

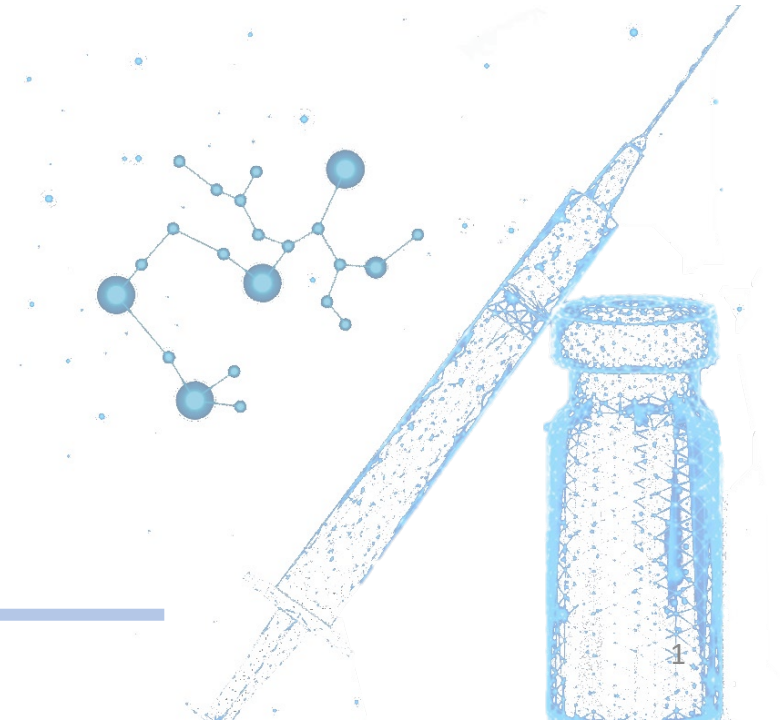
SGLT2 e rischio cardiovascolare

Esperienze del diabetologo

Dott.ssa M. Teliti

U.O. Clinica Diabetologica

Policlinico San Martino, Genova





Disclosure

La Dott.ssa Marsida Teliti dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

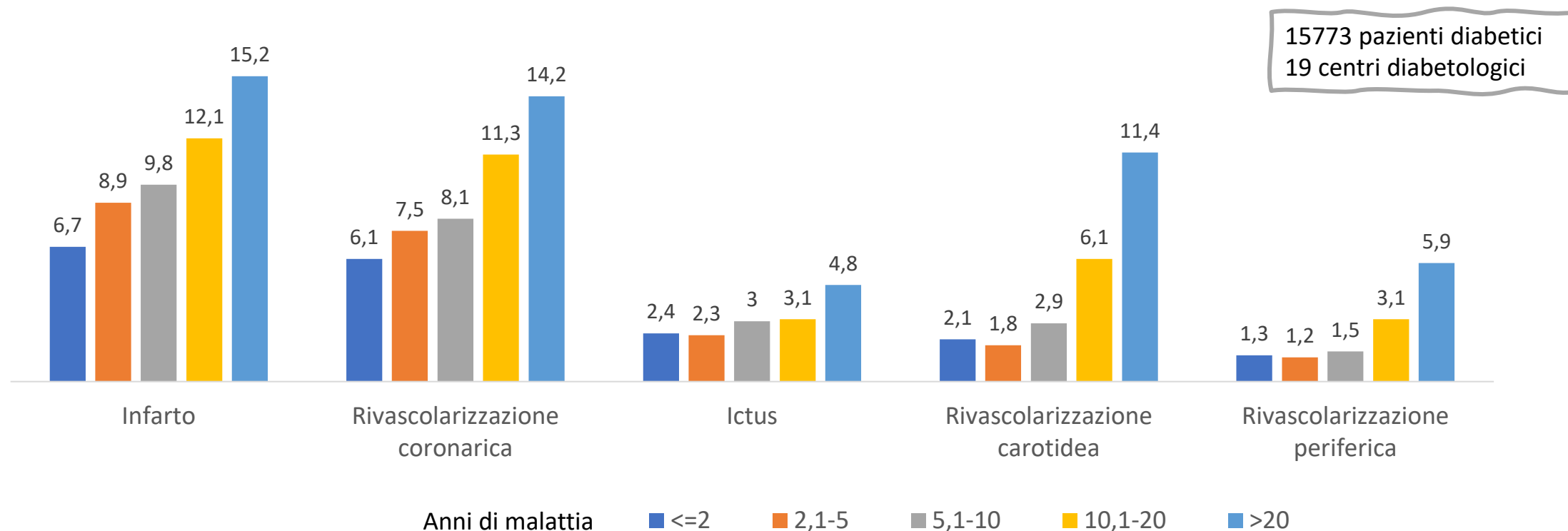
Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi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



Rischio cardiovascolare e diabete

Prevalenza delle complicanze cardiovascolari

Studio RIACE - Diabete e Malattia cardiovascolare: nuove evidenze JAMD, 2018



La prevalenza di complicanze CV aumenta con la durata del diabete, raggiungendo il **34,1%** fra le persone con diabete da oltre **20 anni**



Rischio cardiovascolare e diabete

Ricoveri ospedalieri

Osservatorio ARNO - Diabete Il profilo assistenziale della popolazione con diabete 2019

Rank	Diagnosi	Diagnosi principale	N. totale ricoveri	% su totale ricoveri	Δ % Casi vs Controlli	N. pazienti ricoverati	Ricoverati per 1000 diabetici	N. medio ricoveri per paziente ricoverato €	% spesa	Spesa media per ricovero €	N. medio gg di degenza
1	518	Insufficienza respiratoria e/o edema polmonare	9.081	5,7	+22,8	7.323	10,8	1,2	6,3	4.867	12
2	428	Insufficienza cardiaca (scompenso cardiaco)	8.594	5,4	+43,5	6.867	10,2	1,3	5,4	4.349	11
3	250	Diabete mellito	6.605	4,2	-	4.832	7,1	1,4	3,9	4.160	9
4	414	Altre forme di cardiopatia ischemica cronica	4.401	2,8	+53,2	3.627	5,4	1,2	4,2	6.633	9
5	427	Aritmie cardiache	3.546	2,2	-18,9	2.974	4,4	1,2	2,4	4.732	10
6	410	Infarto miocardico acuto	3.544	2,2	+34,0	2.949	4,4	1,2	3,4	6.695	9
7	584	Insufficienza renale acuta	2.545	1,6	+73,4	2.295	3,4	1,1	1,4	3.917	12
8	820	Frattura del collo del femore	2.368	1,5	-23,8	2.233	3,3	1,1	2,5	7.407	11
9	585	Insufficienza renale cronica	2.728	1,7	+100,2	2.102	3,1	1,3	1,7	4.348	11
10	434	Occlusione delle arterie cerebrali	2.091	1,3	+1,6	1.952	2,9	1,1	1,4	4.560	13

Popolazione totale: 11.300.750
Popolazione diabetica: 697.208 (6.2%)

