

CONGRESSO REGIONALE
SID-AMD MARCHE 2025



LA **CURA**
DELLA **PERSONA**
CON **DIABETE**
NELL' **ERA** DELL'
INTELLIGENZA
ARTIFICIALE

TRAGUARDI, SFIDE E NUOVI ORIZZONTI

RESPONSABILE SCIENTIFICO **Paola Canibus**

JESI (AN) | 11 ottobre 2025
Hotel Federico II



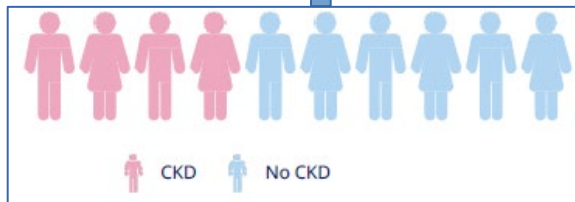
**CONTROLLO METABOLICO E CARDIO-NEFROPROTEZIONE
IN DIABETOLOGIA TRA NOTA 100 E LINEE GUIDA: L'EFFICACIA DEI GLP-1 RA**

Grazia Michetti
Diabetologia AST4-FM

DICHIARO DI NON AVER NESSUN CONFLITTO DI INTERESSI



Prevalenza di CVD 35%

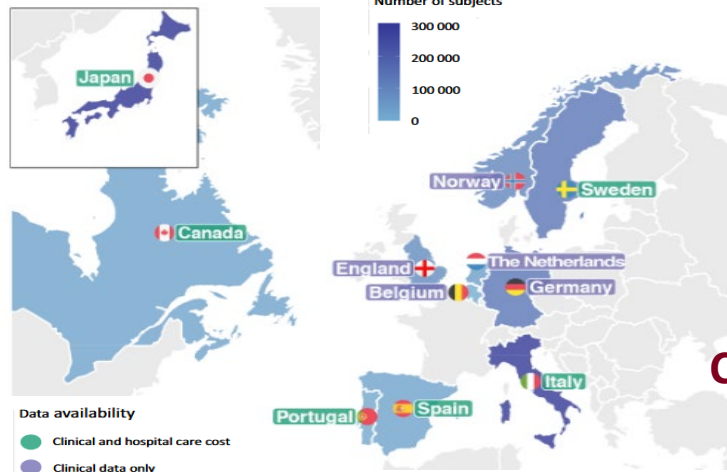


Prevalenza di CKD 40%



**LE COMPLICANZE
CARDIO-RENALI**
sono tra le
principali cause
di mortalità e
ospedalizzazione
nei pazienti
diabetici

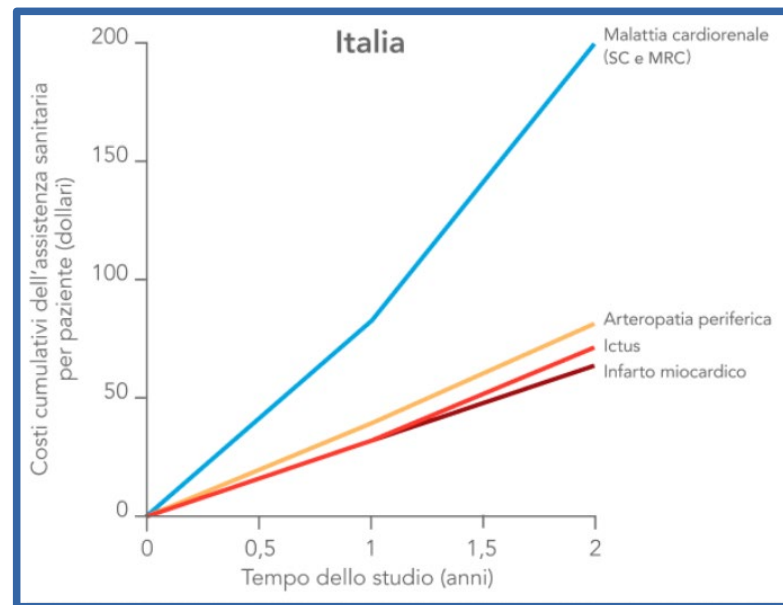
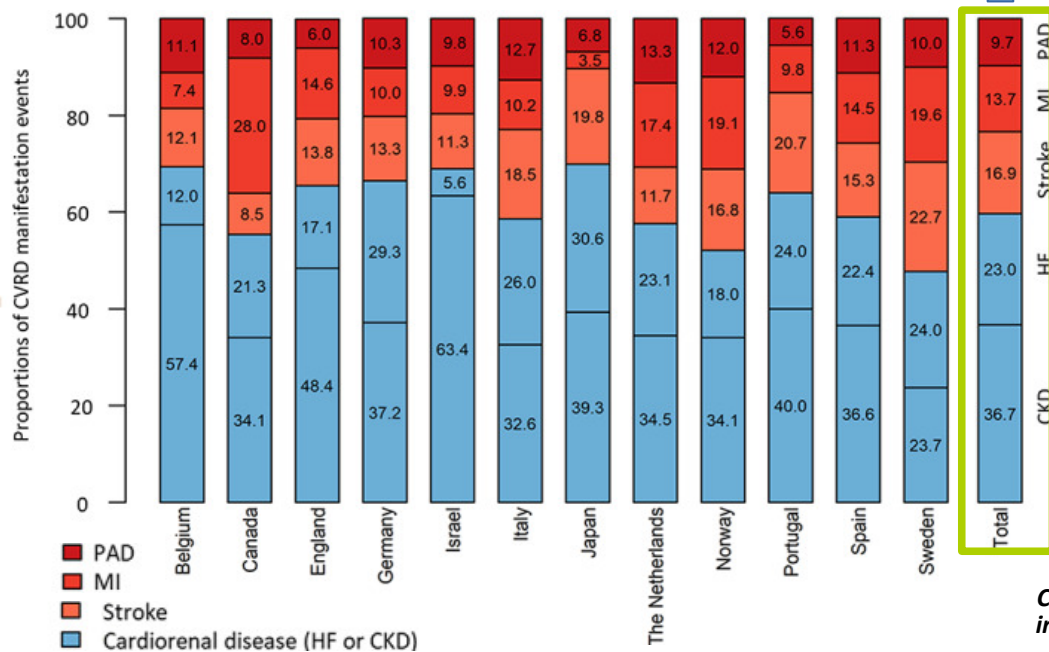
**SINDROME CARDIORENALE – interconnessione CUORE E RENE-
COESISTENZA DI ENTRAMBE LE CONDIZIONI PATOLOGICHE
SOSTENUTE DA FENOMENI FISIOPATOLOGICI COMUNI**



