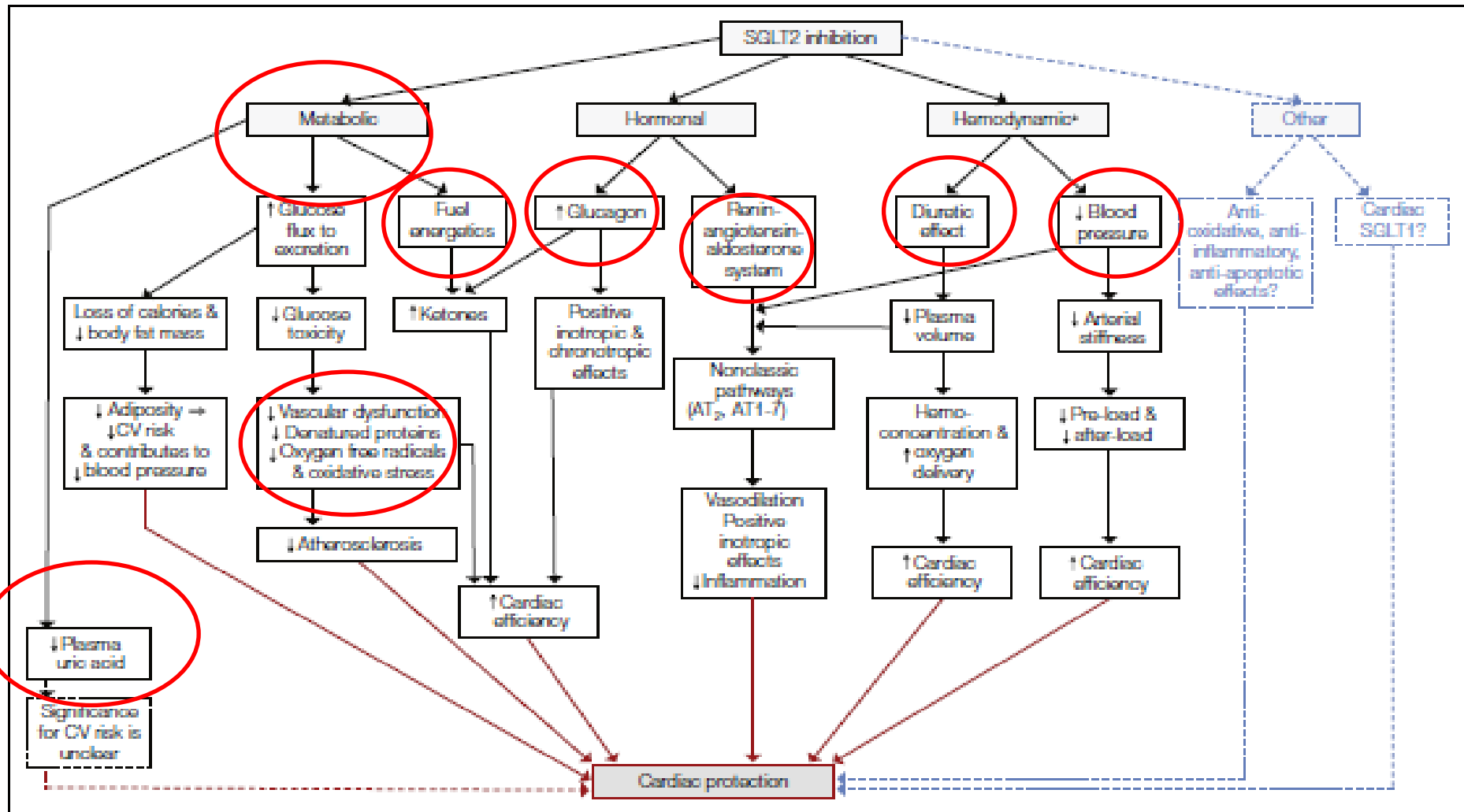
↓ Rischio ridotto	Programma CANVAS (canagliflozin)	DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozin)	EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin)	VERTIS CV (ertugliflozin)	CREDENCE* (canagliflozin)
	T2D + ASCVD o ≥2 fattori di rischio CV	T2D + nota ASCVD o multipli fattori di rischio	T2D + CVD	T2D + nota ASCVD	T2D + CKD albuminurica
3P-MACE [†]	↓ $p=0.02$	$p=0.17$	↓ $p=0.04$	$p=0.001$ for non-inferiority	↓ $p=0.01$
CV death or HHF [‡]	↓ $p=0.002^§$	↓ $p=0.005^¶$	↓ $p<0.001^§$	$p=0.11$	↓ $p<0.001$
CV death [‡]	$p=NR^{**}$	$p=NR^{**}$	↓ $p<0.001^§$	$p=NR^{**}$	↓ $p=0.05$
HHF [‡]	↓ $p=0.002^§$	↓ $p=NR^{**}$	↓ $p=0.002^§$	↓ $p=0.006$	↓ $p<0.001$
Composite kidney outcome ^{‡,††}	↓ $p=NR^{***}$	↓ $p=NR^{***}$	↓ $p<0.001^{§§}$	$p=NR^{***}$	↓ $p=0.00001^{††}$

Cells coloured light blue indicate that the upper bound limit of the confidence interval for the active versus placebo comparison is below unity (<1.00)

Comparison of studies should be interpreted with caution due to differences in study design, populations and methodology

*CREDENCE was a kidney outcomes trial; [†]Primary endpoint was 3P-MACE in EMPA-REG OUTCOME and CANVAS Program (co-primary endpoint in DECLARE-TIMI 58), p -values are for superiority, except for 3P-MACE in VERTIS CV, which is for non-inferiority; [‡]Secondary or exploratory endpoints as defined in the study protocols; [§]Nominal p -value; [¶]Co-primary endpoint in DECLARE-TIMI 58; ^{**} p -value not reported in publication; ^{††}Primary endpoint in CREDENCE; ^{‡‡}Composite kidney endpoints were defined differently across trials. See the slide notes for abbreviations and references

Possibili meccanismi di protezione cardiaca in EMPA-REG OUTCOME

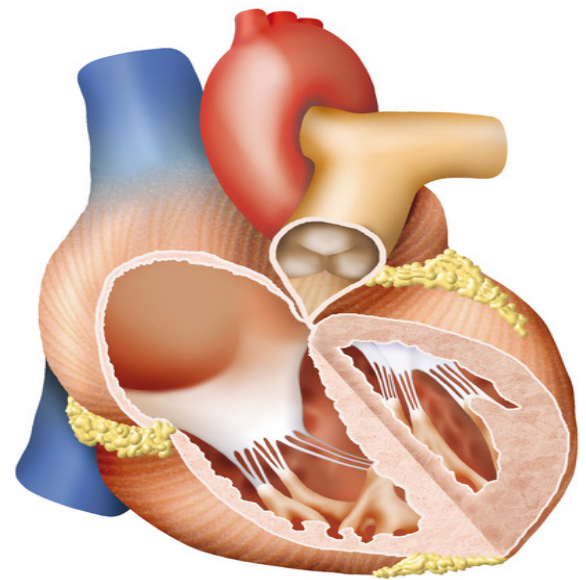


^a modificazioni emodinamiche che coinvolgono il rene non sono mostrate, sebbene esse possano influenzare la funzione cardiaca