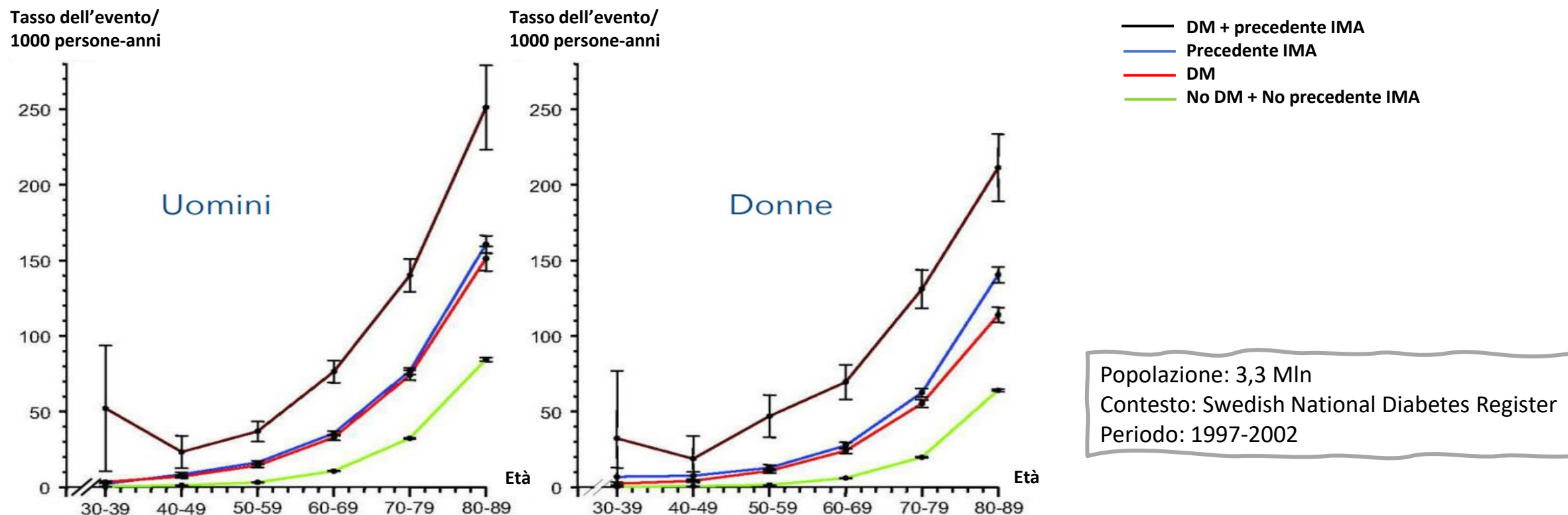
Il **15,8%** dei pazienti con diabete (N=110.364) ha effettuato almeno un **ricovero ordinario** o in **Day Hospital**



Rischio cardiovascolare e diabete

Mortalità cardiovascolare in relazione a diabete mellito e a precedente infarto del miocardio (IMA)

Schramm TK et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. Circulation. (2008)



I pazienti **diabetici** hanno lo **stesso rischio cardiovascolare** di quelli non diabetici che hanno già avuto un infarto.

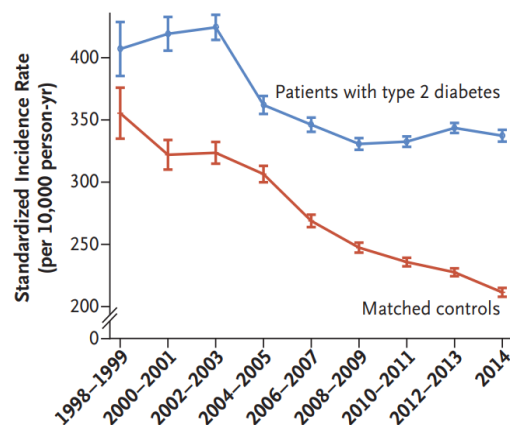


Rischio cardiovascolare e diabete

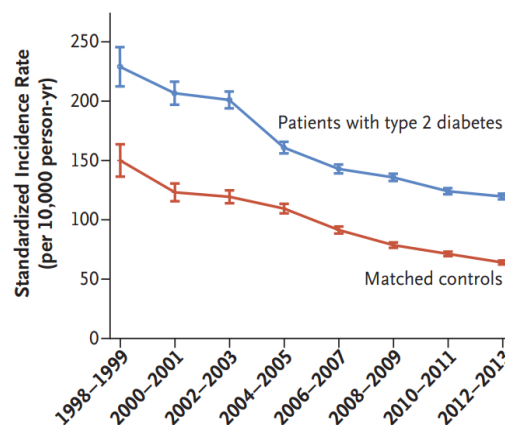
Mortalità e malattia cardiovascolare in DMT2

Rawshani A. et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. N Engl J Med. (2017)

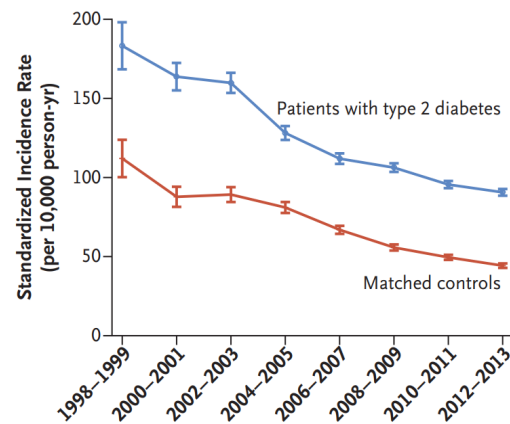
A Death from Any Cause



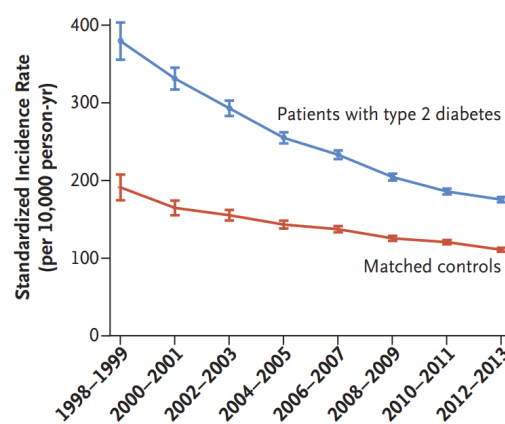
B Death from Cardiovascular Disease



C Death from Coronary Heart Disease



D Hospitalization for Cardiovascular Disease



Controls were matched for age, sex, and county.

Popolazione: 457.473

Contesto: Swedish National Diabetes Register

Periodo: 1998-2012

Nei **pazienti diabetici** la mortalità cardiovascolare, seppur in riduzione negli ultimi anni, rimane sempre **più alta** rispetto ai non diabetici.



Cambio di paradigma per il diabetologo

Evoluzione della terapia del diabete mellito tipo 2 (DMT2)

I° Linea

METFORMINA

Prima del 2000

Dal 2000 al 2014

Dopo il 2014

II° Linea

SU, insulina

TZD, DPP-4i

GLP-1 RA, SGLT2i

EFFICACIA

HbA_{1c}
The lower, the better !

SICUREZZA

HbA_{1c}
The lower, the better ?
Non per tutti, evitare ipoglicemie !