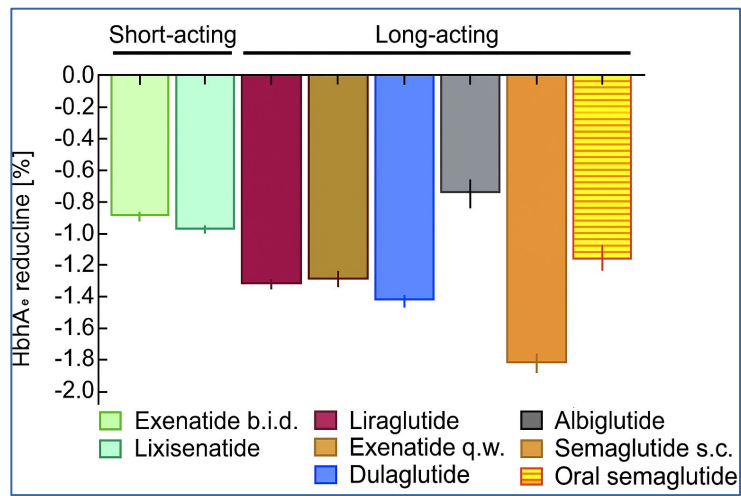
Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study

60%
CKD o HF

40% CVD BASE
ATEROSCLEROTICA
(Stroke, MI, PAD)

