

DIA-PAVIA2

Strategie condivise
nella gestione
del paziente diabetico

**SGLT2 e GLP-1 nei pazienti con SCA:
dall'evento acuto alla cronicità.**

Dr. Pietro Lucotti

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo



Il sottoscritto Dr. Pietro Lucotti

in qualità di relatore,

ai sensi dell'art 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag 17 del Reg.
Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,

dichiara

che negli ultimi due anni ha avuto i seguenti rapporti anche di
finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in
campo sanitario:

[Novo Nordisk, Lilly](#)

Contenuti relazione

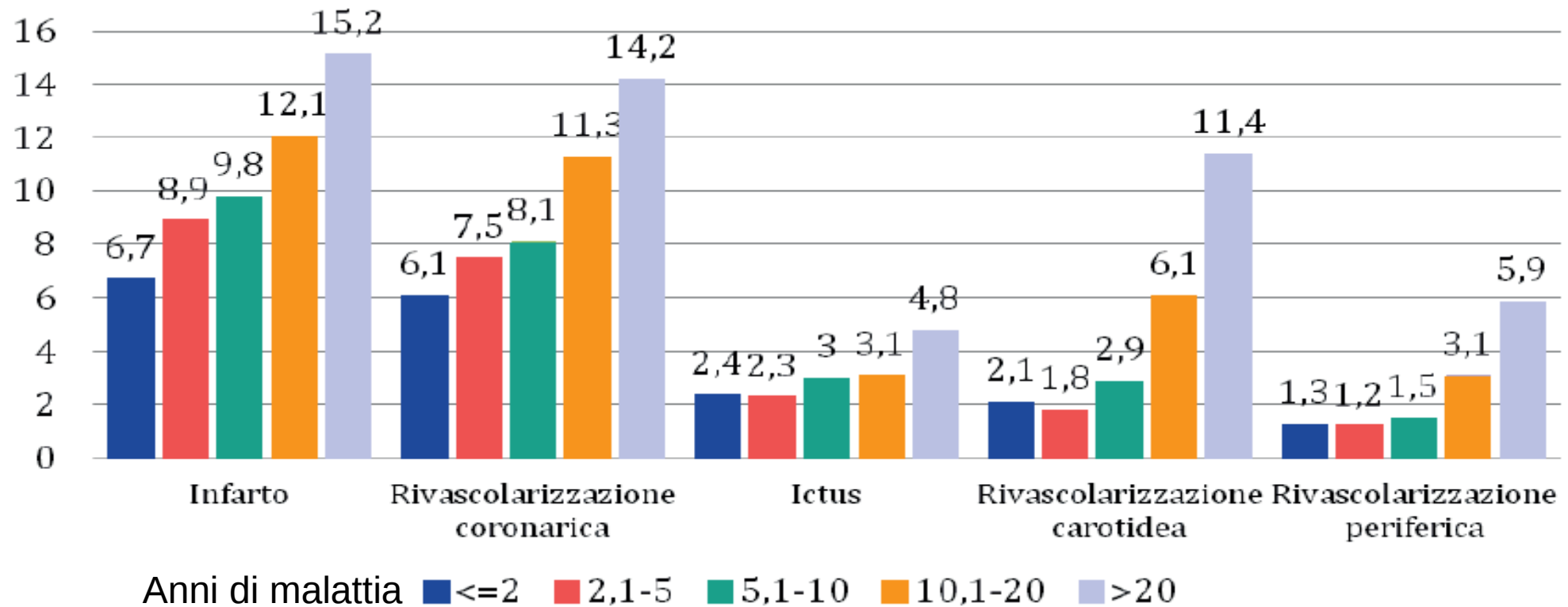
- ✓ CVD e diabete
- ✓ Meccanismi cardio-protettivi del GLP-1
- ✓ Evidenze cliniche: un update dei CVOTs con GLP-1 RA
- ✓ Le analisi dei sottogruppi
- ✓ Il paziente con sindrome coronarica acuta

CVD e diabete: le dimensioni del problema

- Le malattie cardiovascolari sono responsabili del 50-60% dei decessi nelle persone con diabete.
- A livello mondiale, una morte su 5 (21%) per cardiopatia ischemica e una morte su 8 (13%) per ictus sono attribuibili al diabete

CVD e diabete: prevalenza delle complicanze cardiovascolari

Studio RIACE: 15773 pazienti diabetici in 19 centri diabetologici



Fra i pazienti seguiti presso i centri di diabetologia, uno su 10 (11,1%) ha avuto un infarto, uno su 10 (10%) ha avuto un intervento di riperfusione o rivascolarizzazione coronarica

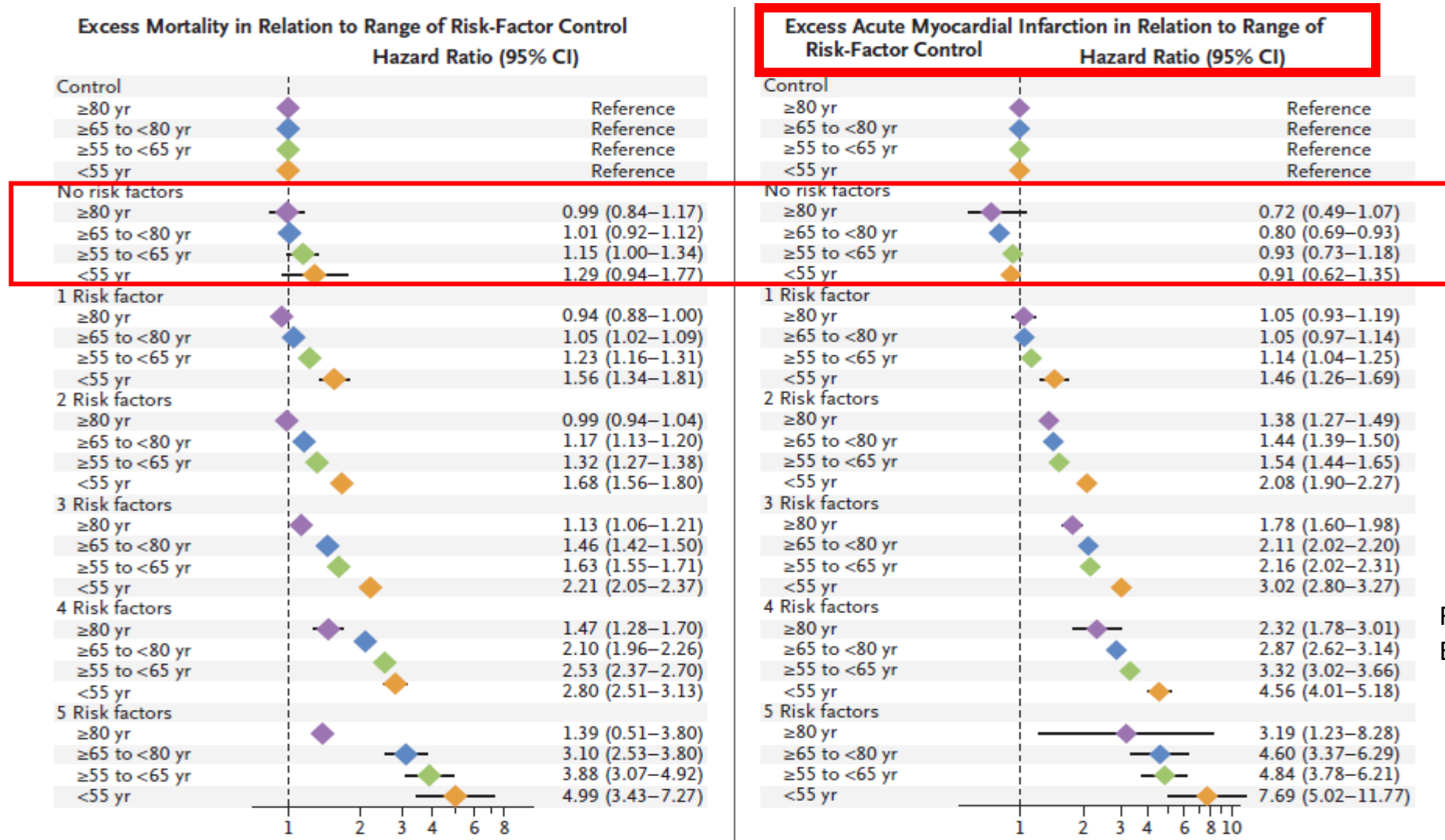
CVD e DM2: prevalenza delle complicanze cardiovascolari

	UK register	Survey internazionale
	Coorte di 148.803 pazienti con DM2 (Database dei GP)	57 studi con 4.549.481 pazienti con DM2 (46% europei)
eCVD	35.4%	32.2 %
MI	8.2 %	10 %
Angina	9.8 %	14.6 %
CAD	7.7 %	21.2 %
Stroke/TIA	9.9 %	7.6 %
Atherosclerosis	-	29.1%
PAD	18.7 %	-
HF	5.8 %	14.9%