AT₂ = pathway angiotensina II tipo 2

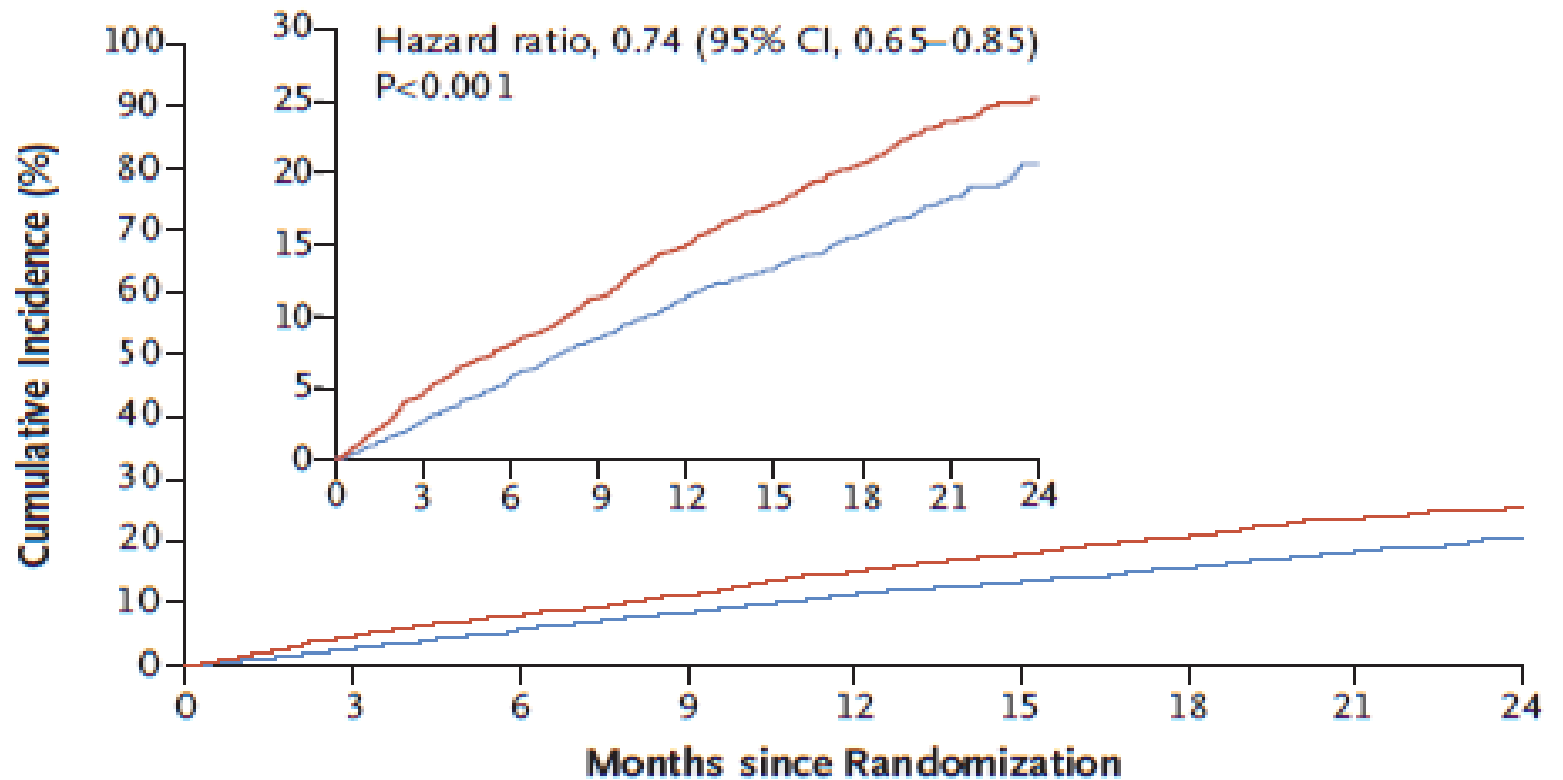
AT1-7 = attivazione angiotensina 1-7

Gliflozine e scompenso cardiaco



DAPA-HF

Dapagliflozin riduce significativamente il rischio relativo di morte CV o peggioramento dello HF



No. at Risk

Placebo	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210
Dapagliflozin	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