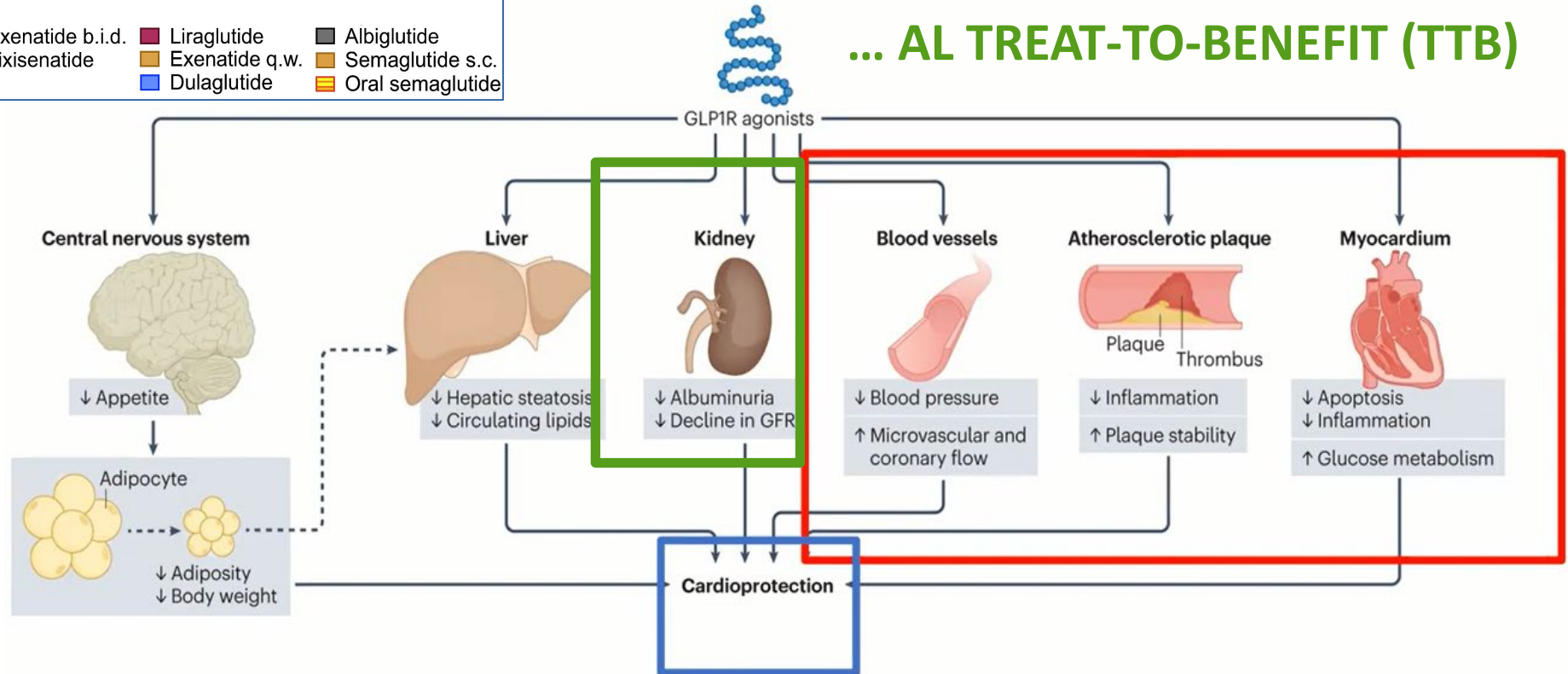


Cost of healthcare utilization associated with incident cardiovascular and renal disease in individuals with type 2 diabetes: A multinational, observational study across 12 countries