CVD e DM2: eccesso di mortalità/MI e fattori di rischio

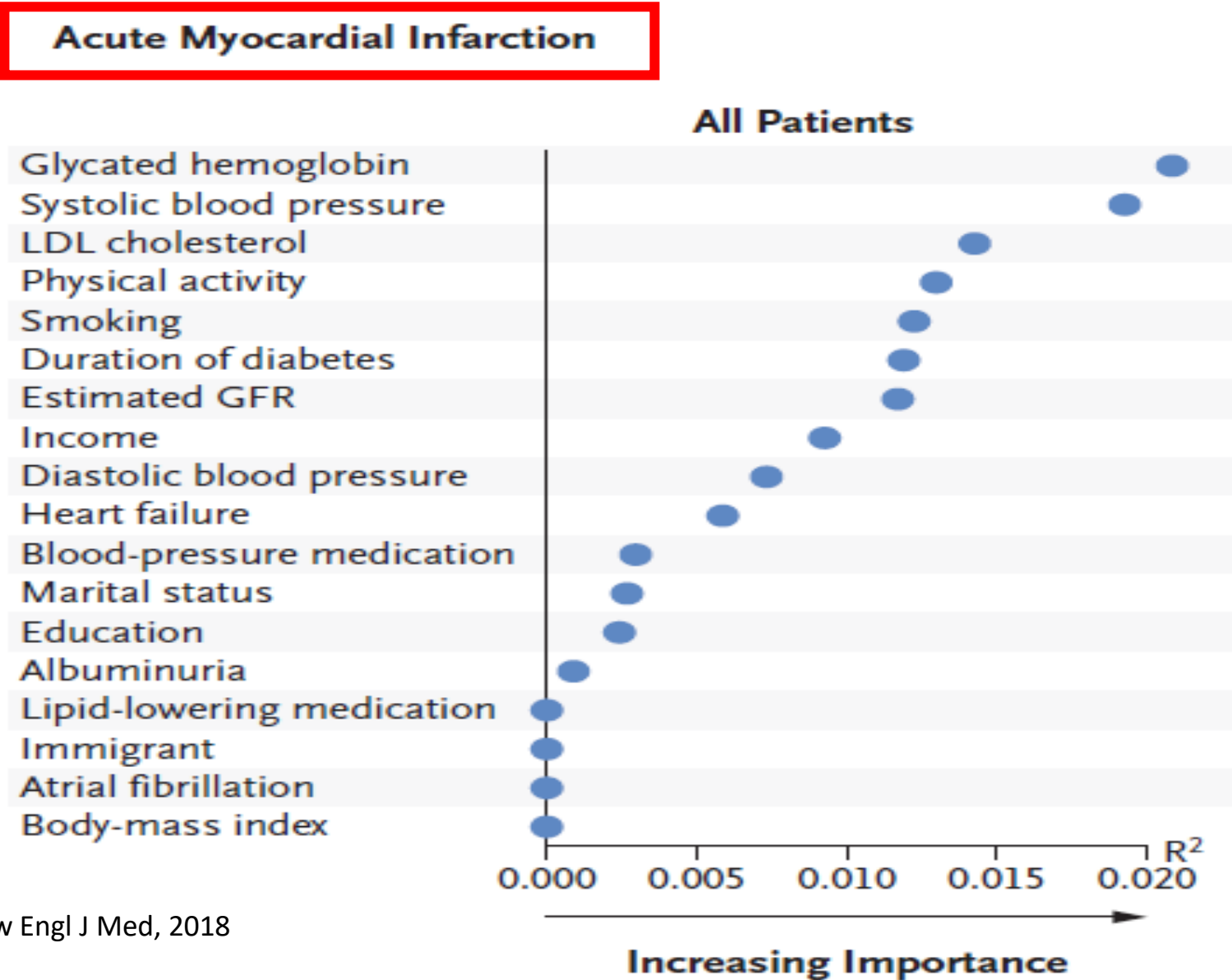
Swedish National Disease Register 271.174 pazienti con DM2 confrontati con 1.355.870 controlli

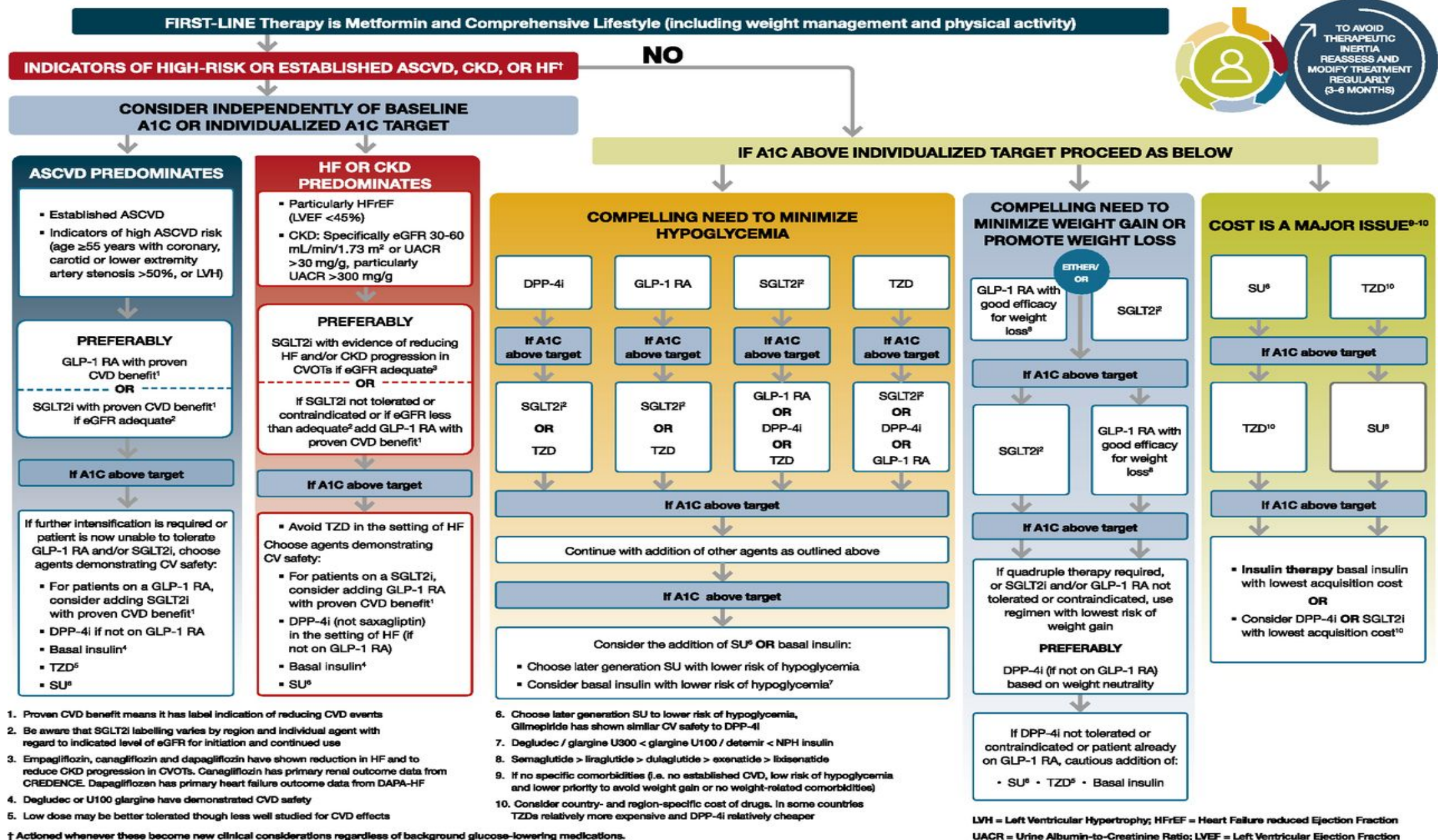
FDR: HbA1c, LDL colesterolo, albuminuria, fumo e pressione arteriosa