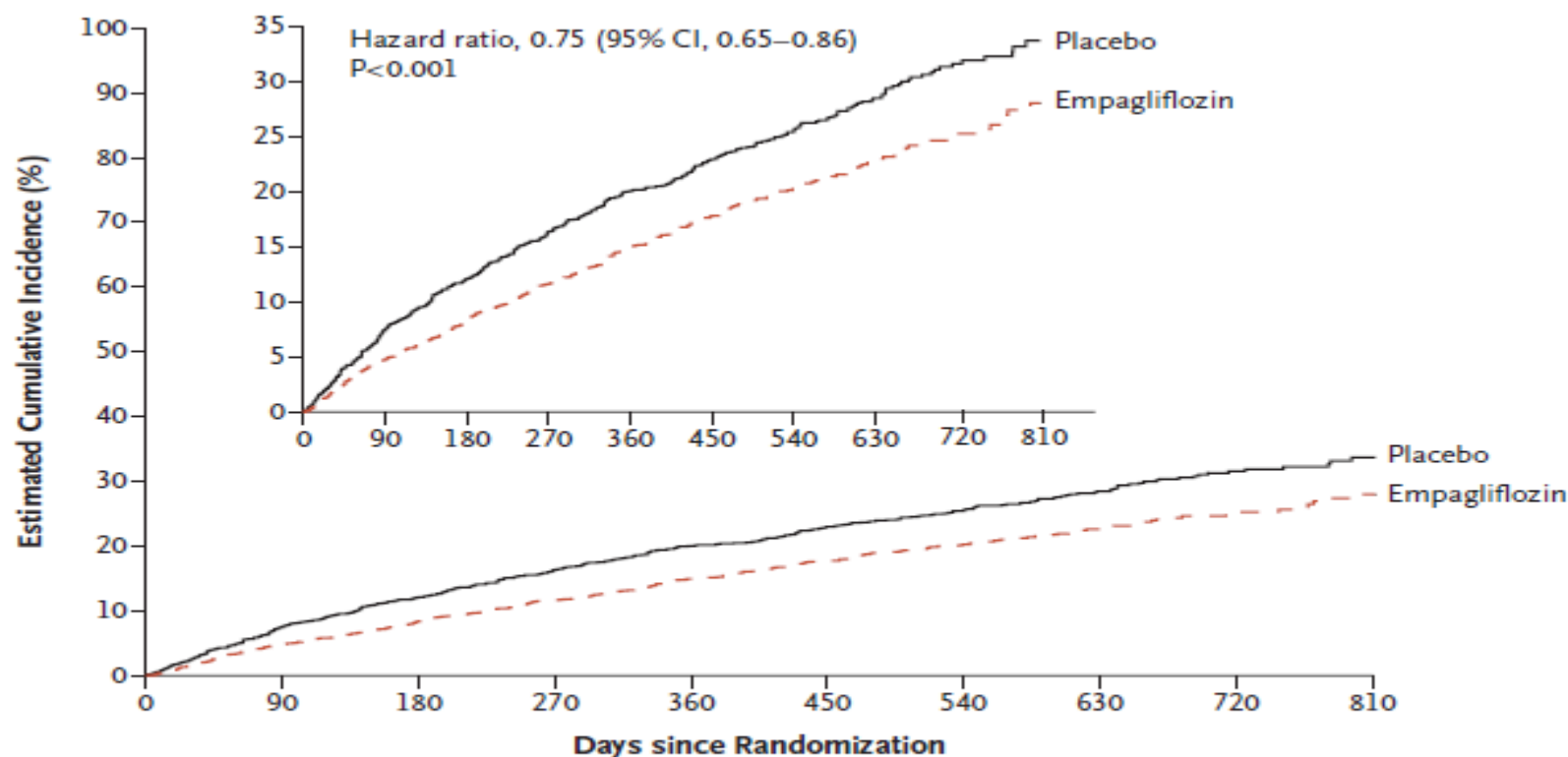
OCTOBER 8, 2020

VOL. 383 NO. 15

Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure

M. Packer, S.D. Anker, J. Butler, G. Filippatos, S.J. Pocock, P. Carson, J. Januzzi, S. Verma, H. Tsutsui, M. Brueckmann, W. Jamal, K. Kimura, J. Schnee, C. Zeller, D. Cotton, E. Bocchi, M. Böhm, D.-J. Choi, V. Chopra, E. Chuquiure, N. Giannetti, S. Janssens, J. Zhang, J.R. Gonzalez Juanatey, S. Kaul, H.-P. Brunner-La Rocca, B. Merkely, S.J. Nicholls, S. Perrone, I. Pina, P. Ponikowski, N. Sattar, M. Senni, M.-F. Seronde, J. Spinar, I. Squire, S. Taddei, C. Wanner, and F. Zannad, for the EMPEROR-Reduced Trial Investigators*

A Primary Outcome



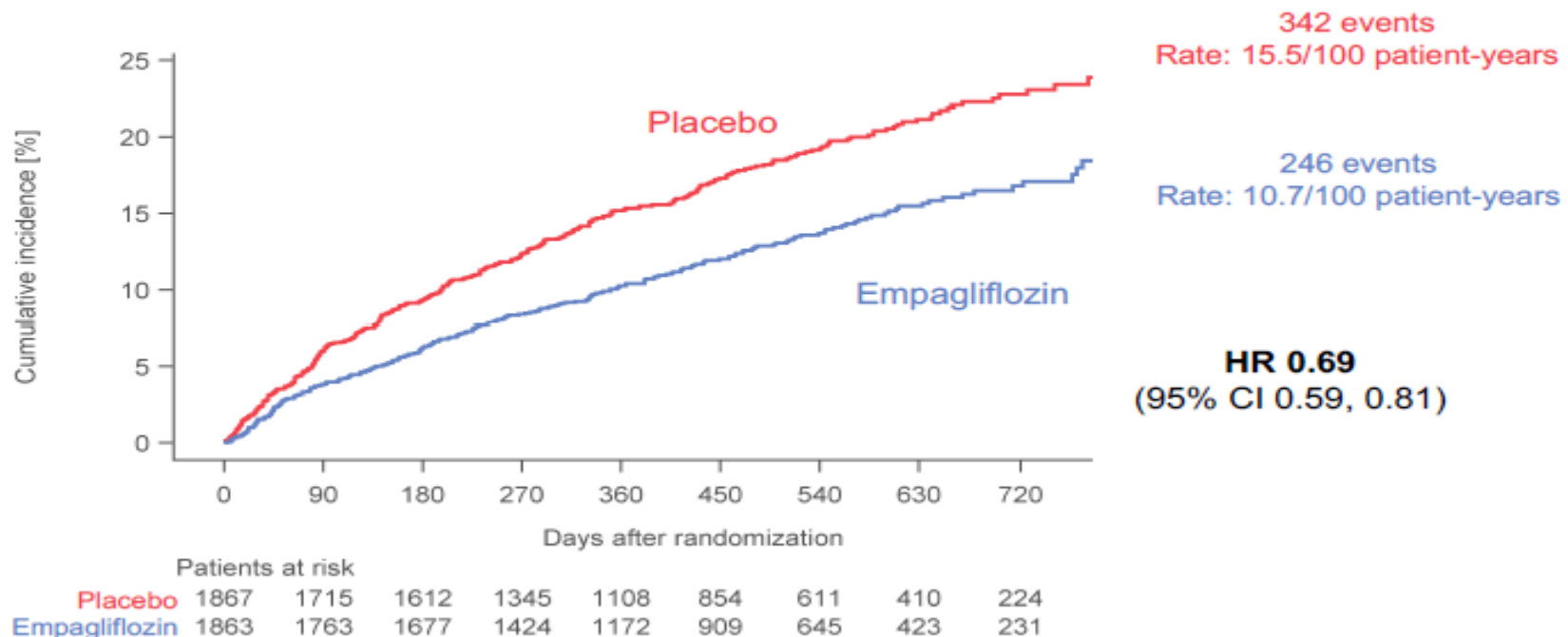
No. at Risk

Placebo	1867	1715	1612	1345	1108	854	611	410	224	109
Empagliflozin	1863	1763	1677	1424	1172	909	645	423	231	101

Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure

M. Packer, S.D. Anker, J. Butler, G. Filippatos, S.J. Pocock, P. Carson, J. Januzzi, S. Verma, H. Tsutsui, M. Brueckmann, W. Jamal, K. Kimura, J. Schnee, C. Zeller, D. Cotton, E. Bocchi, M. Böhm, D.-J. Choi, V. Chopra, E. Chuquiere, N. Giannetti, S. Janssens, J. Zhang, J.R. Gonzalez Juanatey, S. Kaul, H.-P. Brunner-La Rocca, B. Merkely, S.J. Nicholls, S. Perrone, I. Pina, P. Ponikowski, N. Sattar, M. Senni, M.-F. Seronde, J. Spinar, I. Squire, S. Taddei, C. Wanner, and F. Zannad, for the EMPEROR-Reduced Trial Investigators*