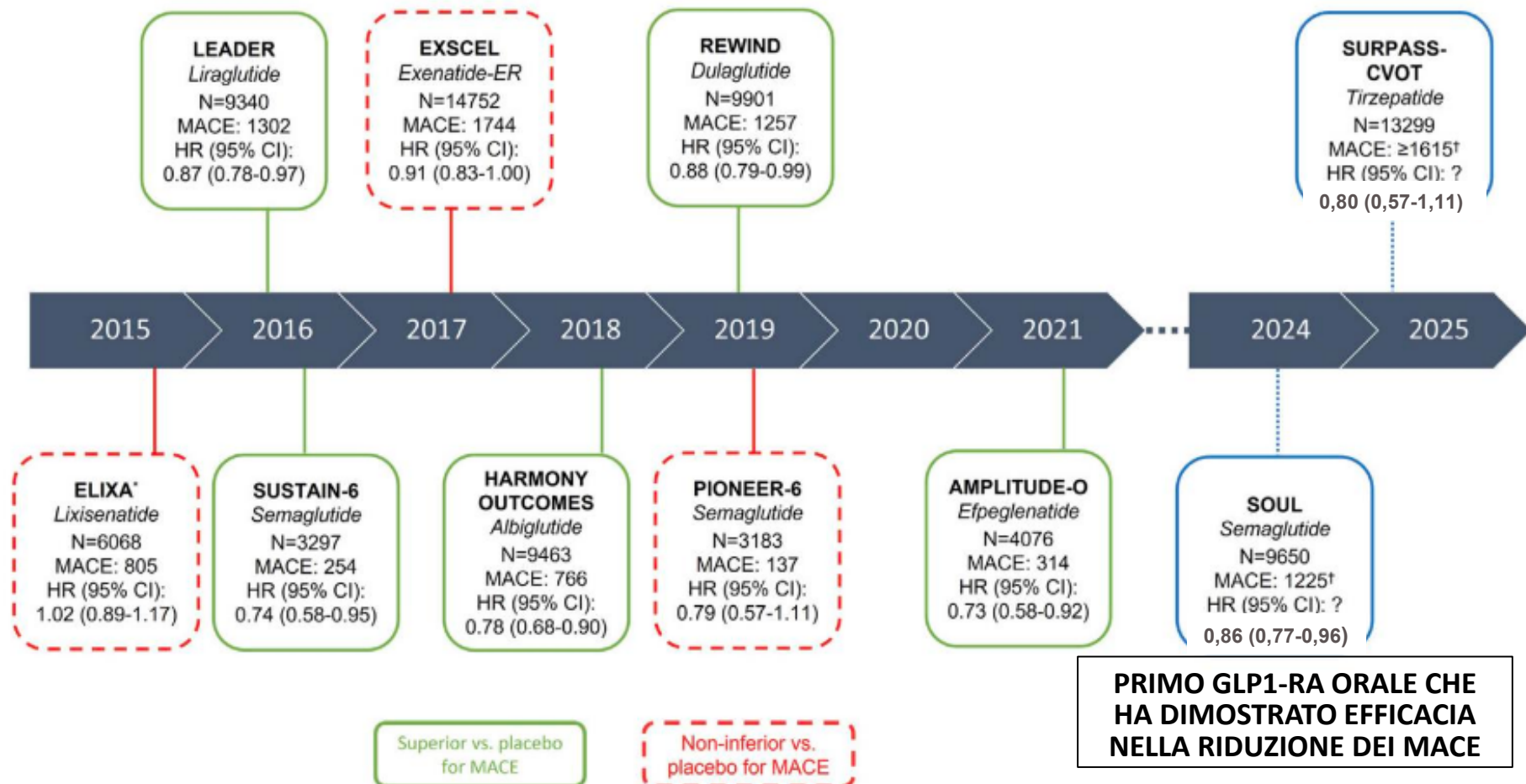


GLP1-RA: DAL TREAT-TO-TARGET (TTT)...

... AL TREAT-TO-BENEFIT (TTB)



GLP1-RA: i 10 STUDI DI OUTCOME-CV



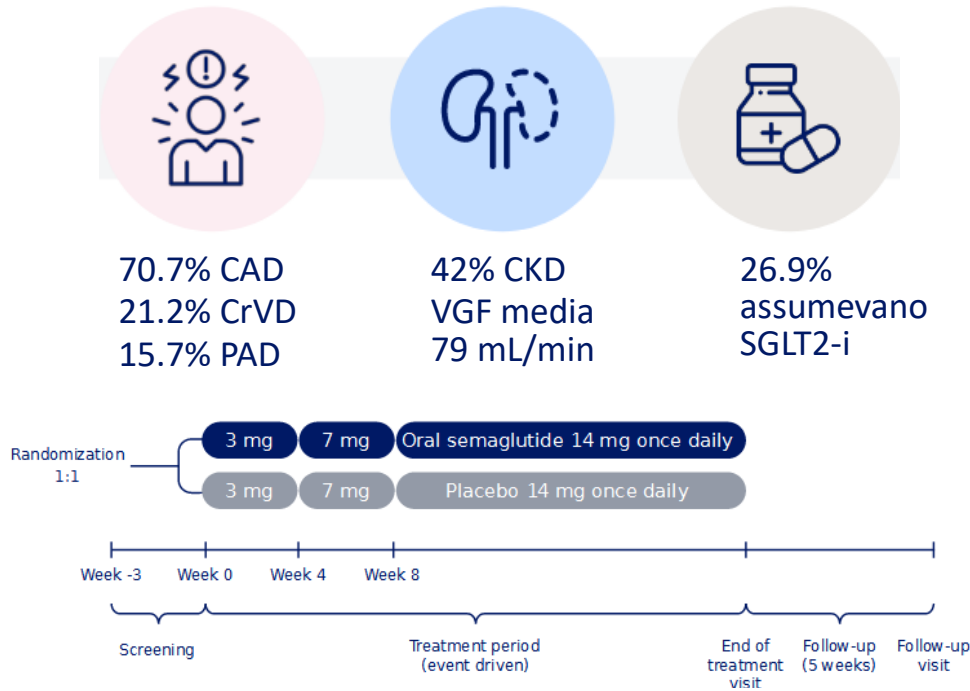
Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes

Authors: Darren K. McGuire, M.D., M.H.Sc., Nikolaus Marx, M.D., Sharon L. Mulvagh, M.D., John E. Deanfield, M.D., Silvio E. Inzucchi, M.D., Rodica Pop-Busui, M.D., Ph.D., Johannes F.E. Mann, M.D., , for the SOUL Study

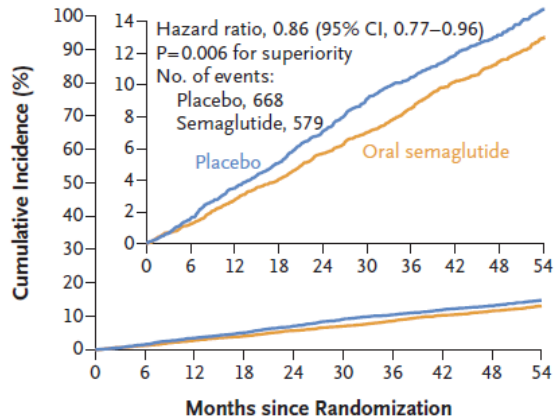
[Group*](#) [Author Info & Affiliations](#)

PAZIENTI: 9.650 Follow-Up 49 MESI
semaglutide orale fino a 14 mg/die vs placebo, in aggiunta alla terapia standard