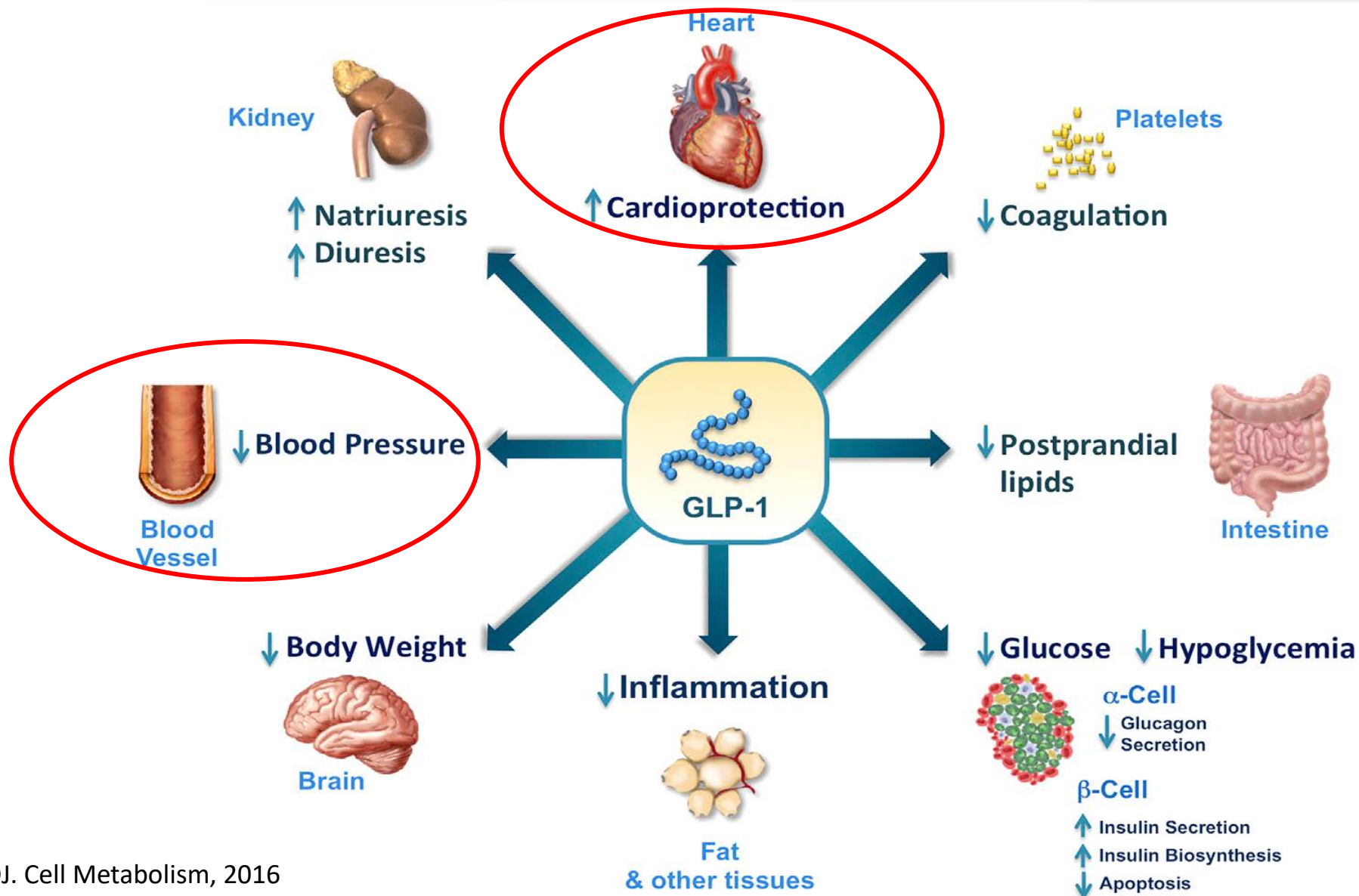
Rawshani A. New Engl J Med, 2018

CVD e DM2: importanza relativa di ciascun fattore di rischio

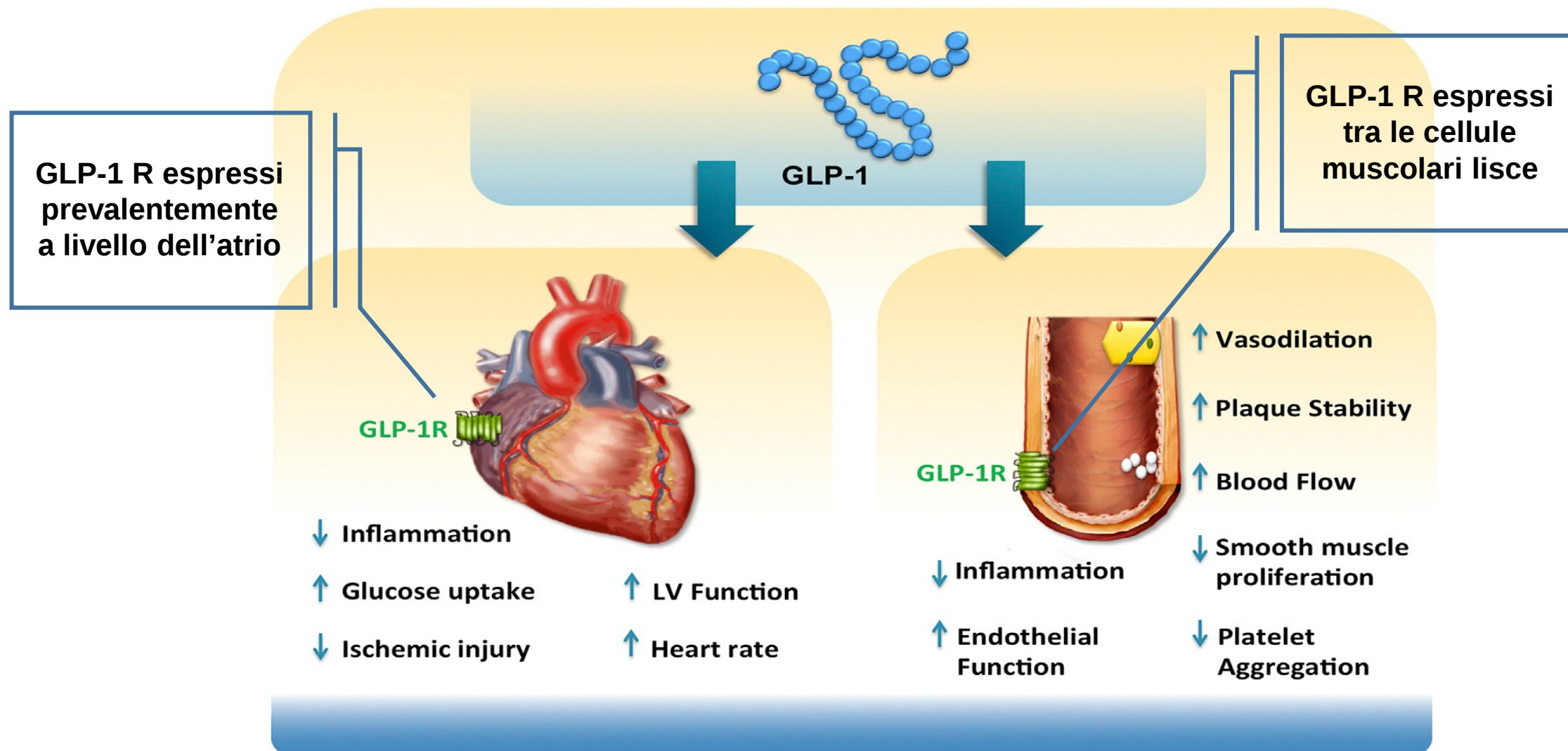




I target del GLP-1 e il loro impatto sul rischio CV



Effetti cardiovascolari del GLP-1



Effetti vascolari e cardioprotettivi

Esposizione ACUTA a exenatide o liraglutide:

- Aumento produzione NO e riduzione di ET nelle cellule endoteliali umane
- Miglioramento della funzione endoteliale e della perfusione cardiaca
- Riduzione di marker circolanti di infiammazione e riduzione della progressione della placca aterosclerotica

Wei D. J Physiol Endocrinol Metab , 2016; Dai Y. Cardiovascular Drug, 2013

Gejl M. J Clin Endocrinol Metab, 2012; Chaudhuri A. J Clin Endocrinol Metab, 2012

Bruen R . Cardiovasc Diabetol, 2017

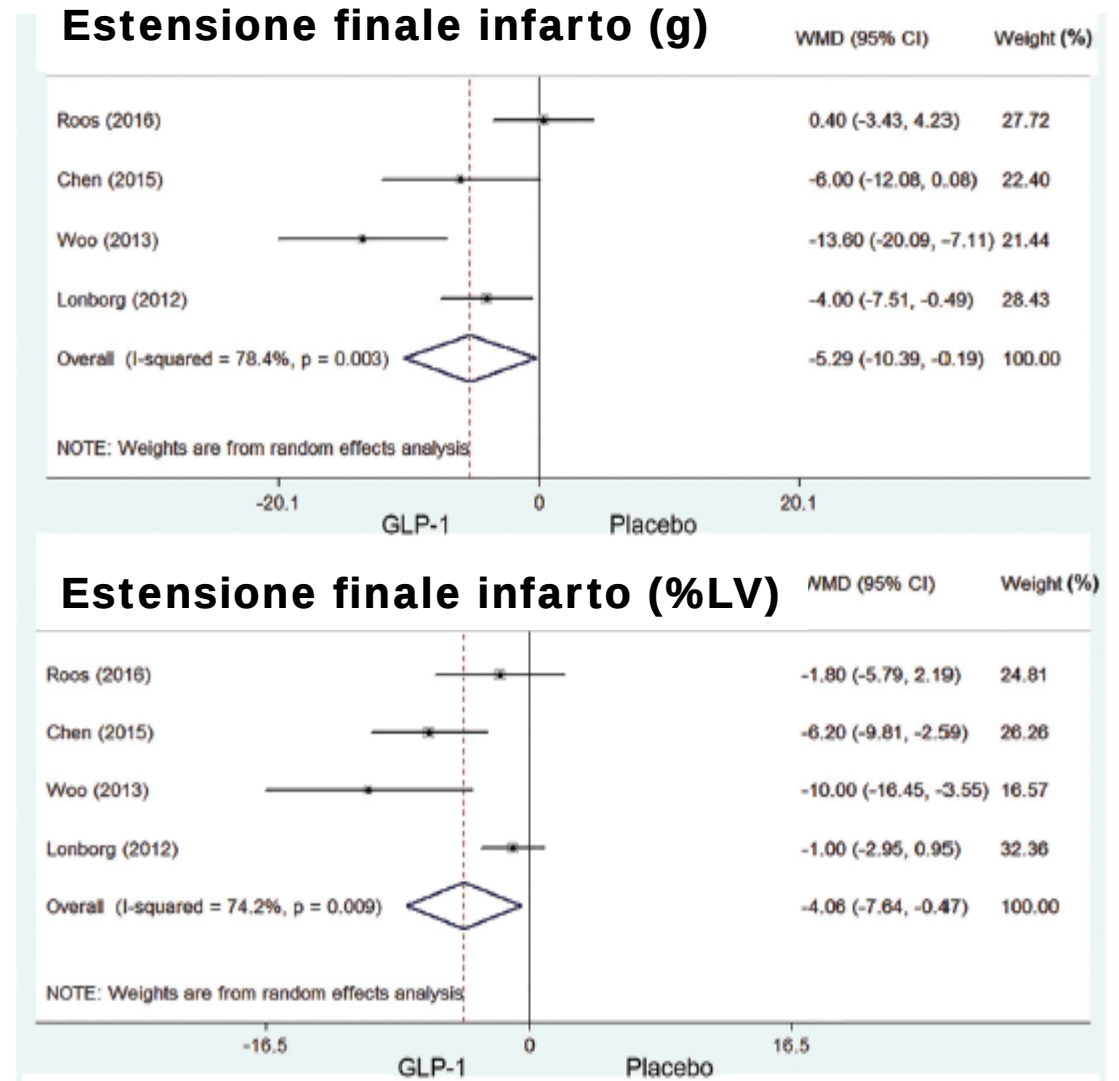
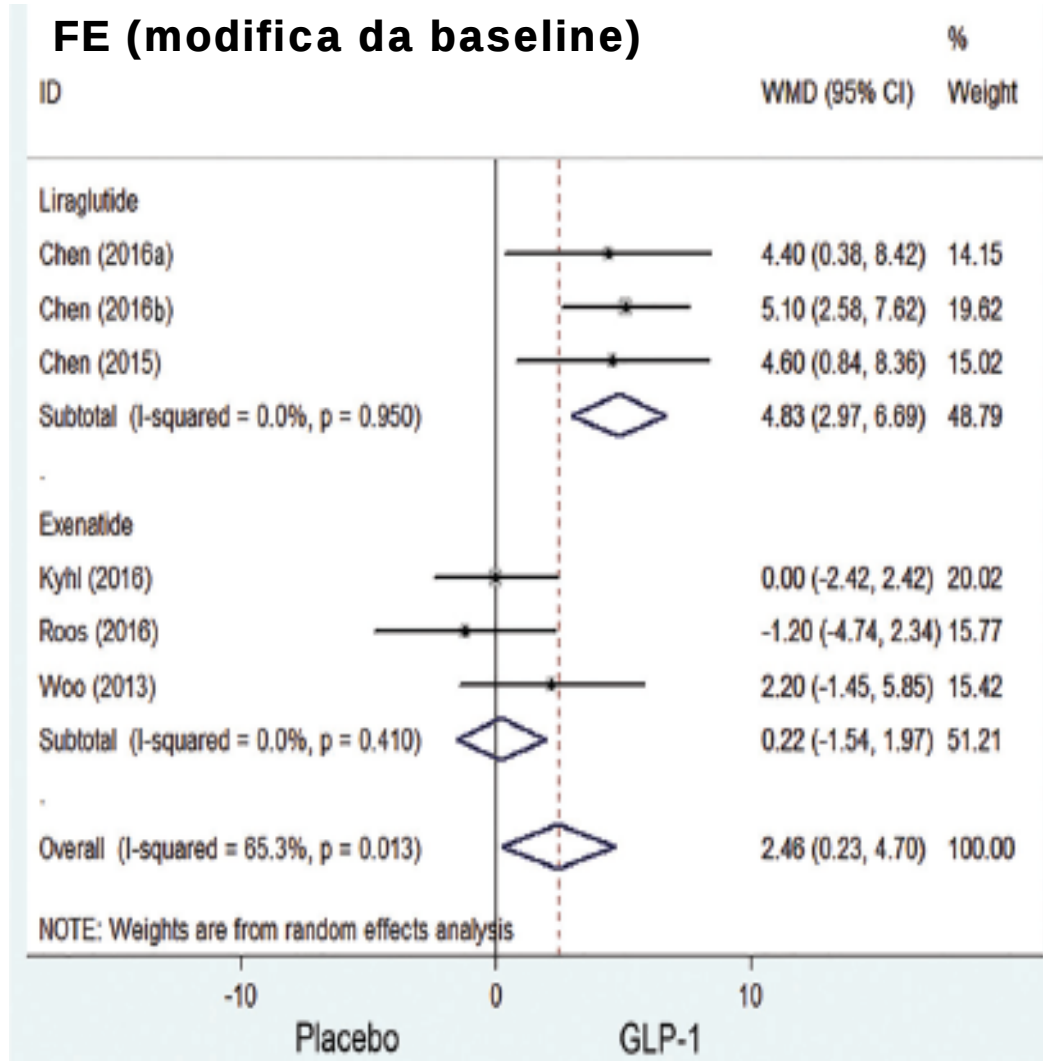
- Minor estensione del danno ischemico in pazienti con MI
- Miglior funzione ventricolare a distanza di 3 mesi dall'evento