PERSONALIZZAZIONE

HbA_{1c}
The lower, ~~the~~ better
Evitare ipoglicemie !
Valutare i benefici CV e renali !!!



Cambio di paradigma per il diabetologo

SGLT2-i: Una storia di “serendipity medica”

Ambulatorio di Diabetologia



www.beyondglycemia.com

serendipity

[ser-uh n-dip-i-tee] *noun.*

The occurrence and development of events by chance in a happy or beneficial way.

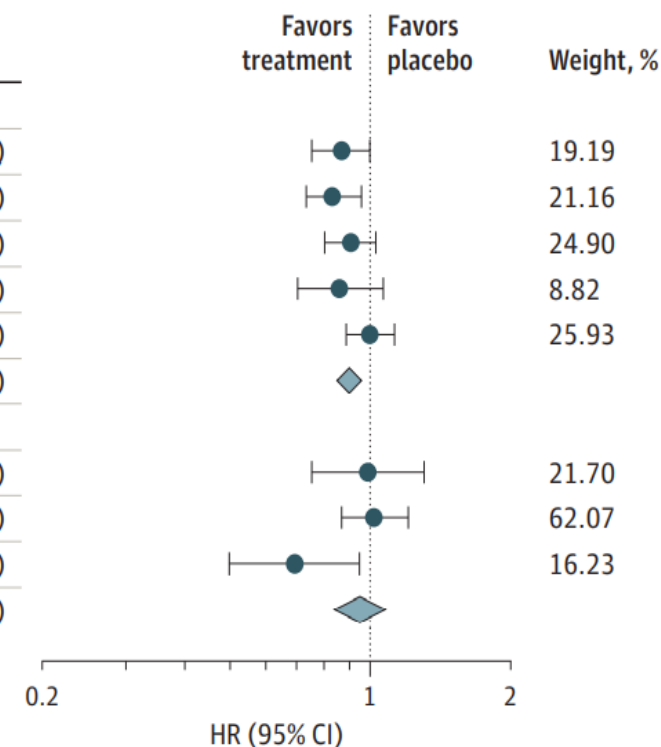


Evidenze cliniche: un update dei CVOTs con SGLT2-i

Effetti su MACE¹ (Major Adverse Cardiovascular Events)

McGuire DK, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis . JAMA Cardiol. (2021)

	Treatment		Placebo		Hazard ratio (95% CI)
	No./total No.	Rate/1000 patient-years	No./total No.	Rate/1000 patient-years	
Patients with ASCVD					
EMPA-REG OUTCOME	490/4687	37.4	282/2333	43.9	0.86 (0.74-0.99)
CANVAS program	NA/3756	34.1	NA/2900	41.3	0.82 (0.72-0.95)
DECLARE-TIMI 58	483/3474	36.8	537/3500	41.0	0.90 (0.79-1.02)
CREDENCE	155/1113	55.6	178/1107	65.0	0.85 (0.69-1.06)
VERTIS CV	735/5499	40.0	368/2747	40.3	0.99 (0.88-1.12)
Fixed-effects model (Q= 4.53; df= 4; P= .34; I ² = 11.8%)					0.89 (0.84-0.95)
Patients without ASCVD					
CANVAS program	NA/2039	15.8	NA/1447	15.5	0.98 (0.74-1.30)
DECLARE-TIMI 58	273/5108	13.4	266/5078	13.3	1.01 (0.86-1.20)
CREDENCE	62/1089	22.0	91/1092	32.7	0.68 (0.49-0.94)
Fixed-effects model (Q= 4.59; df= 2; P= .10; I ² = 56.5%)					0.94 (0.83-1.07)



Nota 1: Morte cardiovascolare, infarto e ictus non fatale

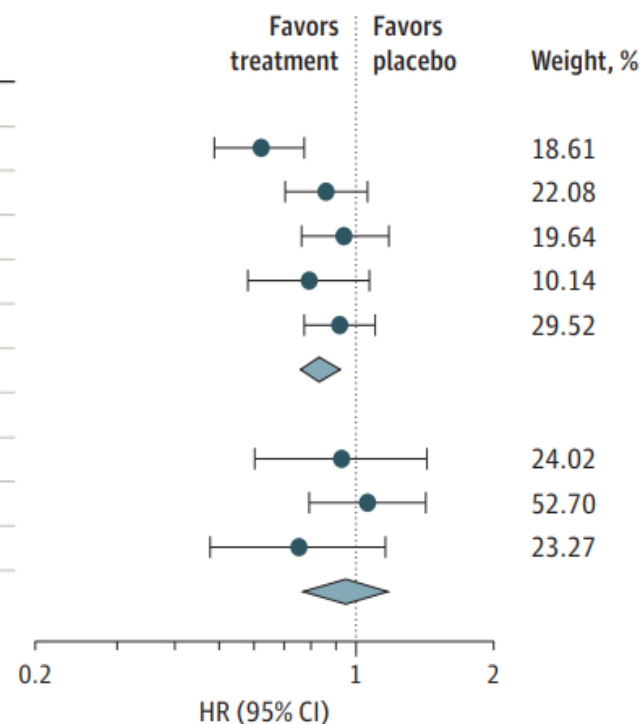


Evidenze cliniche: un update dei CVOTs con SGLT2-i

Effetti su morte per cause cardiovascolari

McGuire DK, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis . JAMA Cardiol. (2021)

	Treatment		Placebo		Hazard ratio (95% CI)
	No./total No.	Rate/1000 patient-years	No./total No.	Rate/1000 patient-years	
Patients with ASCVD					
EMPA-REG OUTCOME	172/4687	12.4	137/2333	20.2	0.62 (0.49-0.77)
CANVAS program	NA/3756	14.8	NA/2900	16.8	0.86 (0.70-1.06)
DECLARE-TIMI 58	153/3474	10.9	163/3500	11.6	0.94 (0.76-1.18)
CREDENCE	75/1113	25.7	93/1107	32.4	0.79 (0.58-1.07)
VERTIS CV	341/5499	17.6	184/2747	19.0	0.92 (0.77-1.10)
Fixed-effects model (Q=9.10; df=4; P=.06; I ² =56.1%)					0.83 (0.76-0.92)
Patients without ASCVD					
CANVAS program	NA/2039	6.5	NA/1447	6.2	0.93 (0.60-1.43)
DECLARE-TIMI 58	92/5108	4.4	86/5078	4.1	1.06 (0.79-1.42)
CREDENCE	35/1089	12.2	47/1092	16.4	0.75 (0.48-1.16)
Fixed-effects model (Q=1.65; df=2; P=.44; I ² =0.0%)					0.95 (0.77-1.17)