END-POINT PRIMARIO	END-POINT SECONDARI
VALUTARE L' EFFICACIA DI SEMAGLUTIDE ORALE SULLA RIDUZIONE DEI MACE IN PAZIENTI CON DM CON MALATTIA ATROSCLEROTICA CARDIOVASCOLARE ACCERTATA E/O MALATTIA RENALE CRONICA	VALUTARE L' EFFICACIA DI SEMAGLUTIDE ORALE SU: • CKD • ARTERIOPATIA PERIFERICA • CONTROLLO GLICEMICO • PESO CORPOREO • SICUREZZA
	

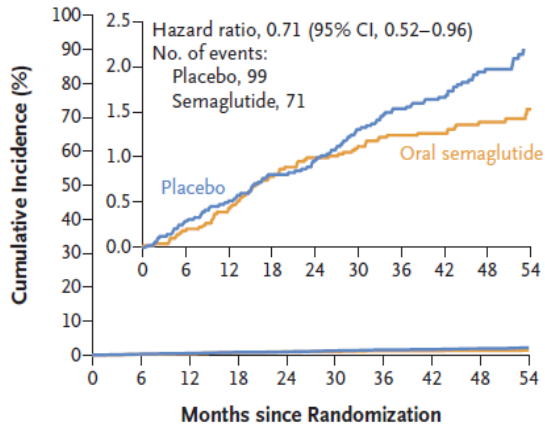


A Major Adverse Cardiovascular Events



No. at Risk											
Placebo	4825	4718	4583	4455	4322	4194	4101	3727	2517	1346	
Oral semaglutide	4825	4743	4635	4542	4438	4346	4239	3831	2555	1346	

F Major Adverse Limb Events



No. at Risk										
Placebo	4825	4746	4655	4459	4470	4376	4296	3940	2678	1436
Oral semaglutide	4825	4772	4691	4612	4540	4463	4388	3999	2696	1439

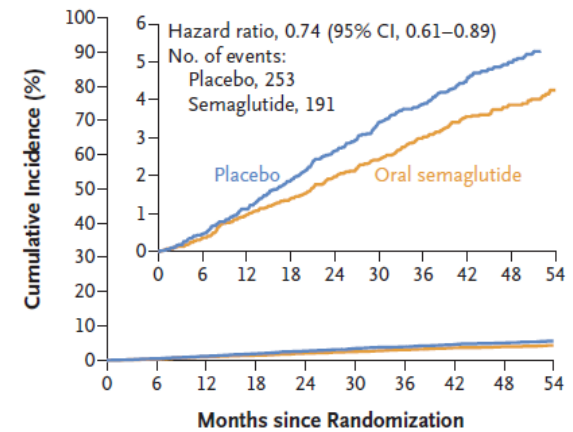
14%MACE

Il beneficio principale è stato osservato nella riduzione dell'IM non fatale, mentre per la mortalità CV e ictus non fatale non hanno mostrato differenze statisticamente significative

29% MALE

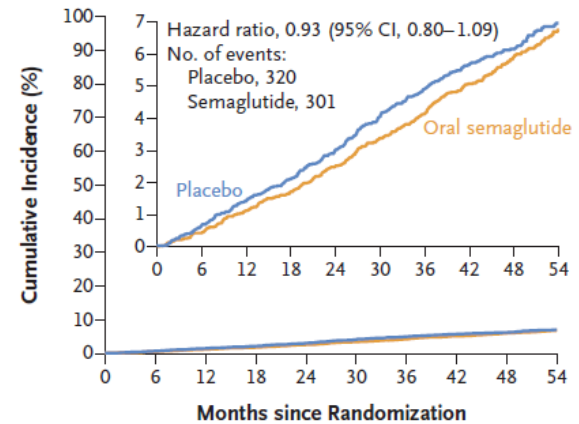
Ospedalizzazione per ischemia acuta o cronica dell'arto inferiore

C Nonfatal Myocardial Infarction



No. at Risk										
Placebo	4825	4739	4631	4511	4395	4284	4197	3821	2595	1390
Oral semaglutide	4825	4766	4672	4593	4505	4416	4322	3922	2638	1394

B Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk										
Placebo	4825	4760	4680	4594	4511	4427	4355	3991	2721	1460
Oral semaglutide	4825	4781	4712	4648	4583	4509	4436	4040	2727	1460

	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	EXSCEL	HARMONY	REWIND	PIONEER 6	SOUL
Diabetes duration (years)	9,3	12,8	13,9	12	14	10	14	15
Baseline HbA1c (%)	7,6	8,7	8,7	8,0	8,7	7,3	8,2	8,3
Baseline BMI (kg/m ²)	30	32	32,5	31	32,5	32	32	31,5
History of CVD (%)	100	81	83	73	100	31	84	65
Hypertension (%)	76	90	92	90	86	93	95	75
eGFR <60 (%)	23	21	28	21	22	22	27	35
MACE HR	1,02	0,87	0,74	0,91	0,78	0,88	0,79	0,8