Chen MR. Am Heart J, 2016; Woo JS. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013



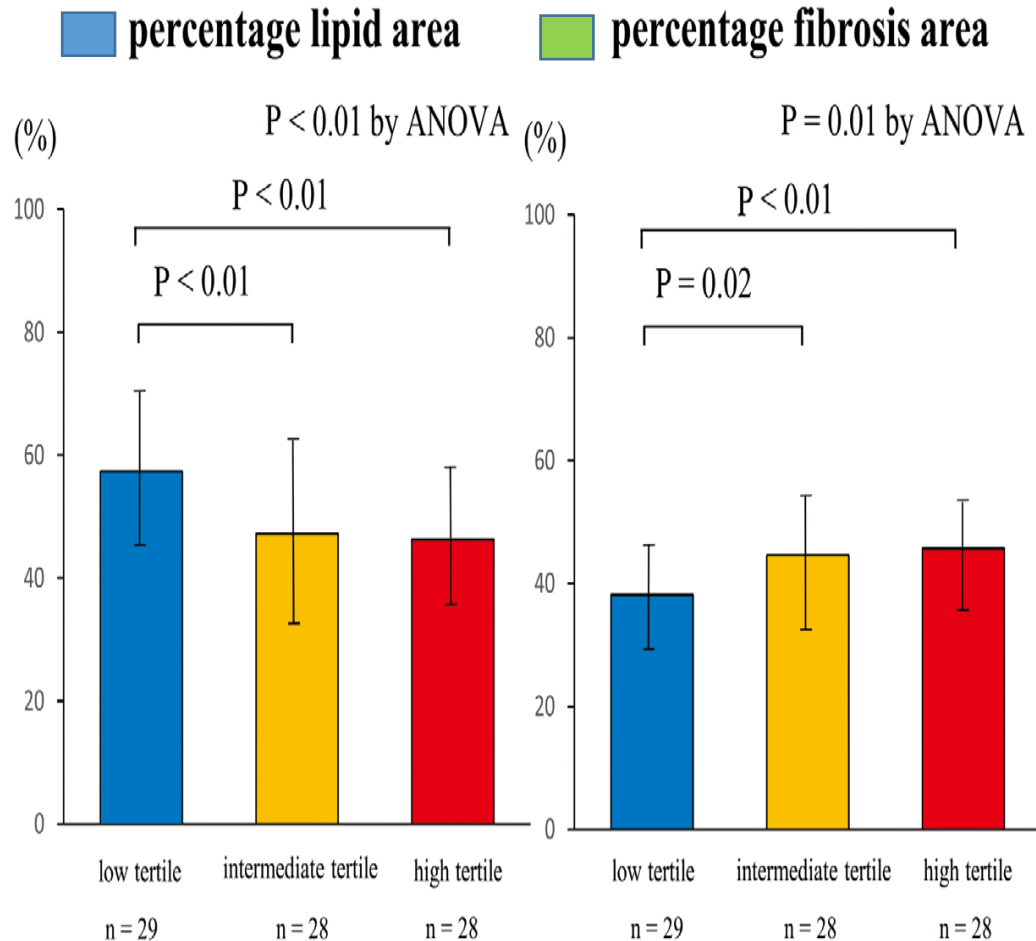
Effetti protettivi dei GLP-1 RA sul danno da riperfusione

6 RCTs che hanno valutato l'effetto dei GLP-1 RA in pazienti con MI sottoposti a PCI



GLP-1 circolante e composizione della placca

85 lesioni culprit in pazienti non diabetici con ACS valutate con IVUS prima della PCI



Low tertile

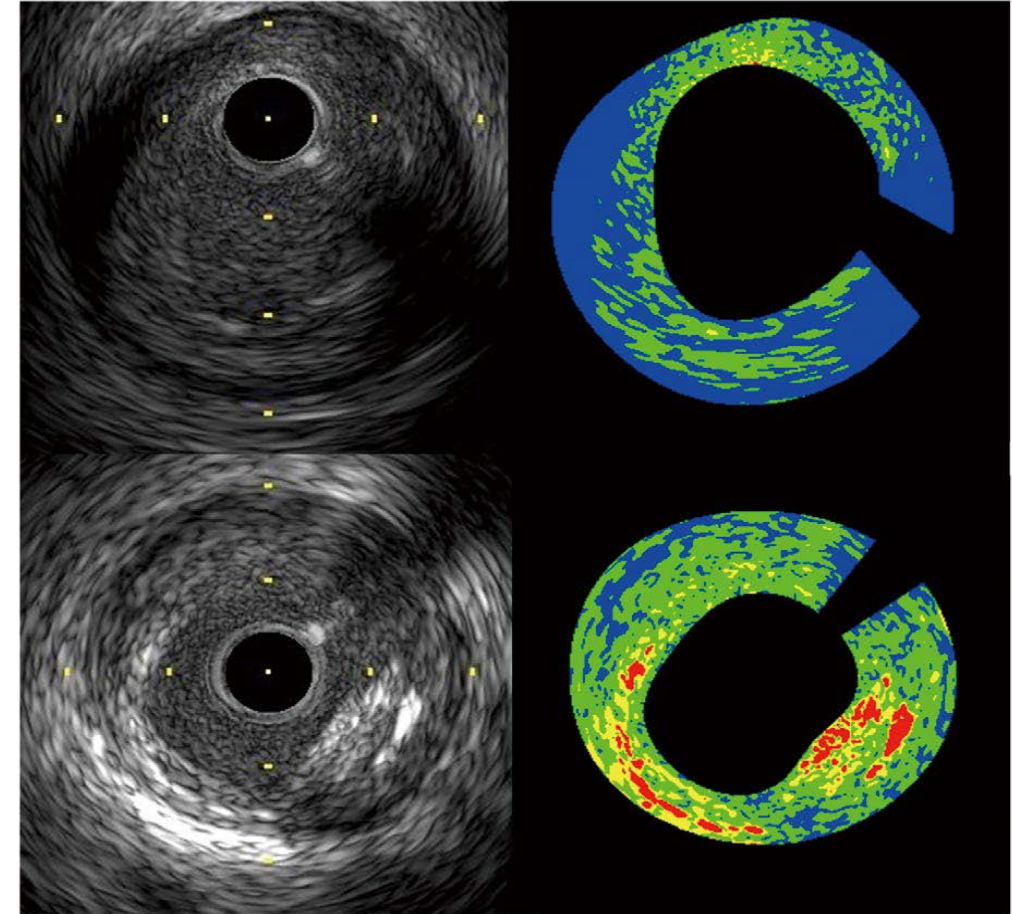
66.1%
32.9%

High tertile

20.4%
59.3%

Conventional IVUS

IB- IVUS



Evidenze cliniche: un update dei CVOTs con GLP-1 RA

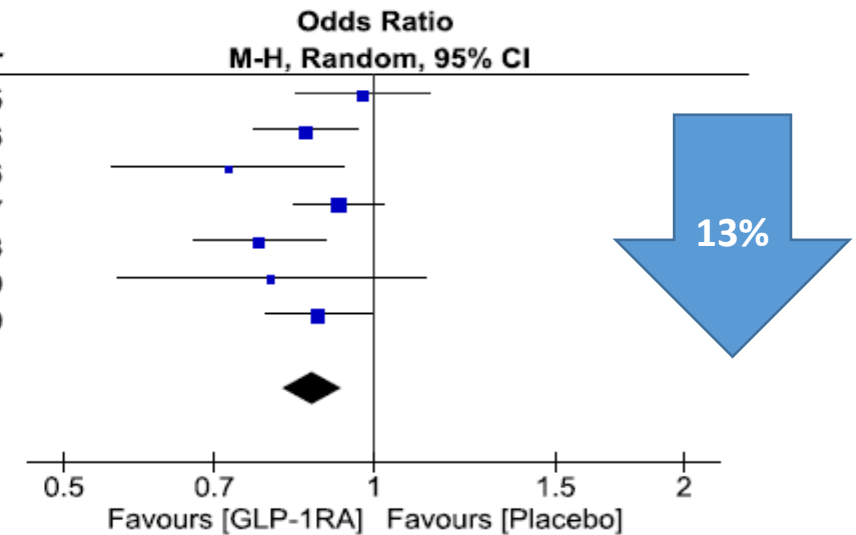
Study name (year)	Drug	Comparator	Trial duration, years	Patients, n	Age, years	Female, %	Patients with ASCVD, %
ELIXA (2015)	Lixisenatide	Placebo	2.1	6068	60.3	30.7	100
LEADER (2016)	Liraglutide	Placebo	3.8	9340	64.3	35.7	72.5
SUSTAIN-6 (2016)	Semaglutide	Placebo	2.1	3297	64.6	39.3	83.0
EXSCEL (2017)	Exenatide LAR	Placebo	3.2	14 752	62.0	38.0	73.1
HARMONY (2018)	Albiglutide	Placebo	1.6	9463	64.1	30.5	100
REWIND (2019)	Dulaglutide	Placebo	5.4	9901	66.2	46.4	20.6
PIONEER-6 (2019)	Oral semaglutide	Placebo	1.3	3183	66.0	31.6	84.7

Endpoint primario: MACE (morte per causa cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale)

GLP-1 RA CVOTs: effetto su MACE e mortalità

MACE

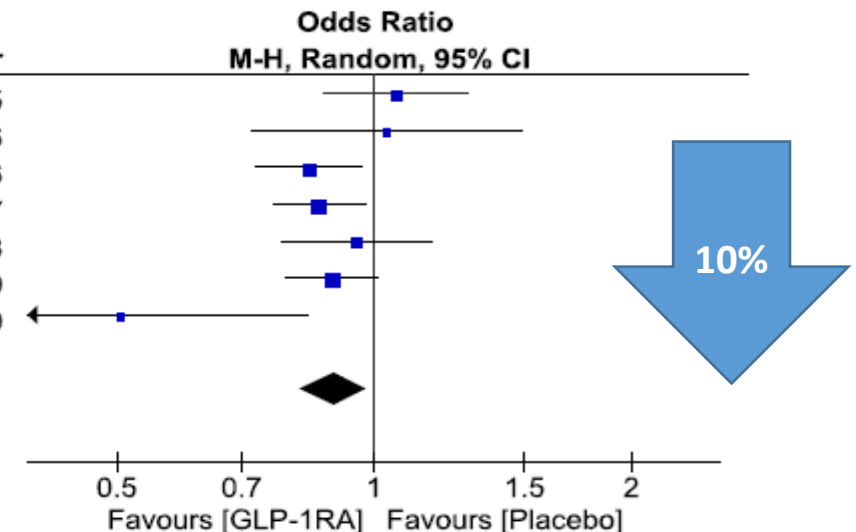
Study or Subgroup	GLP-1RA		Placebo		Weight	Odds Ratio		Year
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI		
ELIXA	389	3034	397	3034	14.0%	0.98 [0.84, 1.13]	2015	
SUSTAIN-6	608	4668	694	4672	19.6%	0.86 [0.76, 0.97]	2016	
LEADER	108	1648	146	1649	5.7%	0.72 [0.56, 0.94]	2016	
EXSCEL	839	7356	905	7396	23.7%	0.92 [0.84, 1.02]	2017	
HARMONY OUTCOMES	338	4731	428	4732	14.2%	0.77 [0.67, 0.90]	2018	
PIONEER-6	61	1591	76	1592	3.4%	0.80 [0.56, 1.12]	2019	
REWIND	594	4949	663	4952	19.4%	0.88 [0.78, 0.99]	2019	
Total (95% CI)		27977		28027	100.0%	0.87 [0.81, 0.93]		
Total events	2937		3309					
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 8.35, df = 6 (P = 0.21); I² = 28%								
Test for overall effect: Z = 4.16 (P < 0.0001)								