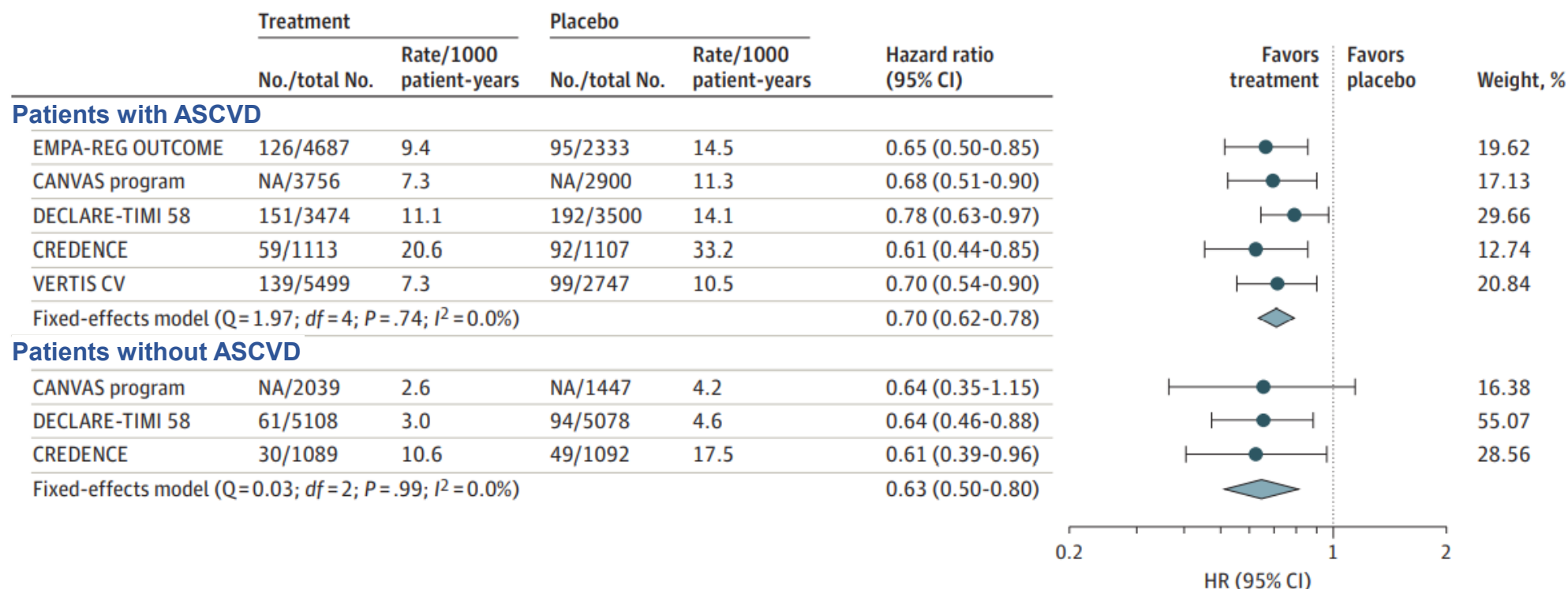




Evidenze cliniche: un update dei CVOTs con SGLT2-i

Effetti su ospedalizzazione per scompenso cardiaco

McGuire DK, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis . JAMA Cardiol. (2021)





Evidenze cliniche: CVOTs vs studi di real-life

Effetti su mortalità per tutte le cause

Krogh J, et al. The effect of sodium-glucose transport protein 2 inhibitors on mortality and heart failure in randomized trials versus observational studies. Diabet Med. (2021)

<u>Study name</u>	<u>Statistics for each study</u>					<u>Hazard ratio (95% CI)</u>
	<u>Hazard ratio</u>	<u>Lower limit</u>	<u>Upper limit</u>	<u>Z-Value</u>	<u>p-Value</u>	

EMPA-REG	0,68	0,57	0,82	-4,10	0,00
----------	------	------	------	-------	------

CANVAS	0,93	0,82	1,05	-1,15	0,25
--------	------	------	------	-------	------

DECLARE-TIMI 58	0,87	0,75	1,01	-1,78	0,08
-----------------	------	------	------	-------	------

CREDENCE	0,83	0,68	1,02	-1,80	0,07
----------	------	------	------	-------	------

SCORED	0,99	0,83	1,18	-0,11	0,91
--------	------	------	------	-------	------

SOLOIST-WHF	0,82	0,59	1,14	-1,18	0,24
-------------	------	------	------	-------	------

Overall, RCT	0,86	0,79	0,94	-3,25	0,00	$I^2 = 52\%$
---------------------	------	------	------	-------	------	--------------

CVD-REAL	0,52	0,43	0,63	-6,63	0,00
----------	------	------	------	-------	------

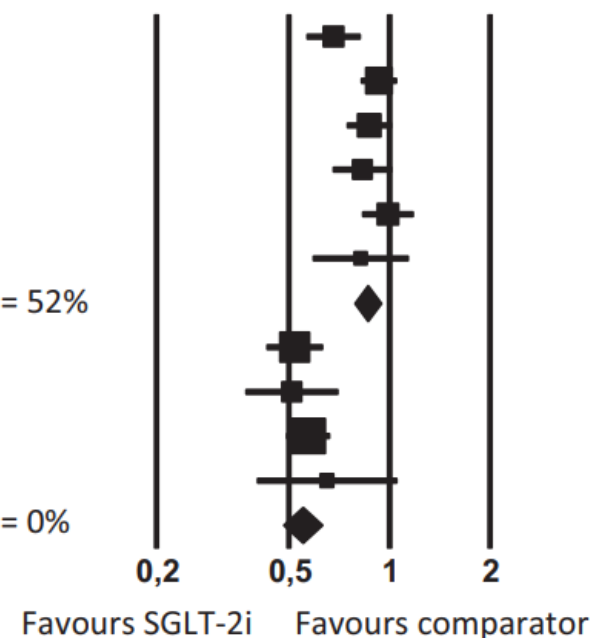
CVD-REAL2	0,51	0,37	0,70	-4,14	0,00
-----------	------	------	------	-------	------

EASEL	0,57	0,49	0,66	-7,40	0,00
-------	------	------	------	-------	------

Longato et al.	0,65	0,40	1,05	-1,75	0,08
----------------	------	------	------	-------	------

Overall, Observ	0,55	0,48	0,63	-8,83	0,00	$I^2 = 0\%$
------------------------	------	------	------	-------	------	-------------