LIRAGLUTIDE
SEMAGLUTIDE S.C.
SEMAGLUTIDE ORALE
DULAGLUTIDE



PAZIENTI CON DM2
E EVENTO CV
ACCERTATO

DULAGLUTIDE



MULTIPLI FATTORI
DI RISCHIO
CARDIOVASCOLARE

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



Established cardiovascular disease				
Yes	2608/23673 (11%)	2877/22432 (13%)		0.85 (0.78, 0.92)
No	492/6725 (7%)	521/6684 (8%)		0.94 (0.83, 1.06)
Subtotal (I-squared = 44.1%, p = 0.181)				0.88 (0.80, 0.97)
Baseline HbA1c†				
High	1777/16361 (11%)	1955/15237 (13%)		0.83 (0.77, 0.90)
Low	1357/14270 (10%)	1477/14081 (10%)		0.90 (0.84, 0.97)
Subtotal (I-squared = 55.3%, p = 0.135)				0.87 (0.80, 0.94)

➡ L'efficacia sulla riduzione dei MACE è **indipendente dal valore al basale dell'HbA1c**

➡ Non è stata rilevata eterogeneità statistica tra l'effetto dei GLP-1ra nei pazienti in prevenzione primaria considerati a rischio (**senza CVD** accertata) e quelli **con CVD** al basale

➡ Nel complesso, questi risultati rafforzano l'uso di agonisti del recettore **GLP-1** **INDIPENDENTEMENTE DAL COMPENSO GLICEMICO DI PARTENZA E SIA NEI PAZIENTI AD ALTO RISCHIO CHE IN QUELLI CON ACCERTATA PATOLOGIA CV**

Goal: Cardiovascular and Kidney Risk Reduction in High-Risk Individuals with Type 2 Diabetes*

+ASCVD†

+Indicators of high CVD risk

+HF

Current or prior symptoms of HF with documented HFrEF or HFpEF

+CKD

eGFR <60 mL/min/1.73 m² OR albuminuria (ACR ≥3.0 mg/mmol [30 mg/g]). Repeat measurement is required to confirm CKD

+ASCVD/indicators of high CVD risk*

GLP-1 RA* with proven CVD benefit

OR

SGLT2i† with proven CVD benefit

If A1C is above goal

- For individuals on a GLP-1 RA, consider adding SGLT2i with proven CVD benefit or vice versa
- Pioglitazone*

SGLT2i†

with proven HF benefit in this population

+CKD (on maximally tolerated dose of ACEi or ARB)

SGLT2i with primary evidence of reducing CKD progression

- SGLT2i can be started with eGFR ≥20 mL/min/1.73 m²
- Continue until initiation of dialysis or transplantation
- Glucose-lowering efficacy is reduced with eGFR <45 mL/min/1.73 m²

OR

GLP-1 RA* with proven CKD benefit

If A1C is above goal, for individuals on SGLT2i, consider incorporating a GLP-1 RA or vice versa

If additional cardiovascular and kidney risk reduction, management of other metabolic comorbidities, and/or glycemic lowering is needed

+Mitigating risk of MASLD or MASH

Agents with potential benefit in MASLD or MASH

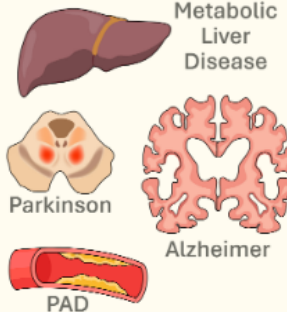
GLP-1 RA, dual GIP and GLP-1 RA, pioglitazone, or combination of GLP-1 RA with pioglitazone