Mortalità per tutte le cause

per tutte le cause

Study or Subgroup	GLP-1RA		Placebo		Weight	Odds Ratio		Year
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI		
ELIXA	223	3034	211	3034	13.8%	1.06 [0.87, 1.29]	2015	
SUSTAIN-6	62	1648	60	1649	5.3%	1.04 [0.72, 1.49]	2016	
LEADER	381	4668	447	4672	19.7%	0.84 [0.73, 0.97]	2016	
EXSCEL	507	7356	584	7396	22.5%	0.86 [0.76, 0.98]	2017	
HARMONY OUTCOMES	196	4731	205	4732	13.3%	0.95 [0.78, 1.17]	2018	
REWIND	536	4949	592	4952	22.5%	0.89 [0.79, 1.01]	2019	
PIONEER-6	23	1591	45	1592	2.9%	0.50 [0.30, 0.84]	2019	
Total (95% CI)		27977		28027	100.0%	0.90 [0.82, 0.98]		
Total events	1928		2144					
Heterogeneity: Tau ² = 0.01; Chi ² = 9.93, df = 6 (P = 0.13); I ² = 40%								
Test for overall effect: Z = 2.37 (P = 0.02)								



GLP-1 RA CVOTs: i componenti del MACE

	GLP-1 receptor agonist n/N (%)	Placebo n/N (%)		Hazard ratio (95% CI)	NNT (95% CI)	p value
Cardiovascular death						
ELIXA	156/3034 (5%)	158/3034 (5%)		0.98 (0.78-1.22)		0.85
LEADER	219/4668 (5%)	278/4672 (6%)		0.78 (0.66-0.93)		0.007
SUSTAIN-6	44/1648 (3%)	46/1649 (3%)		0.98 (0.65-1.48)		0.92
EXSCEL	340/7356 (5%)	383/7396 (5%)		0.88 (0.76-1.02)		0.096
Harmony Outcomes	122/4731 (3%)	130/4732 (3%)		0.93 (0.73-1.19)		0.58
REWIND	317/4949 (6%)	346/4952 (7%)		0.91 (0.78-1.06)		0.18
PIONEER 6	15/1591 (1%)	30/1592 (2%)		0.49 (0.27-0.92)		0.021
Overall ($I^2=13.5\%$, $p=0.327$)	1277/27 977 (5%)	1471/28 027 (5%)		0.88 (0.81-0.96)	163 (103-489)	0.003

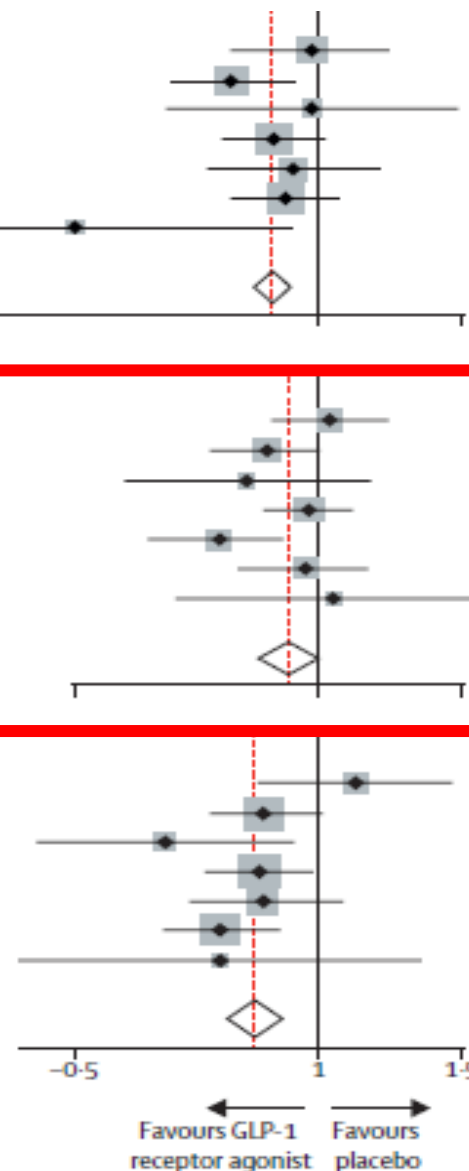
12%

Fatal or non-fatal myocardial infarction						
ELIXA	270/3034 (9%)	261/3034 (9%)		1.03 (0.87-1.22)		0.71
LEADER	292/4668 (6%)	339/4672 (7%)		0.86 (0.73-1.00)		0.046
SUSTAIN-6	54/1648 (3%)	67/1649 (4%)		0.81 (0.57-1.16)		0.26
EXSCEL	483/7356 (7%)	493/7396 (7%)		0.97 (0.85-1.10)		0.62
Harmony Outcomes	181/4731 (4%)	240/4732 (5%)		0.75 (0.61-0.90)		0.003
REWIND	223/4949 (5%)	231/4952 (5%)		0.96 (0.79-1.15)		0.63
PIONEER 6*	37/1591 (2%)	31/1592 (2%)		1.18 (0.73-1.90)		0.49
Overall ($I^2=27.4\%$, $p=0.219$)	1540/27 977 (6%)	1662/28 027 (6%)		0.91 (0.84-1.00)	193 (109-NA)	0.043

9%

Fatal or non-fatal stroke						
ELIXA	67/3034 (2%)	60/3034 (2%)		1.12 (0.79-1.58)		0.54
LEADER	173/4668 (4%)	199/4672 (4%)		0.86 (0.71-1.06)		0.16
SUSTAIN-6	30/1648 (2%)	46/1649 (3%)		0.65 (0.41-1.03)		0.066
EXSCEL	187/7356 (3%)	218/7396 (3%)		0.85 (0.70-1.03)		0.095
Harmony Outcomes	94/4731 (2%)	108/4732 (2%)		0.86 (0.66-1.14)		0.30
REWIND	158/4949 (3%)	205/4952 (4%)		0.76 (0.62-0.94)		0.01
PIONEER 6*	12/1591 (1%)	16/1592 (1%)		0.74 (0.35-1.57)		0.43
Overall ($I^2=0.0\%$, $p=0.557$)	721/27 977 (3%)	852/28 027 (3%)		0.84 (0.76-0.93)	209 (139-477)	<0.0001

16%



GLP-1 RA CVOTs: Trial più favorevoli vs standard of care

Variable	Best upper CI ^a	
	Study	HR (95% CI)
MACE ^c	Harmony	0.78 (0.68, 0.90)
MI ^d	Harmony	0.75 (0.61, 0.90)
Stroke ^d	SUSTAIN-6	0.61 (0.38, 0.99)
CV death	LEADER	0.78 (0.66, 0.93)
All death	LEADER	0.85 (0.74, 0.97)
	EXSCEL	0.86 (0.77, 0.97)

CVOTs con GLP-1 RA: prevenzione primaria e secondaria

Drug	MACE		HF	
	Primary	Secondary	Primary	Secondary
GLP-1 receptor agonists				
Lixisenatide ^a	—	Neutral	—	Neutral
Liraglutide	Neutral	Reduced	Neutral	Neutral
Semaglutide	Neutral	Reduced	Neutral	Neutral
Exenatide	Neutral	Reduced	Neutral	Neutral
Albiglutide ^a	—	Reduced	—	Neutral
Dulaglutide	Reduced	Reduced	Neutral	Neutral
Semaglutide (oral)	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral

Nei recenti CVOTs dei nuovi farmaci antidiabetici, la distinzione tra prevenzione primaria e secondaria è stata sostituita da pazienti con DM2 con malattia cardiovascolare accertata (ovvero coloro che hanno già sperimentato un evento cardiovascolare o hanno evidenza di una stenosi > al 50% a carico di una coronaria, carotide o arteria periferica), e coloro senza una malattia cardiovascolare accertata.

Stratificazione del rischio CV nei pazienti diabetici

ESC / EASD GUIDELINES



Very high risk	Patients with DM and established CVD or other target organ damage ^b or three or more major risk factors ^c 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 aged <35 years or T2DM aged <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors

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

^cAge, hypertension, dyslipidemia, smoking, obesity.

GLP1-RA: pazienti con o senza un precedente MI/stroke

Analisi post Hoc Trial Leader

9340 pazienti con DM2

39.5% con pregresso MI/stroke

33% con altra CVD aterosclerotica (non MI/stroke)

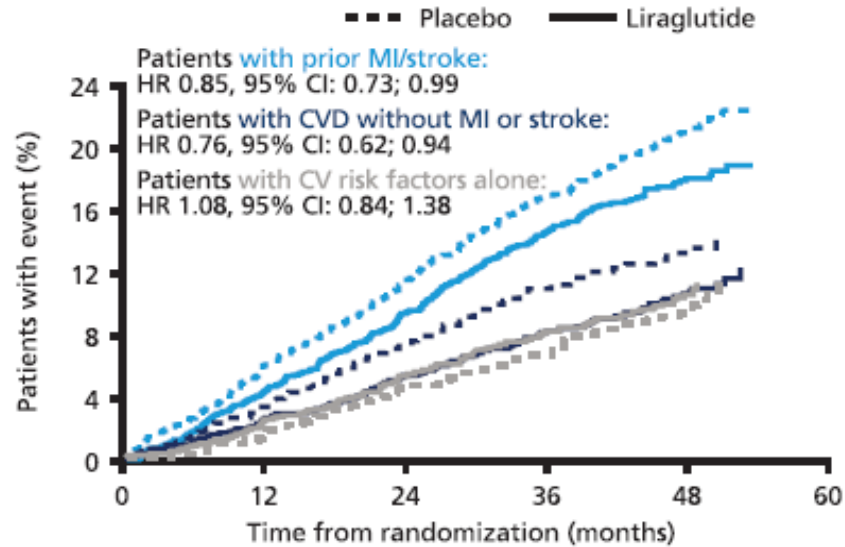
27.5% con solo fattori di rischio CV

(≥50% stenosi coronarica, storia di PTCA o CABG, angina pectoris e/o ischemia asintomatica, TIA, ≥50% stenosi carotidea o intracranica, ≥50% stenosi arteria periferica)