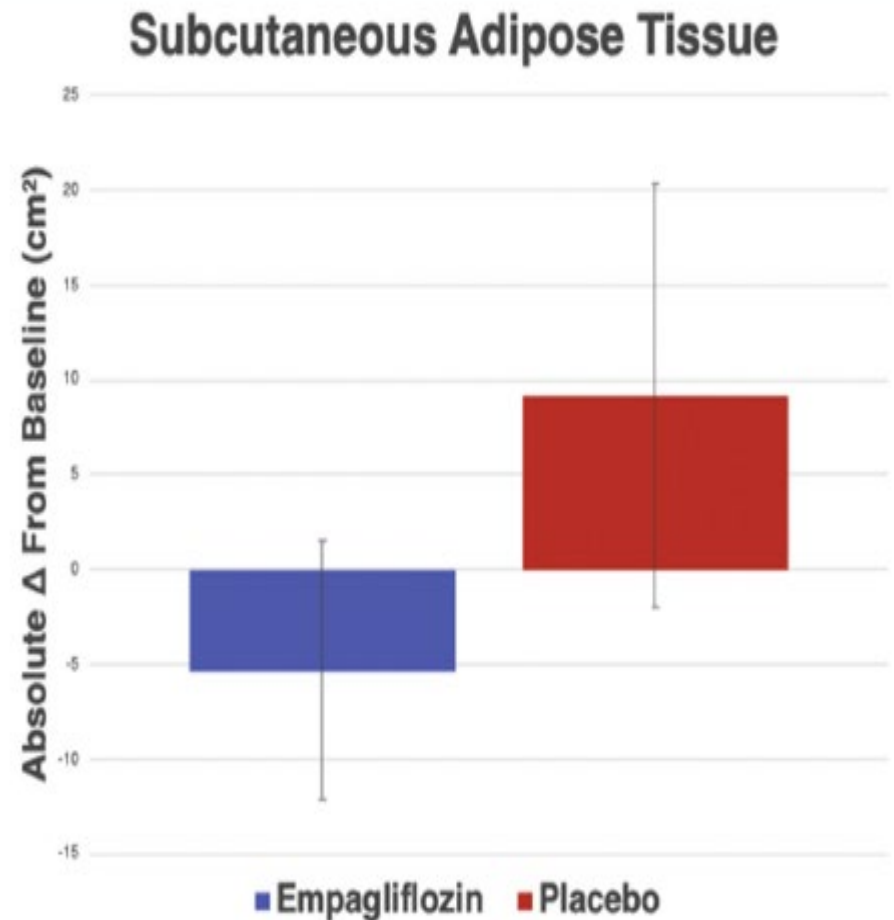
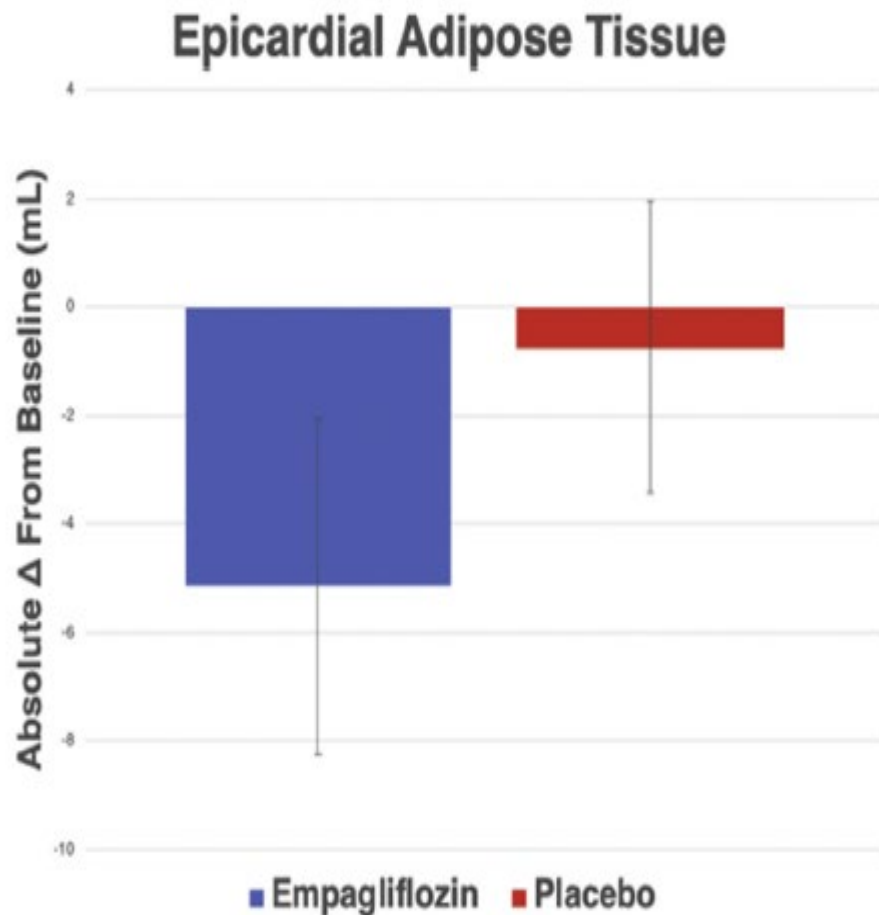
Incidenza cumulativa del tempo alla prima ospedalizzazione per HF



Ongoing

DELIVER: determinare se **dapagliflozin** è superiore al placebo nel ridurre il composito di morte CV ed eventi di HF in paz con *HF e funzione sistolica preservata* nell'intera popolazione di studio e nella sotto-popolazione con LVEF <60%

Effetto di empagliflozin su EAT e SAT in 80 non-DM con HFrEF *sub-analisi di EMPA-TROPISM Study*



Sympathetic Nervous System Activity

DM2 in tp con dapagliflozin o empagliflozin

	SGLT2 Inhibitor Group (n=50)	Control Group (n=50)	P
Frequency-domain heart rate variability parameters			
LF power, ms ²	348.5 (178.5/549.4)	512.5 (317.4/915.9)	.004
HF power, ms ²	193.5 (103.5/345.2)	207.3 (111.1/422.8)	.549
LF/HF ratio	1.44 (1.06/2.76)	2.47 (1.42/3.68)	.009
Sympathetic activity index	-1.495 (-2.165/-1.196)	-1.224 (-1.619/-0.863)	.008

HF, high frequency; LF, low frequency; pNN50, percentage of successive RR intervals that differ by >50 milliseconds; RMSSD, root mean square of successive RR interval differences; SDANN, standard deviation of the average normal-to-normal intervals for each 5-minute segment of a 24-hour recording; SDNN, standard deviation of normal-to-normal intervals; SDNNI, mean of the standard deviations of all the normal-to-normal intervals for each 5-minute segment of a 24-hour recording; SGLT2, sodium-glucose cotransporter-2.

Data are presented as median (25%/75% interquartile ranges).

*Data presented as mean $\pm$ standard deviation.