Use insulin in the setting of decompensated cirrhosis

ADA Standards of Care 2025

GLP-1 medicines

Investigational



Evidence-based medicine

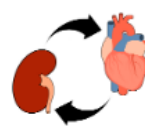
Type 2 Diabetes

↓HbA_{1c}



Cardiorenal disorders

↓MACE
↓HFpEF
↓DKD
↓CV death

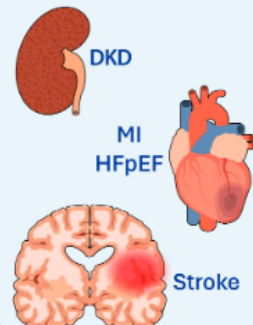


Obesity

Weight loss

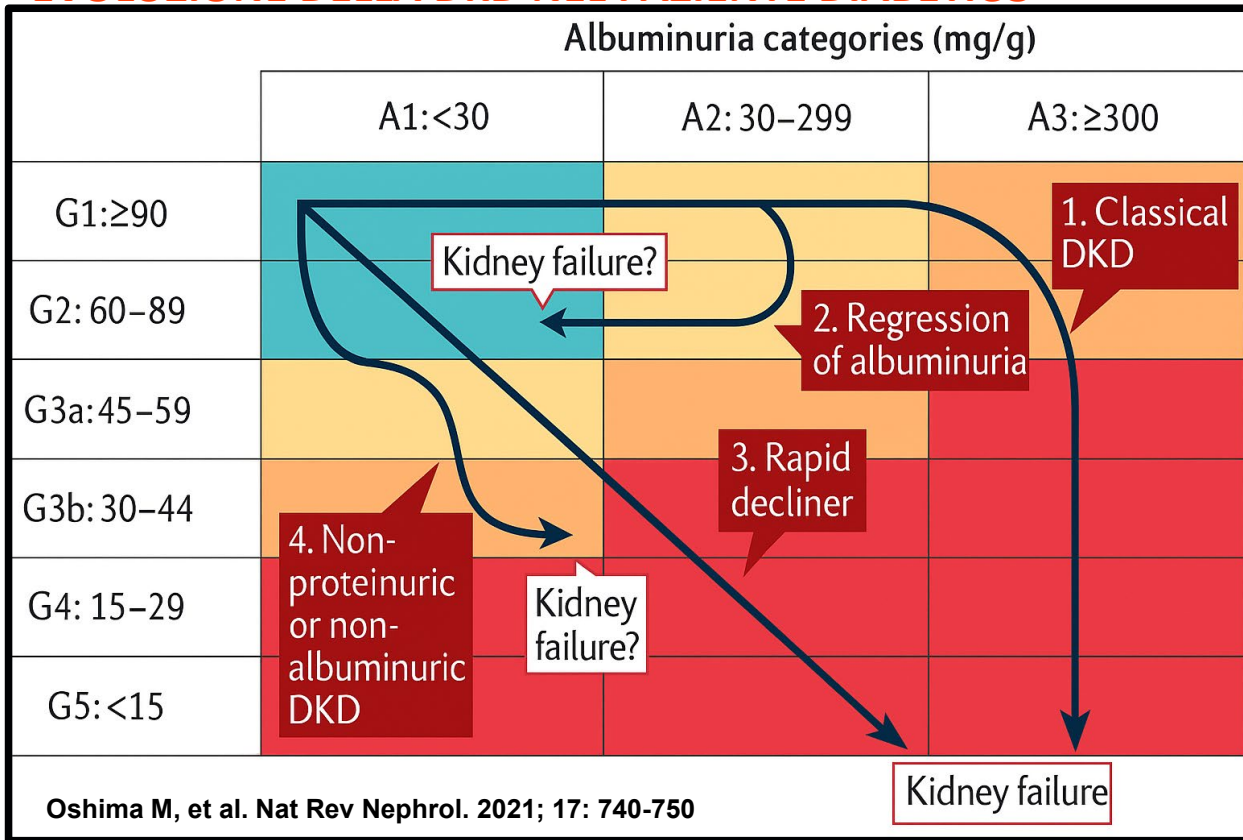


Established benefit

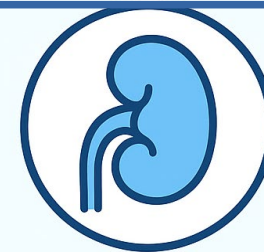


GLP1-RA E CKD

EVOLUZIONE DELLA DKD NEL PAZIENTE DIABETICO



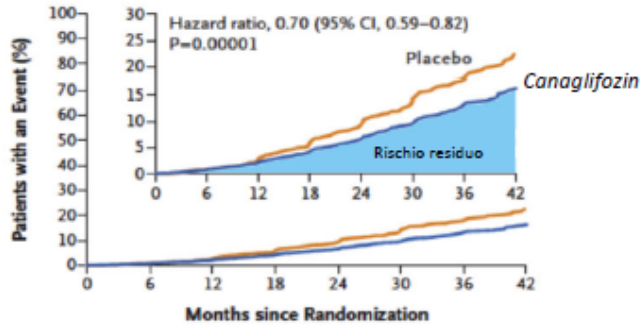
SGLT2 INIBITORI



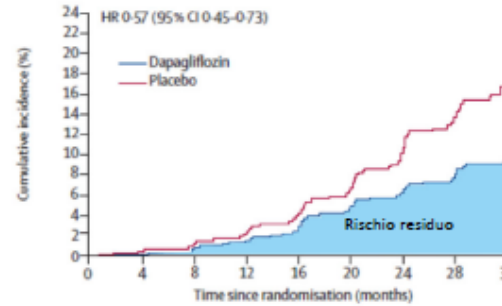
- Rallentamento del declino dell'eGFR **-44%**
- Riduzione del rischio di un ESRD **-33%**
- Riduzione dell'albuminuria **-30%**
- Riduzione del rischio composito **-28%**