P-interaction (type of study) < 0.001

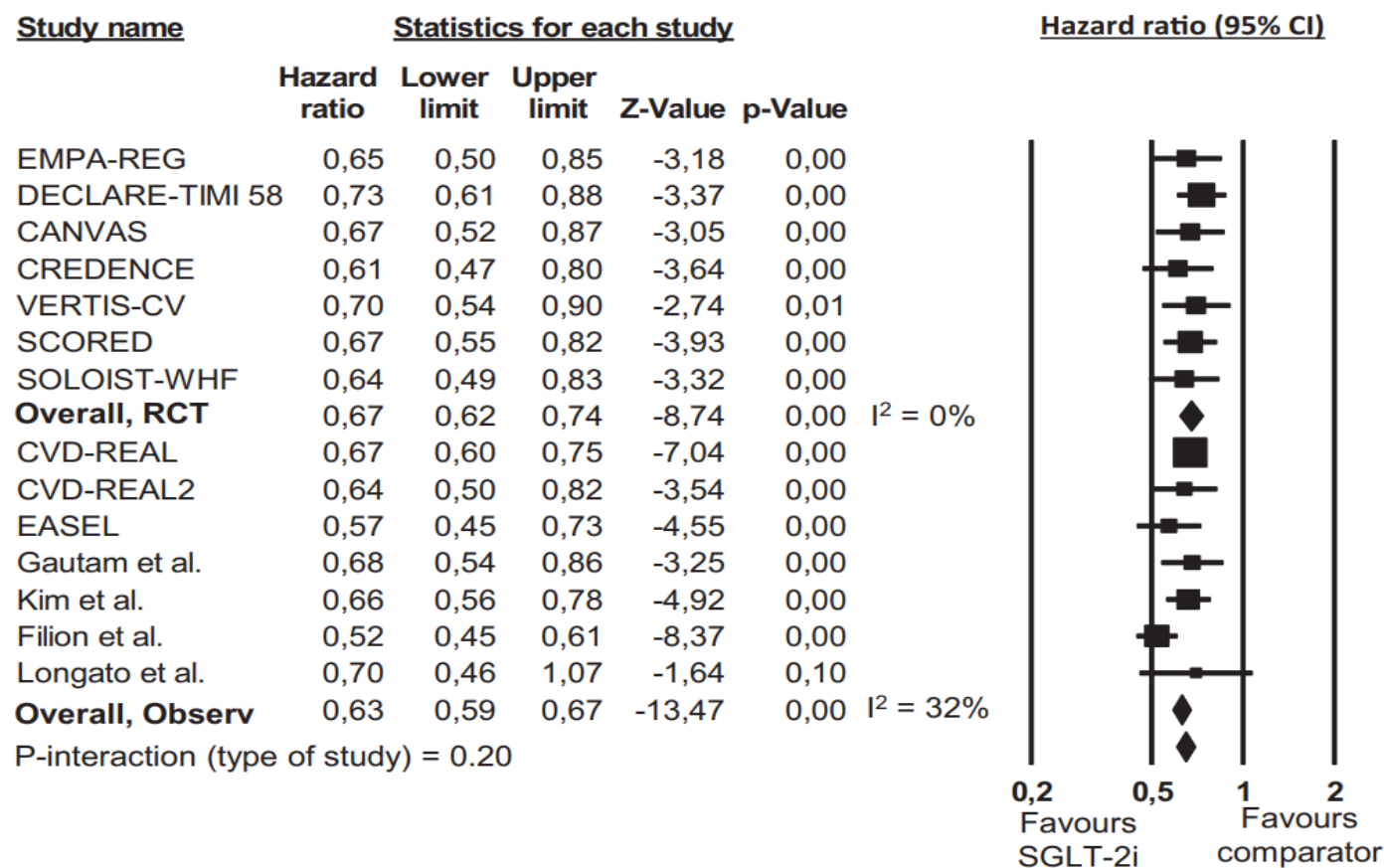




Evidenze cliniche: CVOTs vs studi di real-life

Effetti su scompenso cardiaco

Krogh J, et al. The effect of sodium-glucose transport protein 2 inhibitors on mortality and heart failure in randomized trials versus observational studies. *Diabet Med.* (2021)



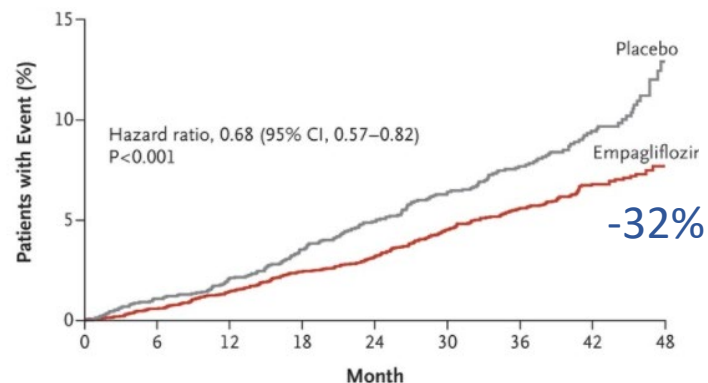


Al di là del controllo glicemico: evidenze cliniche

Beneficio cardiovascolare “ancillare”

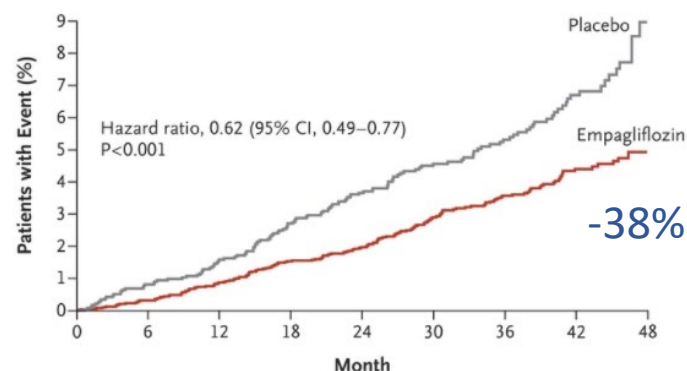
Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. (2015)

Mortalità per tutte le cause



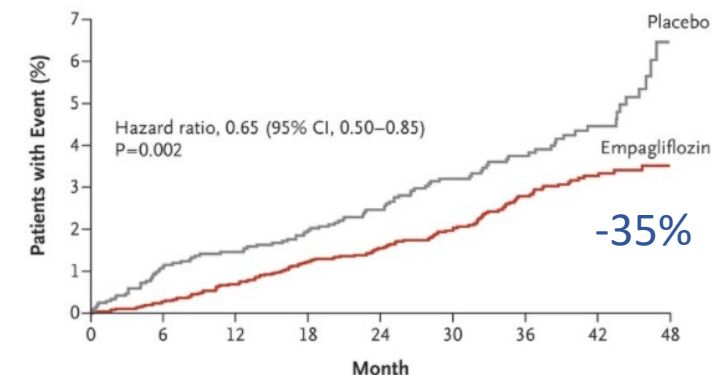
No. at Risk	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Empagliflozin	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177
Placebo									

Mortalità CV



No. at Risk	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Empagliflozin	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177
Placebo									

Ospedalizzazione per scompenso cardiaco



No. at Risk	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Empagliflozin	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168
Placebo									