EMBODY Trial

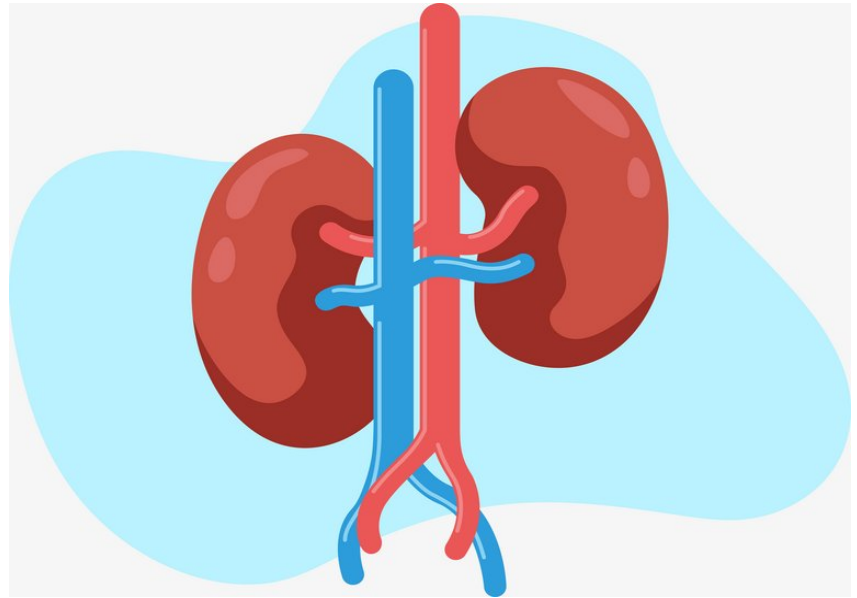
DM2 e IMA recente

Parameter	Empagliflozin (n = 46)			Placebo (n = 50)			Adjusted difference Between groups (95% CI)		P
	Baseline	24 weeks	P	Baseline	24 weeks	P			
HRV									
Average NN, msec	882.4 (130.1)	889.0 (131.1)	0.43	866.7 (128.6)	884.7(99.2)	0.15	−11.6	(− 57.1, 33.9)	0.61
SDNN, msec	101.1 (37.4)	112.8 (46.1)	<0.01	102.5 (36.9)	113.2 (33.6)	<0.01	0.9	(− 10.1, 12.0)	0.87
SDANN, msec	81.0 (27.0)	92.7 (28.9)	0.02	82.2 (28.8)	91.4 (24.2)	0.06	2.5	(− 9.5, 14.5)	0.68
r-MSSD, msec	34.2 (54.8)	40.7 (67.6)	0.01	39.2 (54.4)	41.5 (56.0)	0.35	4.2	(− 2.0, 10.4)	0.19
pNN50, %	8.6 (18.4)	8.7 (17.7)	0.92	9.3 (18.9)	10.2 (18.8)	0.38	−0.8	(− 3.4, 1.8)	0.55
HF, msec ²	1057.3 (4700.3)	1623.2 (6923.6)	0.04	1136.9 (4240.3)	1200.1 (4280.8)	0.76	499.4	(− 195.4, 1194.2)	0.16
LF, msec ²	748.6 (2321.6)	1082.0 (3584.3)	0.05	818.4 (2160.3)	914.2 (2161.6)	0.60	235.6	(− 151.6, 622.7)	0.23
LF/HF ratio	2.77 (2.21)	2.37 (1.55)	0.01	2.09 (1.31)	2.09 (1.20)	0.43	−0.40	(− 0.94, 0.13)	0.14

Data are expressed as mean (SD) and analyzed using ANCOVA adjusting for allocation factors

CI, Confidence interval; HRV, heart rate variability; SDNN, Standard deviation of normal RR intervals; SDANN, Standard deviation of all 5 min mean normal RR intervals; r-MSSD, Square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent RR intervals; pNN50, Percentage of adjacent RR intervals differing by > 50 ms; HF, high-frequency power; LF, low-frequency power

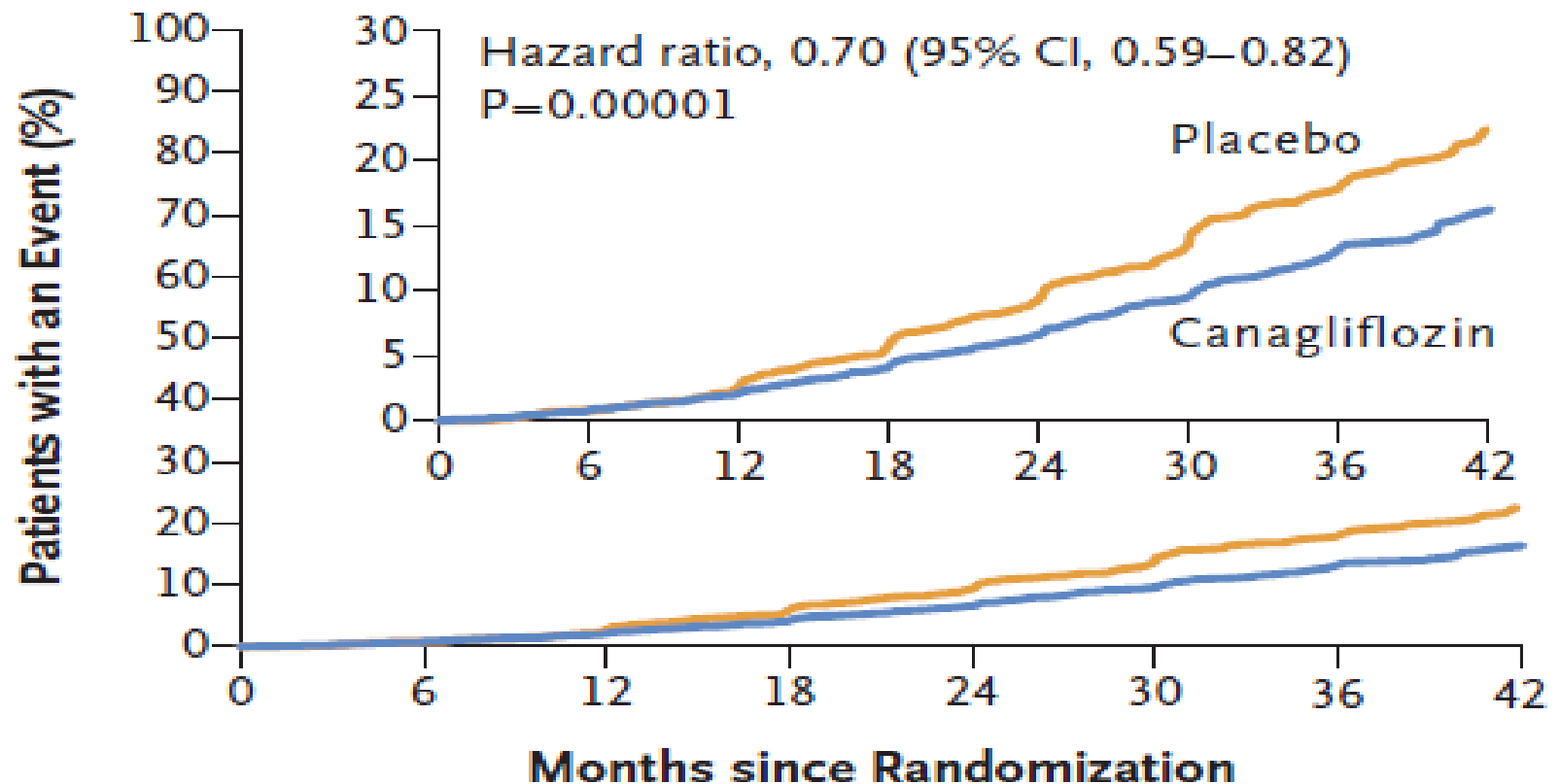
Gliflozine e compromissione renale



CREDENCE

Canagliflozin ha ridotto l'endpoint primario composito

(ESRD, raddoppio dei livelli di creatinina o morte per cause renali o CV)