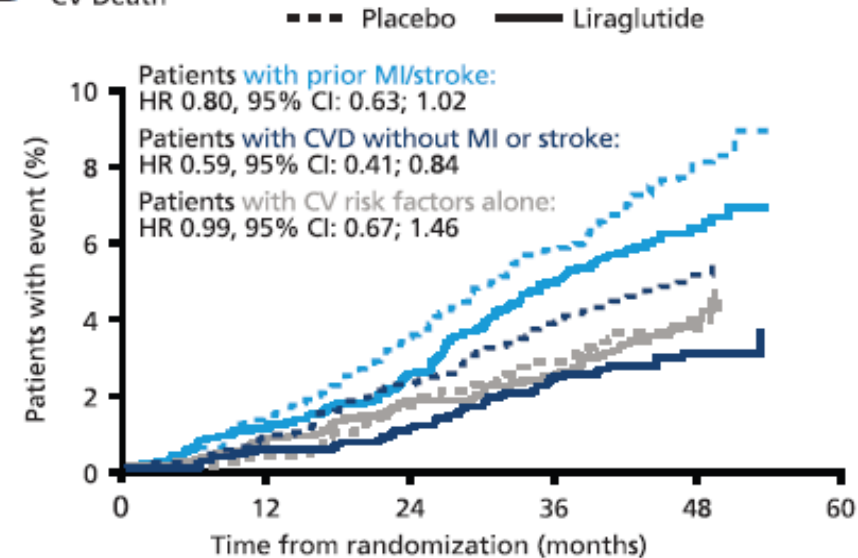
	MACE (%)	MACE (100 pt/anno)
MI/stroke	18%	5.0
CVD (non MI/stroke)	11.6%	3.0
Fattori di rischio	9.8%	2.6