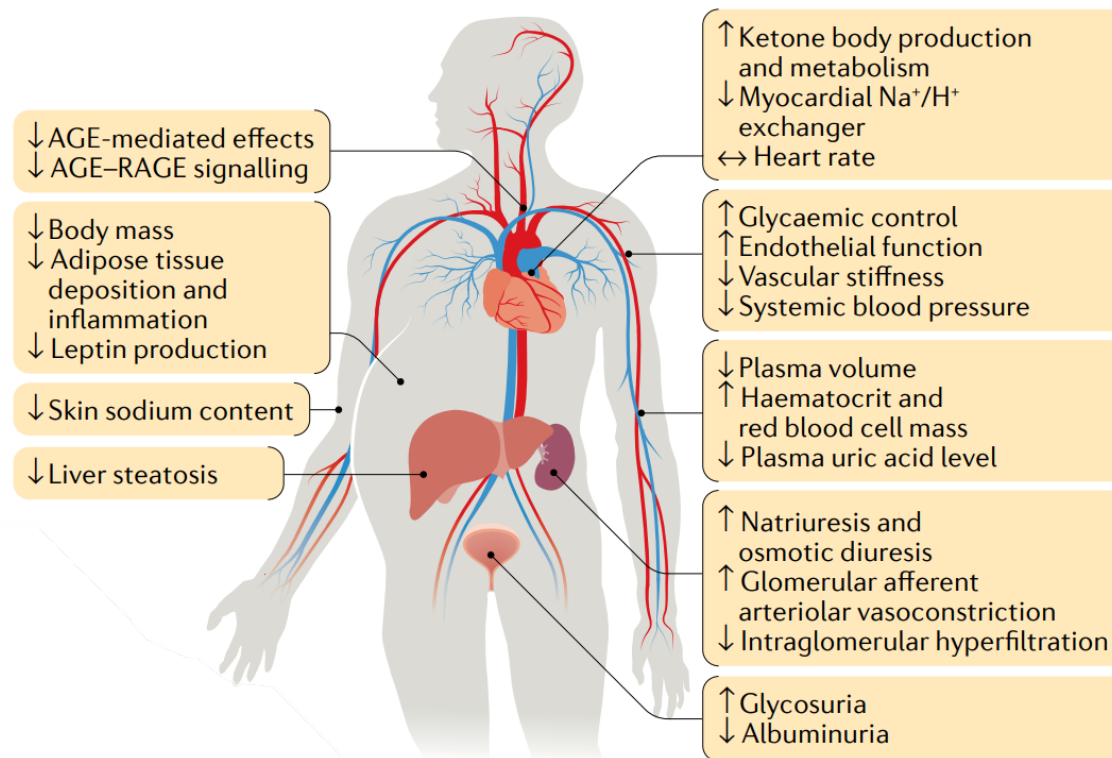
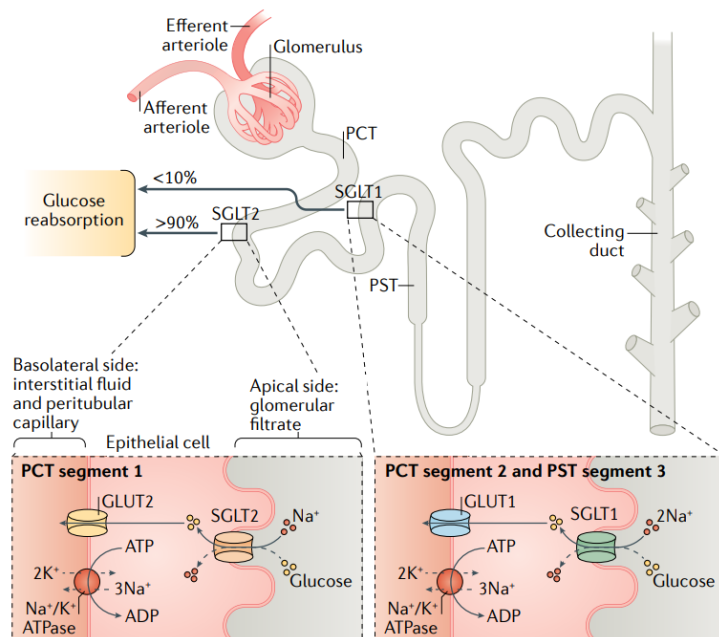
Gli effetti sugli eventi si evidenziano già nei primi 3 mesi di trattamento, suggerendo un meccanismo non esclusivamente collegato con la riduzione della glicemia



Al di là del controllo glicemico: meccanismo di azione

Beneficio cardiovascolare “ancillare”

Cowie M.R., et al. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. Nat Rev Cardiol (2020)



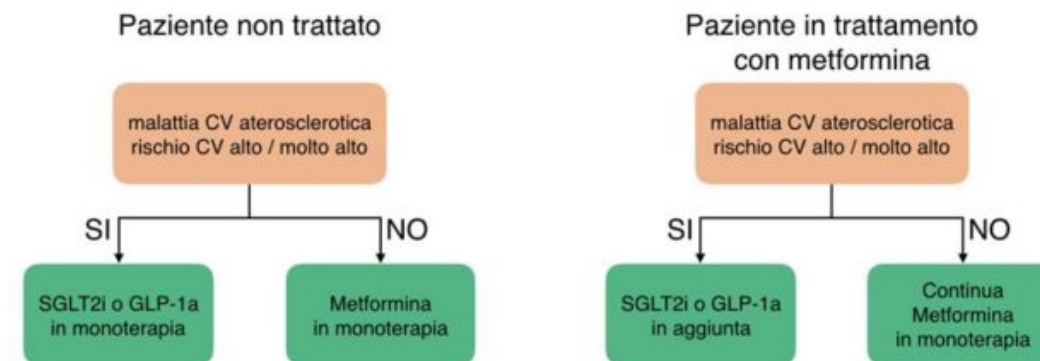


Linee guida fra vecchi e nuovi farmaci: ESC/EASD 2019

Stratificazione del rischio CV nel paziente diabetico

RISCHIO	DEFINIZIONE
Molto alto (<10% a 10 anni)	Uno dei seguenti: • Presenza di malattia cardio-vascolare conclamata • Presenza di altri danni d'organo (proteinuria, GFR<30 ml/min/1.73 m², ipertrofia ventricolo sinistro, retinopatia) • Tre o più fattori di rischio maggiori (età, ipertensione, dislipidemia, fumo, obesità) • Diabete tipo 1 ad esordio precoce (1-10 anni) o lunga durata (>20 anni)
Alto (5-10% a 10 anni)	Diabete da almeno 10 anni, senza danni agli organi bersaglio più qualsiasi altro fattore di rischio
Moderato	Pazienti giovani (tipo 1 < 35 anni, tipo 2 < 50 anni) con diabete da meno di 10 anni senza altri fattori di rischio

Algoritmo e raccomandazioni

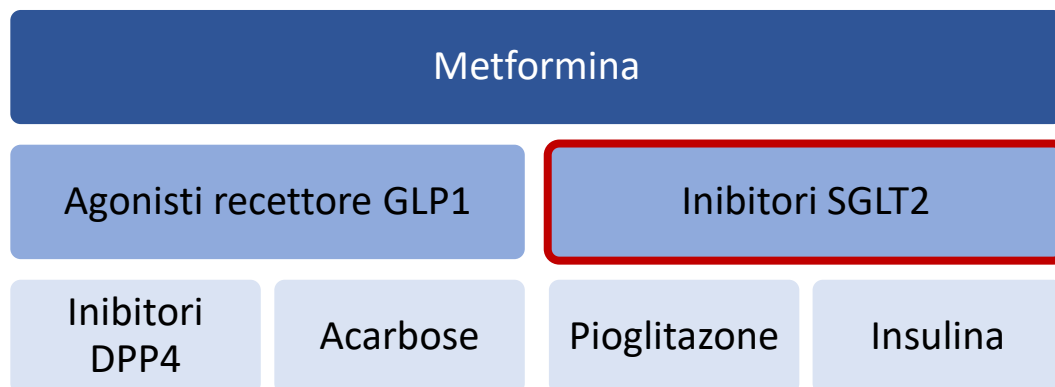


RACCOMANDAZIONI	CLASSE	LIVELLO
SGLT2 inibitori		
sono raccomandati nei pazienti con DMT2 e malattia CV o ad rischio CV molto alto/alto per ridurre gli eventi CV.	1	A
è raccomandato nei pazienti con DMT2 e malattia CV per ridurre il rischio di morte.	1	B
Gli SGLT2 inibitori sono raccomandati nei pazienti con DMT2 per ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco	1	A