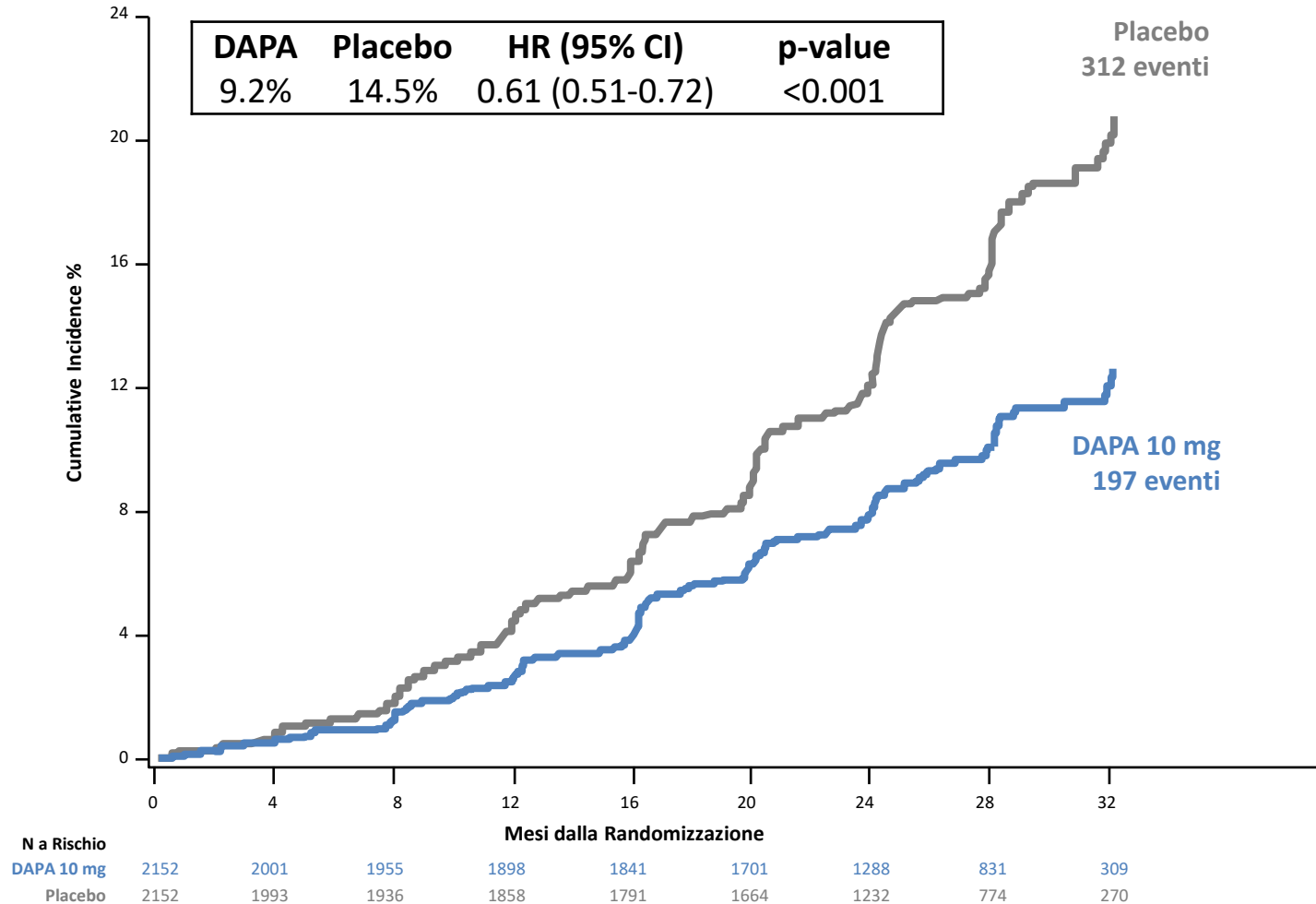


No. at Risk

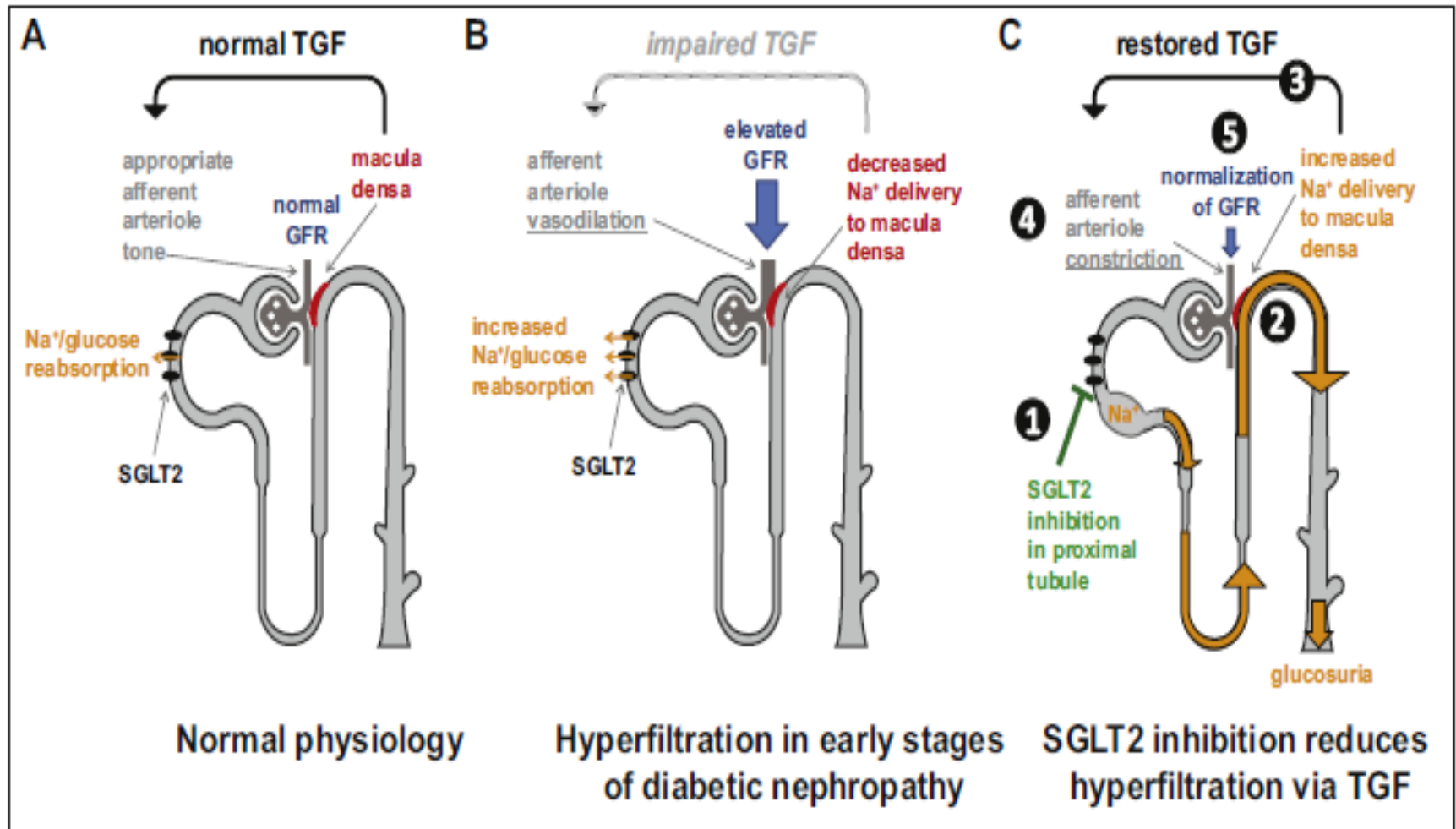
Placebo	2199	2178	2132	2047	1725	1129	621	170
Canagliflozin	2202	2181	2145	2081	1786	1211	646	196