GLP1-RA: pazienti con o senza un precedente MI/stroke

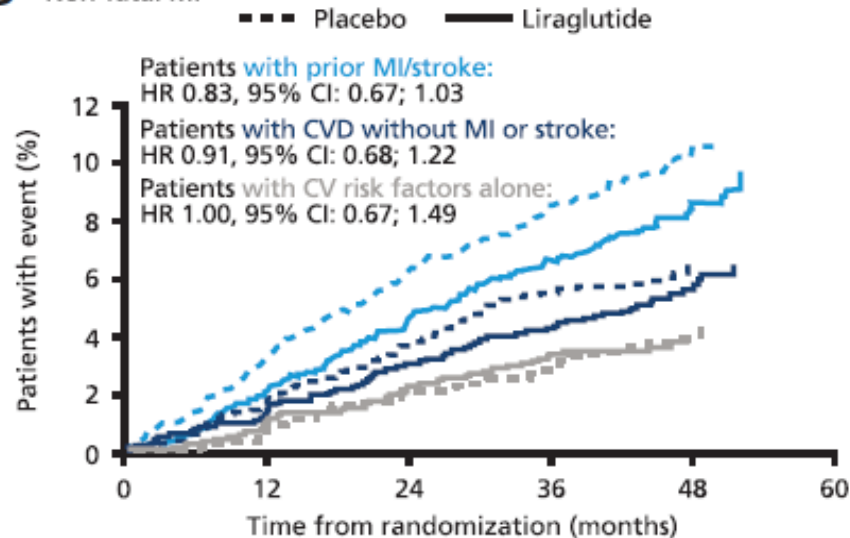
A Primary outcome



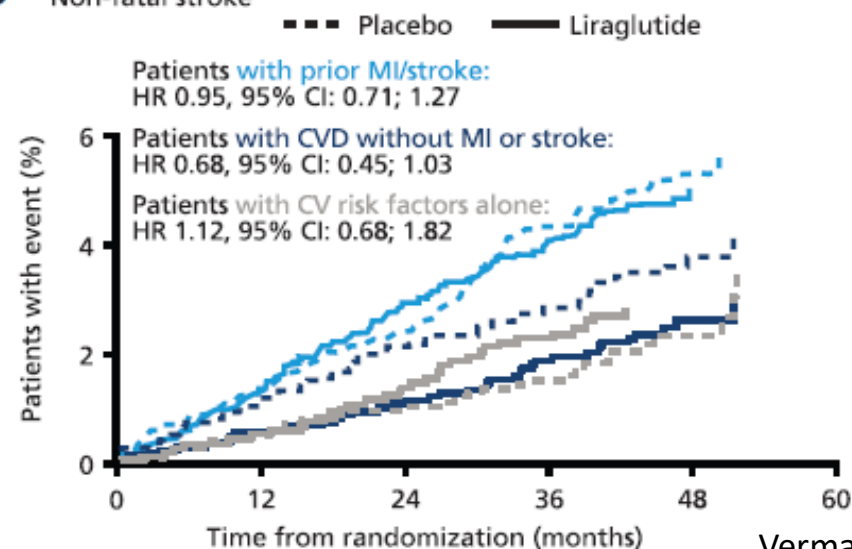
B CV Death



C Non-fatal MI

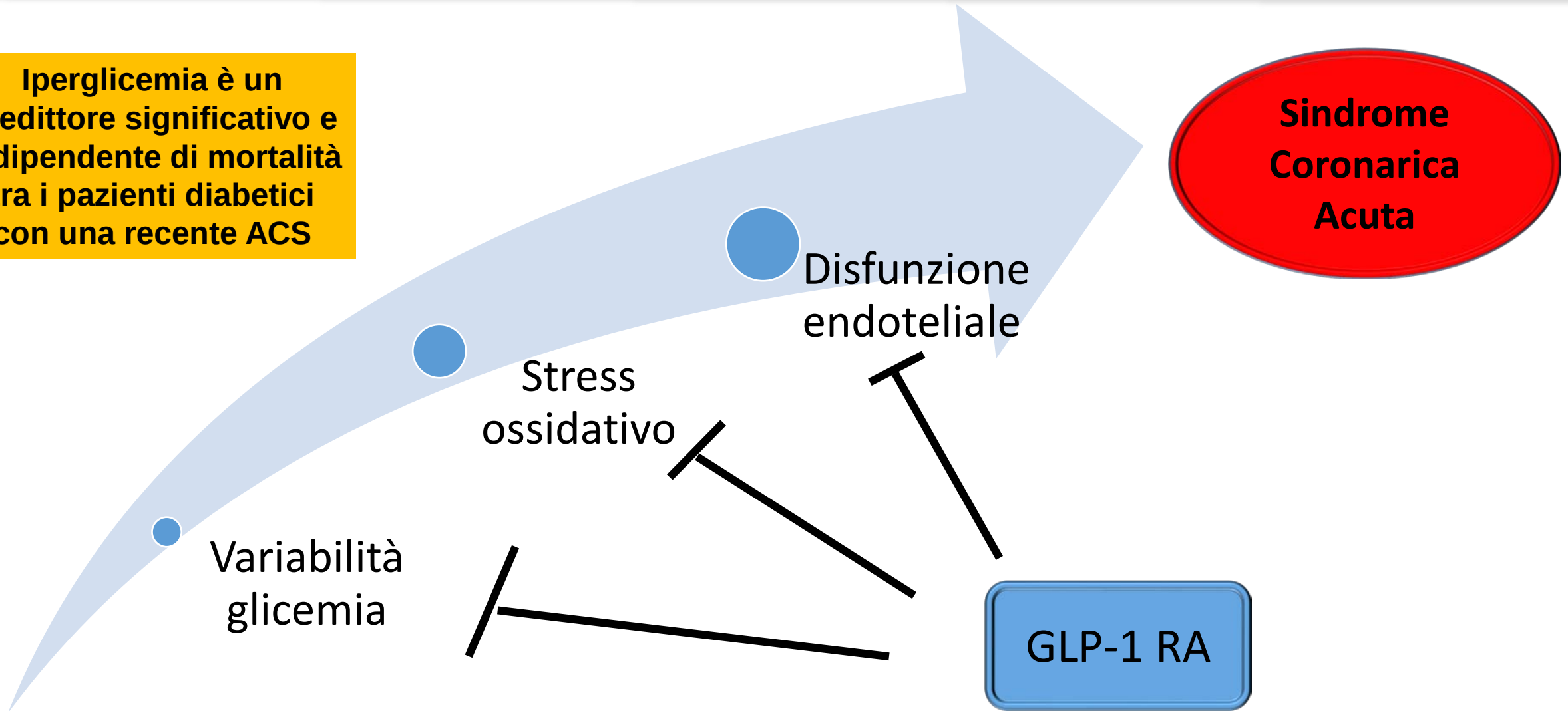


D Non-fatal stroke



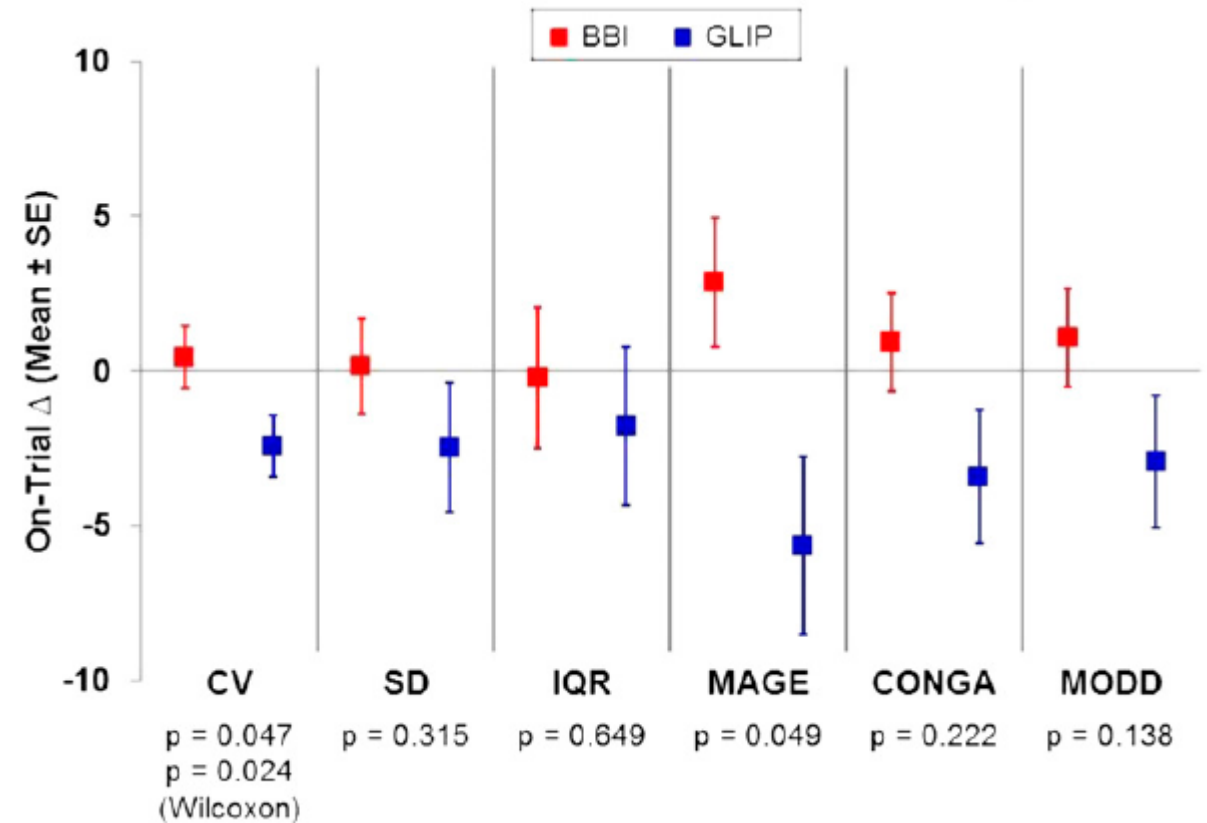
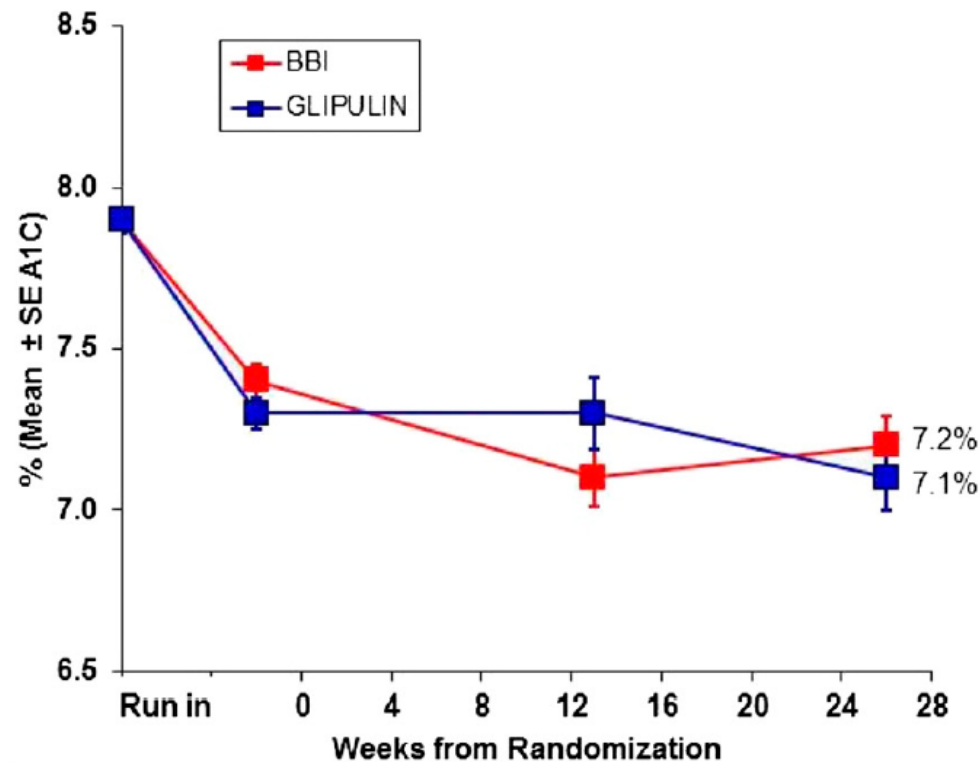
Il paziente diabetico con sindrome coronarica acuta

Iperglicemia è un predittore significativo e indipendente di mortalità tra i pazienti diabetici con una recente ACS



GLP-1 RA e variabilità glicemica

FLAT-SUGAR Trial: indici di GV con CGM, ipoglicemia, peso, markers di rischio e aritmie cardiache (Holter) in 102 partecipanti con DM2 ad elevato rischio CV



BBI = basal-bolus + metformina

GLIPULIN = insulina basale + exenatide bid + metformina

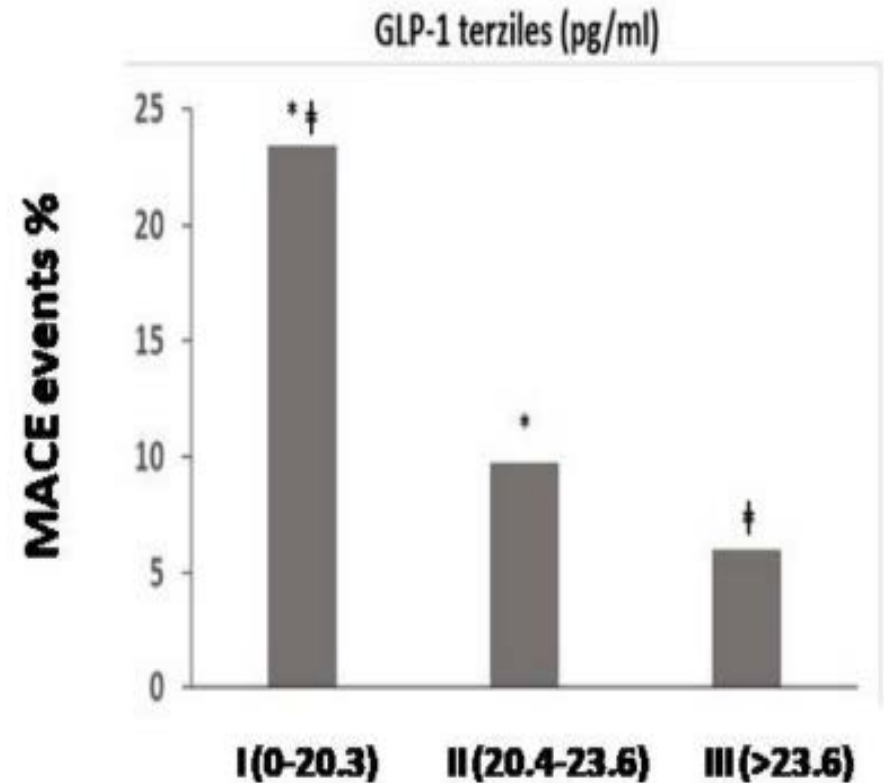
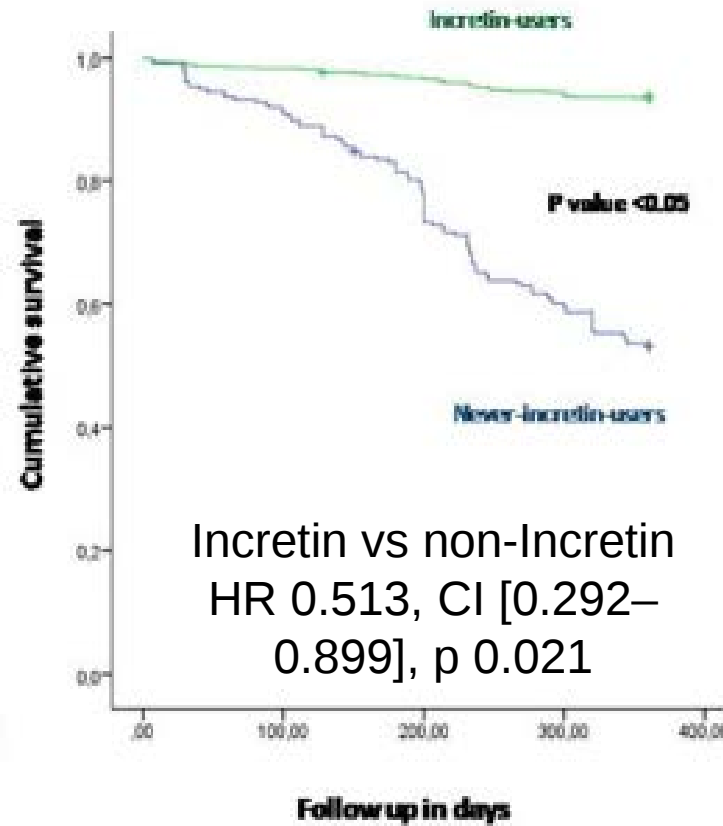
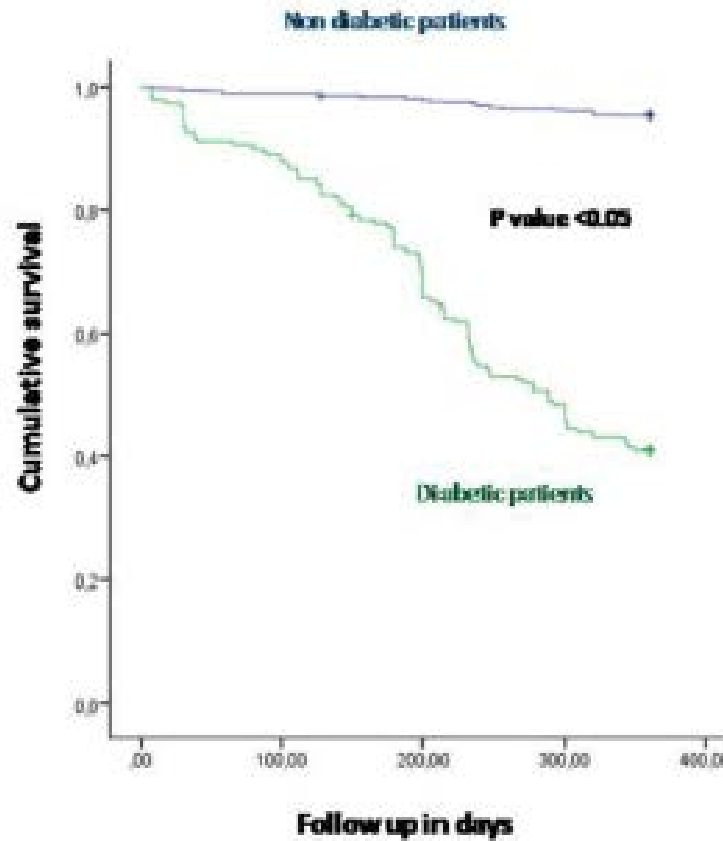
The FLAT-SUGAR Trial investigator.
Diabetes Care, 2016

GLP-1 RA nell'evento acuto

- Possibile razionale per l'utilizzo dei GLP-1 RA nella fase acuta
- Pochi dati a disposizione. In prevalenza con GLP-1 RA somministrati per via endovenosa a ridosso della procedura di rivascolarizzazione
- Dati discrepanti e con follow-up brevi (~ 3 mesi)

Outcome a 1 anno dall'evento (incretin vs non incretin)