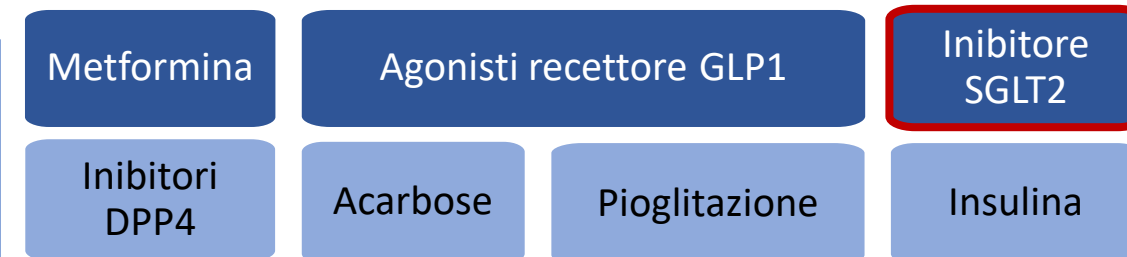


Linee guida fra vecchi e nuovi farmaci: SID e AMD (2021)

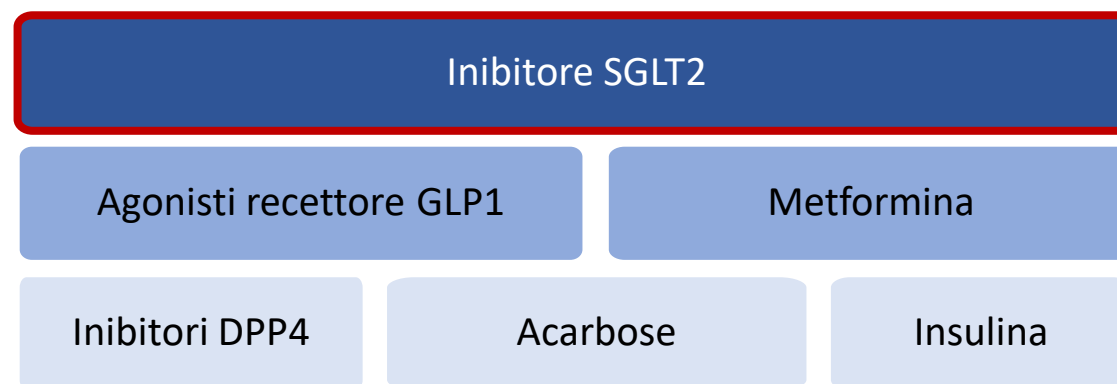
DMT2 senza pregressi CV



DMT2 con pregressi CV e senza scompenso cardiaco



DMT2 e scompenso cardiaco



Forza della raccomandazione: forte

Qualità delle prove: moderata



Linee guida fra vecchi e nuovi farmaci

Il “nuovo” ruolo della metformina dopo 50 anni di storia

Inzucchi SE. Is It Time to Change the Type 2 Diabetes Treatment Paradigm? No! Metformin Should Remain the Foundation Therapy for Type 2 Diabetes. Diabetes Care. (2017)

Trial clinici randomizzati: metformina ed outcome CV

TRIAL/ANNO	CONFRONTO	POPOLAZIONE	N	OUTCOME	HR (95% CI)	P
UKPDS 34 (1998)	METFORMINA vs SU/INSULINA	SOVRAPPESO NUOVA DIAGNOSI DI DMT2	1704	IMA	0.61 (0.41, 0.89)	0.014
HOME (2009)	METFORMINA vs PLACEBO	DMT2 IN TP INSULINICA	390	MACE *	0.61 (0.40, 0.94)	0.02
SPREAD-DIMCAD (2013)	METFORMINA vs GLIPIZIDE	PAZIENTI CON MALATTIA CORONARICA	304	MACE §	0.54 (0.30, 0.90)	0.026

* infarto del miocardio, sindrome coronarica acuta, rivascolarizzazione coronarica o periferica, alterazioni elettrocardiografiche, scompenso cardiaco, stroke/tia

§ morte per cause cardiovascolari, morte per tutte le cause, infarto non fatale stroke non fatale o rivascolarizzazione arteriale.

Riduzione di circa 40% del rischio di infarto del miocardio, sindrome coronarica acuta, stroke, rivascolarizzazioni e mortalità



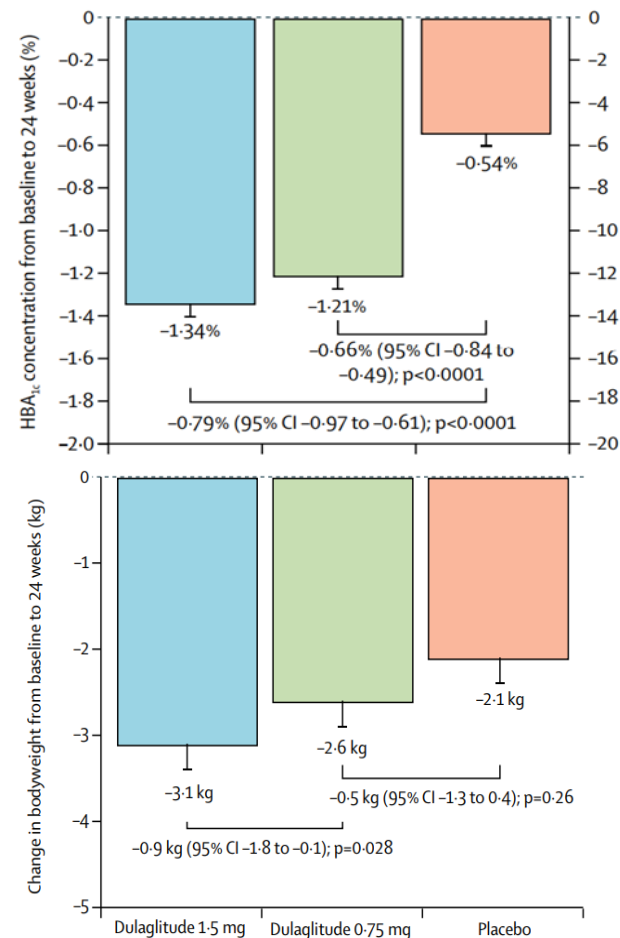
Nuove prospettive

Associazione GLP-1 RA e SGLT2i - effetti metabolici e cardio-renali

DeFronzo R.A., et Al. Combination Therapy With GLP-1 Receptor Agonist And SGLT2 Inhibitor. (2017)

	GLP-1 RA	SGLT2	GLP-1 RA/SGLT2
MACE	↓↓	↓↓	↓↓↓
Atherogenesis	↓	↔	↓
Hemodynamic Benefit	↑	↑↑	↑↑
Glycemic Control	↓↓	↓↓	↓↓↓
Insulin Sensitivity	↑	↑	↑
Beta Cell Function	↑↑↑	↑↑	↑↑↑↑
Blood Pressure	↓	↓	↓↓
Lipid Profile	↑	↔	↑
Body Weight	↓↓	↓	↓↓↓
Visceral Fat	↓	↓	↓↓
NaflD/Nash	↓	↔	↓
Inflammation	↓	↔	↓
Endothelial Function	↑	↔	↑
Natriuretic	↑	↑	↑↑
Diabetic Nephropathy	↓	↓↓	↓↓
Diabetic Retinopathy	↑?	↔	↑?