DAPA-CKD

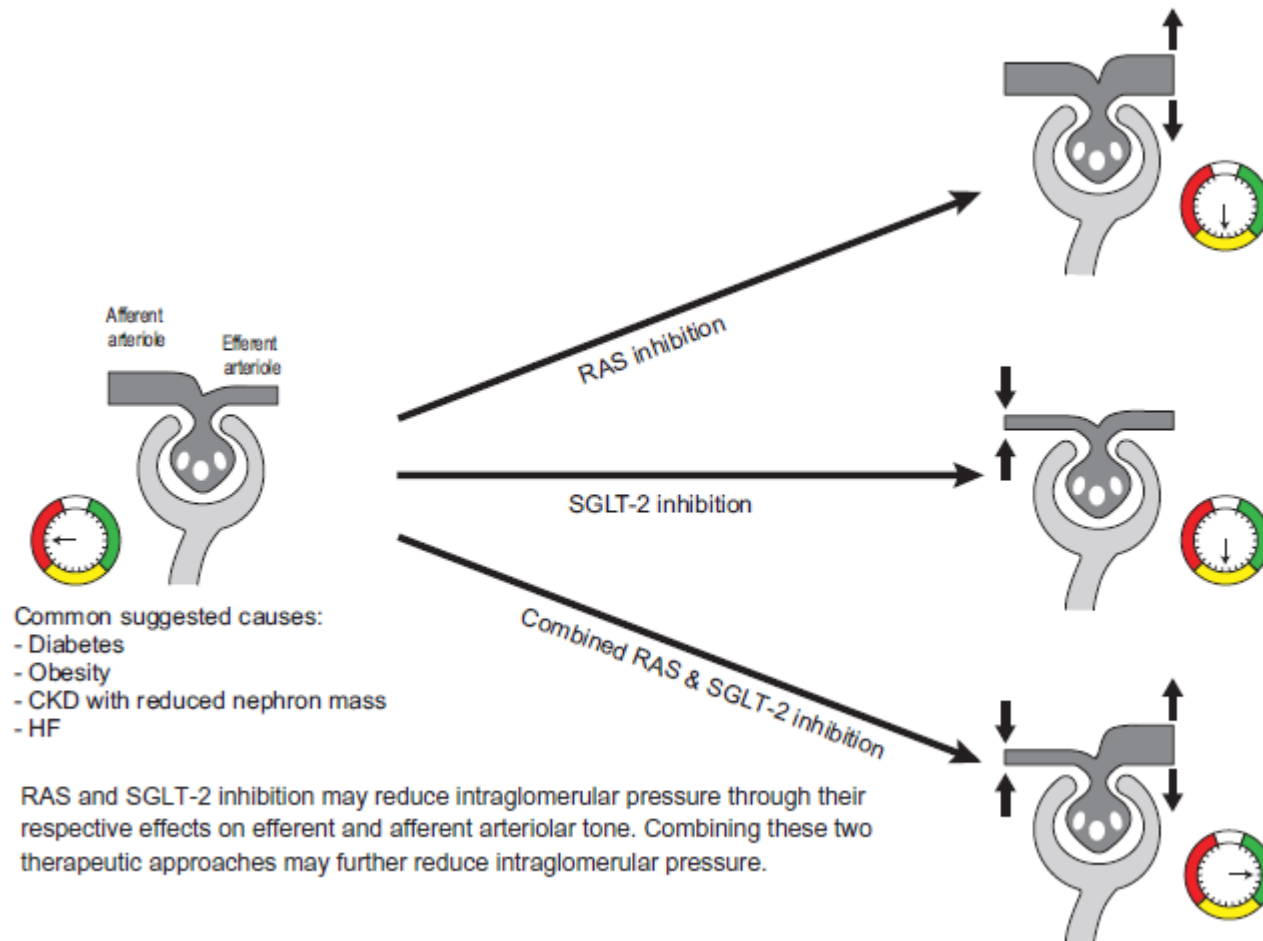
Dapagliflozin ha ridotto significativamente la progressione della malattia renale
(Sustained $\geq 50\%$ eGFR Decline, ESKD, Renal or CV Death)