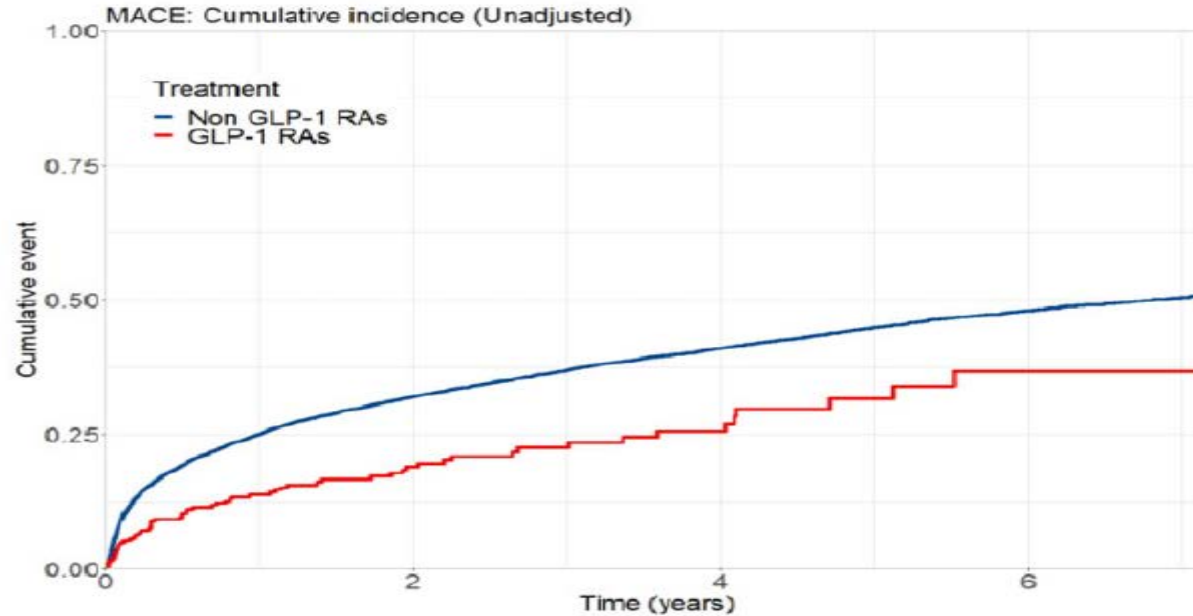
1088 pazienti con primo STEMI in malattia multivasale e tasso di sopravvivenza da MACE



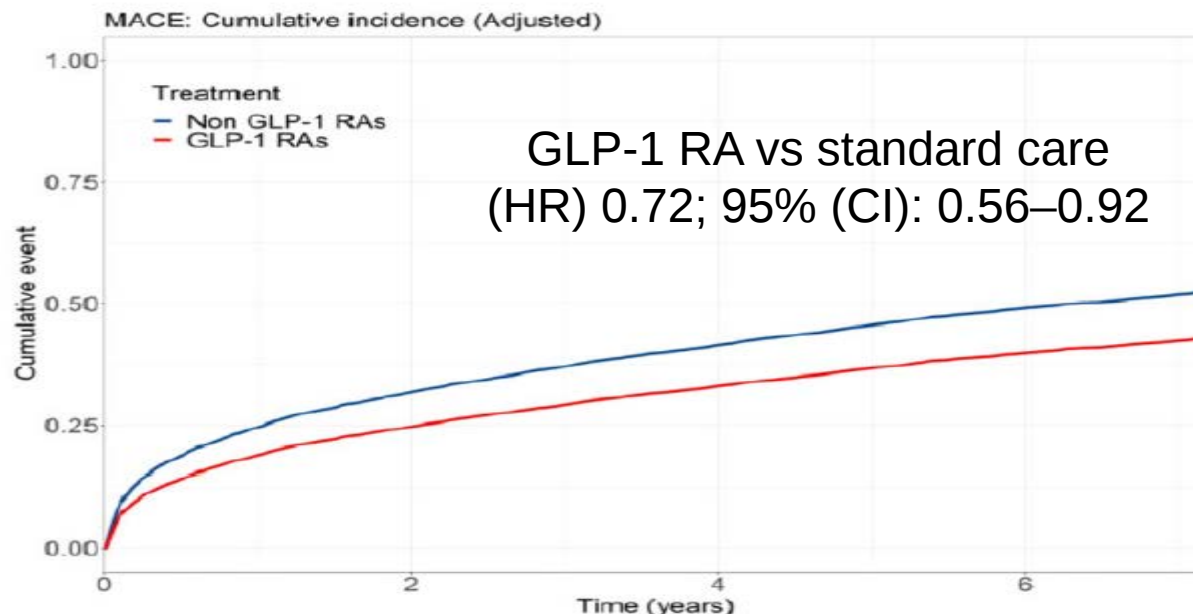
GLP-1 RA: rischio CV in pazienti sopravvissuti a MI

SWEDHEART registry
periodo 2010-2017

MACE: stroke non fatale, HF, re-infarto e morte per causa cardiovascolare



17868 pazienti diabetici
dimessi dopo un primo
evento di MI

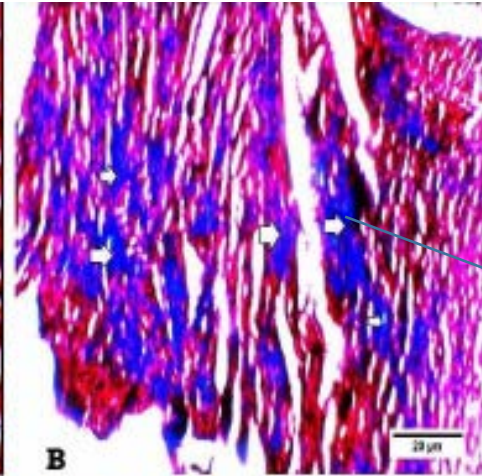
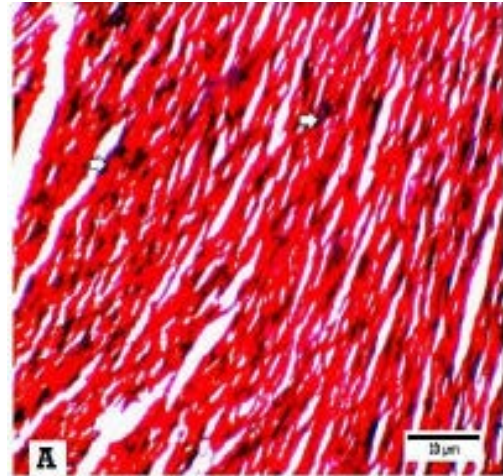


Età, sesso, fumo, BMI,
comorbidità [HF, stroke,
PVD, tumore, ipertensione,
CKD, PCI, CABG,
fibrillazione atriale e
STEMI] e terapia in atto

Effetto combinato di GLP-1 RA e SGLT2 inibitore

Preparati istologici da VS

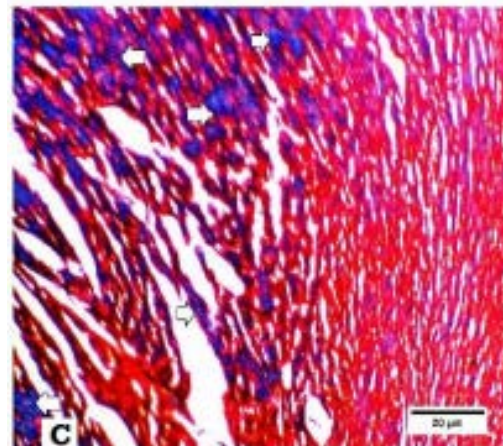
Topi sani



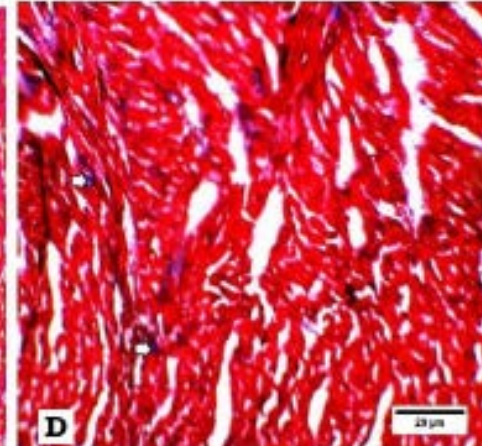
Topi con DM

**Fibrosi
interstiziale e
depositi di
collagene**

**Topi con DM
+ GLP-1RA**



**Topi con DM
+ SGLT2 inibitore**



Hussein AM, Biomedicine 2020

Il trattamento con SGLT2i (dapaglifozin) or GLP1 RA (liraglutide) protegge il cuore dalla CARDIOMIOPATIA DIABETICA. Gli effetti cardioprotettivi di entrambe le molecole sembrano dovuti a una inibizione dello stress ossidativo, dei processi apoptotici e infiammatori e della fibrosi.

GLP-1 RA e SGLT2i: effetti metabolici e cardio/renali

	GLP-1 RAs	SGLT2i	GLP-1 RA/SGLT2i
MACE	↓↓	↓↓	↓↓↓
Atherogenesis	↓	—	↓
Hemodynamic benefit	↑	↑↑	↑↑
Glycemic control (A1c)	↓↓	↓↓	↓↓↓
Insulin sensitivity	↑	↑	↑↑
Beta cell function	↑↑↑	↑↑	↑↑↑↑
Blood pressure	↓	↓	↓↓
Lipid profile	↑	—	↑
Body weight	↓↓	↓	↓↓↓
Visceral fat	↓	↓	↓↓
NAFLD/NASH	↓	—	↓
Inflammation	↓	—	↓
Endothelial function	↑	—	↑
Natriuretic	↑	↑↑	↓↑
Diabetic nephropathy	↓	↓↓	↓↓

Effetti
additivi

DeFronzo R.
Diabetes Obes Metab, 2018

Conclusioni (1)

- ✓ Nonostante i progressi degli ultimi anni, il paziente con DM2 presenta ancora un eccesso di mortalità cardiovascolare
- ✓ I GLP-1 RA possiedono riconosciuti effetti cardioprotettivi e rappresentano una classe di farmaci di prima scelta nei pazienti diabetici con malattia CV accertata o con elevato rischio cardiovascolare
- ✓ Gli studi di outcome CV con gli agonisti del GLP-1 hanno dimostrato un effetto protettivo sull'endpoint primario (MACE), sulla morte cardiovascolare e sullo stroke
- ✓ Le analisi dei CVOTs e studi di real-world / coorte dimostrano un effetto protettivo dei GLP-1 RA anche sul MI (seppur più contenuto e in prevenzione secondaria)

Conclusioni (2)

- ✓ Pur in presenza di un adeguato razionale per l'utilizzo dei GLP-1 RA nella fase acuta ad oggi non sono disponibili dati solidi che ne giustifichino l'utilizzo in acuto
- ✓ La combinazione GLP-1 RA e SGLT2i rappresenta una scelta terapeutica con un forte razionale, con effetti favorevoli sul rischio cardiovascolare
- ✓ Sono necessari studi mirati per valutare l'efficacia dei GLP-1 RA in specifici setting di pazienti diabetici (ACS/PAD) ed in pazienti diabetici con gradi differenti di rischio cardiovascolare