Ludvik B.y, et al. AWARD-10. Lancet Diabetes Endocrinol. (2018)

HbA_{1c}

Calo ponderale



Prescrizioni: a che punto siamo?

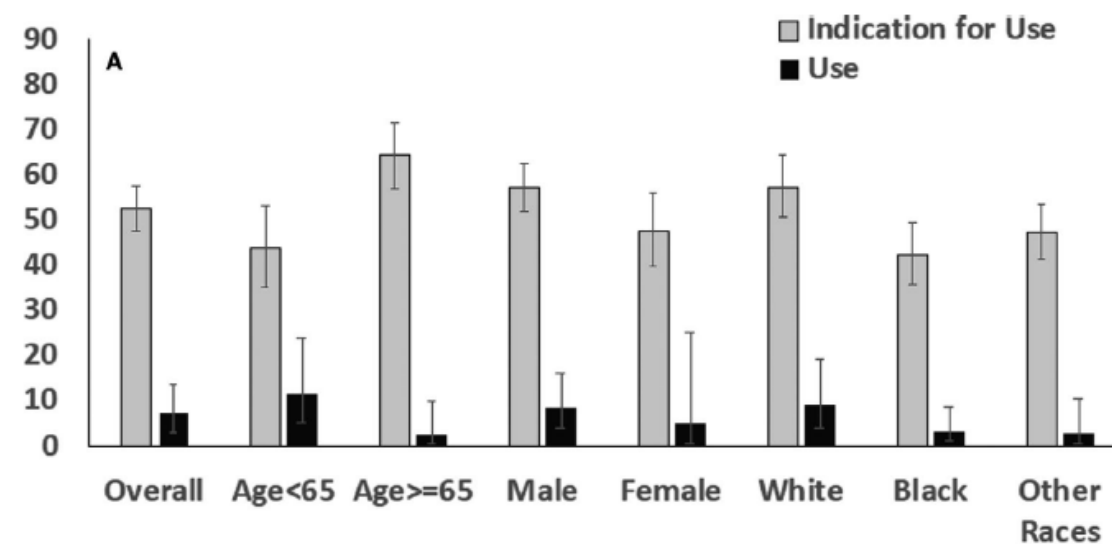
Realtà vs aspettative

Bonora E, et Al., A view on the quality of diabetes care in Italy and the role of Diabetes Clinics from the 2018 ARNO Diabetes Observatory. Nutr. Metab Cardiovasc Dis (2020)

	ASCVD		CHF	
	All (N 295.451)	Att. (N. 91.608)	All (N. 11.678)	Att. (N. 3.179)
GLP-1 receptor agonists	3.8	12.4	1.8	6.4
Basal analogs and GLP-1 RA (fixed)	0.9	2.7	0.6	2.1
SGLT-2 inhibitors and metformin (fixed)	3.2	10.1	1.6	5.7
SGLT-2 inhibitors	2.7	8.8	2.2	8.0

Popolazione diabetica: 619.849

Nargesi, et Al., Contemporary National Patterns of Eligibility and Use of Novel Cardioprotective Antihyperglycemic Agents in Type 2 Diabetes Mellitus. J Am Heart Assoc. (2021)



Popolazione totale: 33.2 Mln
Popolazione campione: 9.254
Popolazione diabetica : 1.104 (11,9%)



Potenziali eventi avversi nei principali trial clinici su SGLT2 inibitori

	EMPA-REG	CANVAS	CREDENCE	DECLARE-TIMI	Dapa-HF	Dapa-CKD
Ipoglicemia	No Differenze	No Differenze	No Differenze	No Differenze	No Differenze	> Placebo (0.7 Vs 1.3)
Chetoacidosi	Rare No Differenze	Rare > In canagliflozin	Rare > In canagliflozin	Rare > In dapagliflozin	Rare 3 Casi In dapagliflozin	Rare 2 Casi In Placebo
Infezioni Vie Urinarie	No Differenze	No Differenze	No Differenze	No Differenze	No Differenze	No Differenze
Infezioni Genitali	> In empagliflozin (6.4 Vs 1.8)	> In canagliflozin (69 Vs 18)	> In canagliflozin Maschi (8.4 Vs 0.9) Femmine (12.6 Vs 6.1)	> In dapagliflozin Non Complicate (0.9 Vs 0.1) 6 Casi Di Gangrena Di Fournier (1 In Dapagliflozin; 5 In PLACEBO)	No differenze 1 Caso Di Gangrena Di Fournier In placebo	No differenze 1 Caso Di Gangrena Di Fournier In placebo
Fratture Ossee	No Differenze	> In canagliflozin	No Differenze	No Differenze	No Differenze	> In dapagliflozin
Amputazioni	No Differenze	> In canagliflozin	No Differenze	No Differenze	No Differenze	No Differenze





Sostenibilità dei trattamenti nel DMT2

Stima del costo annuo espresso in € di alcune terapie complesse

Position statement – Farmaci ipoglicemizzanti, malattia cardiovascolari e renali (SID 2017)_modif

Costo*	Metformina Gliclazide Insulina Basale	Metformina DPP-4 Insulina Basale	Metformina SGLT2 Insulina Basale	Metformina Gliclazide SGLT-2	Metformina DPP-4 SGLT-2	Metformina SGLT-2 GLP-1	Insulina Basal Bolus
Metformina	25	25	25	25	25	25	-
Gliclazide RM	70	-	-	70	-	-	-
Inibitore DPP-4	-	240	-	-	240	-	-
Inibitore SGLT-2	-	-	300	300	300	300	-
Agonista GLP-1	-	-	-	-	-	840	-
Insulina basale	383	383	383	-	-	-	383
Insulina prandiale	-	-	-	-	-	-	511
Strisce	146	146	146	20	20	20	800
Lancette (1/die)	36	36	36	5	5	5	36
Aghi	55	55	55	-	-	-	219
TOTALE	715	885	945	420	590	1190	1949
Rimborsabilità SSN	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI



Conclusioni

- La mortalità cardiovascolare nel paziente diabetico risulta ancora elevata.
- Gli SGLT2-i possiedono riconosciuti effetti cardioprotettivi e rappresentano una scelta mandatoria nel paziente diabetico con scompenso cardiaco.
- Le analisi dei CVOTs e degli studi di real-life dimostrano un effetto protettivo, seppur più contenuto, dei SGLT2-i anche su MACE e mortalità per tutte le cause.
- L'associazione SGLT2-i e GLP-1 RA rappresenta ad oggi una scelta terapeutica con un forte razionale clinico.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