Effetti sull'emodinamica renale associati all'inibizione di SGLT2



Effetti di RAS e SGLT2i sulla pressione intraglomerulare



GFR ml/min	Empagliflozin	Dapagliflozin	Ertugliflozin	Canagliflozin	Prosecuzione	Empagliflozin	Dapagliflozin	Ertugliflozin	Canagliflozin
Inizio trattamento									
≥90	iniziare con 10 mg	10 mg	iniziare con 5 mg	iniziare con 100 mg	≥90	possibile titolazione a 25 mg	10 mg	possibile titolazione a 15 mg	possibile titolazione a 300 mg
≥80<90	iniziare con 10 mg	10 mg	iniziare con 5 mg	iniziare con 100 mg	≥80<90	possibile titolazione a 25 mg	10 mg	possibile titolazione a 15 mg	possibile titolazione a 300 mg
≥70<80	iniziare con 10 mg	10 mg	iniziare con 5 mg	iniziare con 100 mg	≥70<80	possibile titolazione a 25 mg	10 mg	possibile titolazione a 15 mg	possibile titolazione a 300 mg
≥60<70	iniziare con 10 mg	10 mg	iniziare con 5 mg	iniziare con 100 mg	≥60<70	possibile titolazione a 25 mg	10 mg	possibile titolazione a 15 mg	possibile titolazione a 300 mg
≥50<60 (G3a) riduzione moderata	iniziare con 10 mg (in presenza di Malattia CV accertata)	10 mg	iniziare con 5 mg	iniziare con 100 mg	≥50<60 (G3a) riduzione moderata	continuare con 10 mg	10 mg	possibile titolazione a 15 mg	continuare con 100 mg
≥45<50 (G3a) riduzione moderata	iniziare con 10 mg (in presenza di Malattia CV accertata)	10 mg	iniziare con 5 mg	iniziare con 100 mg	≥45<50 (G3a) riduzione moderata	continuare con 10 mg	10 mg	possibile titolazione a 15 mg	continuare con 100 mg
≥40<45 (G3b) riduzione moderata	iniziare con 10 mg (in presenza di Malattia CV accertata)	Possibile/Valutare alternative	Non Iniziare	iniziare con 100 mg	≥40<45 (G3b) riduzione moderata	continuare con 10 mg	10 mg	continuare con 5 mg o continuare con 15 mg se già in corso	continuare con 100 mg
≥30<40 (G3b) riduzione moderata	iniziare con 10 mg (in presenza di Malattia CV accertata)	Possibile/Valutare alternative	Non Iniziare	iniziare con 100 mg	≥30<40 (G3b) riduzione moderata	continuare con 10 mg	10 mg	continuare con 5 mg o continuare con 15 mg se già in corso	continuare con 100 mg
≥25<30 (G4) riduzione severa	Non Iniziare	Possibile/Valutare alternative	Non Iniziare	Non Iniziare	≥25<30 (G4) riduzione severa	STOP	10 mg	STOP	continuare con 100 mg (se alb/creat > 300 mg/g o Alb >300 mg/die)
≥20<25 (G4) riduzione severa	Non Iniziare	Non Iniziare	Non Iniziare	Non Iniziare	≥20<25 (G4) riduzione severa	STOP	STOP	STOP	continuare con 100 mg (se alb/creat > 300 mg/g o Alb >300 mg/die)
≥15 <20 (G4-G5) riduzione severa	Non Iniziare	Non Iniziare	Non Iniziare	Non Iniziare	≥15 <20 (G4-G5) riduzione severa	STOP	STOP	STOP	continuare con 100 mg (se alb/creat > 300 mg/g o Alb >300 mg/die)
Dialisi <15 (G5)	Non Iniziare	Non Iniziare	Non Iniziare	Non Iniziare	Dialisi <15 (G5)	STOP	STOP	STOP	continuare con 100 mg (se alb/creat > 300 mg/g o Alb >300 mg/die)
Utilizzo delle Gliflozine nel trattamento dello Scompenso Cardiaco in relazione al GFR (PT WEB-BASED: Cardiologo, Internista, Endocrinologo, Geriatra di Centri autorizzati dalle Regioni di pertinenza)									
Inizio trattamento					Prosecuzione				
≥30	iniziare con 10 mg	10 mg	Non Previsto	Non Previsto	≥30	continuare con 10 mg	10 mg	Non Previsto	Non Previsto
≥25<30	iniziare con 10 mg	10 mg	Non Previsto	Non Previsto	≥25<30	continuare con 10 mg	10 mg	Non Previsto	Non Previsto
≥20<25	iniziare con 10 mg	Non Iniziare	Non Previsto	Non Previsto	≥20<25	continuare con 10 mg	STOP	Non Previsto	Non Previsto
≥15 <20	Non Iniziare	Non Iniziare	Non Previsto	Non Previsto	≥15 <20	STOP	STOP	Non Previsto	Non Previsto
Dialisi <15 (G5)	Non Iniziare	Non Iniziare	Non Previsto	Non Previsto	Dialisi <15 (G5)	STOP	STOP	Non Previsto	Non Previsto
Utilizzo delle Gliflozine nel trattamento della Malattia Renale Cronica in assenza di Diabete Mellito (Indicazione non attualmente in regime di rimborsabilità da parte del SSN) (NB: al momento solo Dapagliflozin)									
Inizio trattamento					Prosecuzione				
≥30	Non Previsto	10 mg	Non Previsto	Non Previsto	≥30	Non Previsto	10 mg	Non Previsto	Non Previsto
≥25<30	Non Previsto	10 mg	Non Previsto	Non Previsto	≥25<30	Non Previsto	10 mg	Non Previsto	Non Previsto
≥20<25	Non Previsto	Non Iniziare	Non Previsto	Non Previsto	≥20<25	Non Previsto	10 mg	Non Previsto	Non Previsto
≥15 <20	Non Previsto	Non Iniziare	Non Previsto	Non Previsto	≥15 <20	Non Previsto	10 mg	Non Previsto	Non Previsto
Dialisi <15 (G5)	Non Previsto	Non Iniziare	Non Previsto	Non Previsto	Dialisi <15 (G5)	Non Previsto	Possibile - 10 mg (poca esperienza)	Non Previsto	Non Previsto
Verde e Arancione: Rimborsabilità SSN prevista			Rosso e Salmone: Rimborsabilità SSN non prevista						

Terapia **DEL** Diabete Mellito di tipo 2



Prevenzione CV primaria o secondaria?



Treat to benefit or treat to harm?

2022



Terapia **NEL** Diabete Mellito di tipo 2

treat to benefit

not treating is harming

AMD/SID 2021: Standards of Medical Care

PAZIENTI CON DMT2
SENZA
PREGRESSI EVENTI CV¹

METFORMINA

SGLT2i

GLP1 RA

DPP4i acarbose pioglitazone insulina

PAZIENTI CON DMT2
CON
PREGRESSI EVENTI CV SENZA
SCOMPENSO CARDIACO¹

METFORMINA

SGLT2i

GLP1 RA

DPP4i acarbose pioglitazone insulina

PAZIENTI CON DMT2
CON
PREGRESSI EVENTI CV E
SCOMPENSO CARDIACO¹

SGLT2i

METFORMINA

GLP1 RA

DPP4i acarbose insulina

Gli SGLT2i sono raccomandati:

- **I LINEA** in associazione/in alternativa a metformina per il trattamento a lungo termine in pazienti con DMT2, pregressi eventi cardiovascolari e senza scompenso cardiaco

- **II LINEA** dopo metformina in pazienti con DMT2 senza pregressi eventi cardiovascolari
- **UNICA OPZIONE IN PRIMA LINEA** in pazienti con DMT2 con scompenso cardiaco

¹Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

Grazie