Gli SGLT2-inibitori hanno dimostrato di rallentare la progressione della nefropatia, ridurre la proteinuria e preservare la funzione renale, indipendentemente dal controllo glicemico

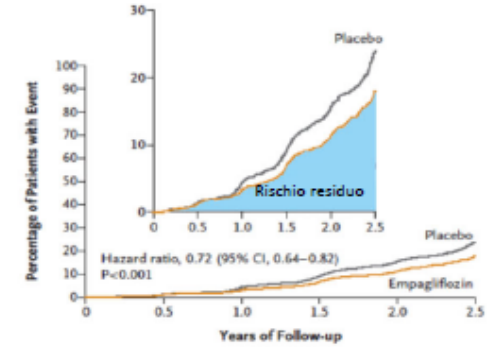
CREEDENCE: Canagliflozin (+RASi)
vs placebo ²



DAPA-CKD: Dapagliflozin (+RASi)
vs placebo (T2D) subgrupp ^{3,4}



EMPA KIDNEY: Empagliflozin (+RASi)
vs placebo ⁵



RISCHIO RESIDUO

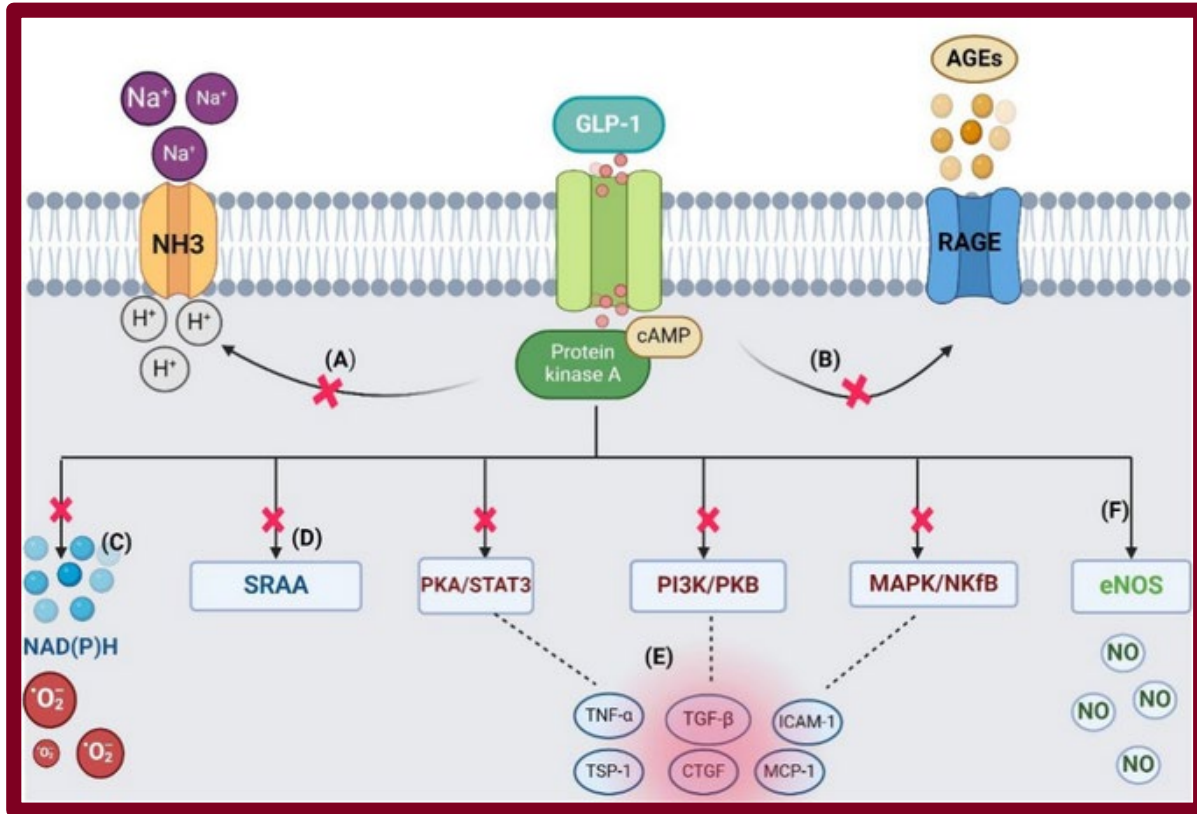
Gli SGLT2-inibitori agiscono su alcuni dei meccanismi di danno renale ma non contrastano fenomeni come la:

STRATEGIE DI TRATTAMENTO COMBinate

- ✗ Fibrosi interstiziale e infiammazione cronica
- ✗ Stress ossidativo avanzato
- ✗ Ipossia tubulare cronica
- ✗ Danno vascolare o microangiopatia legata all'età o al diabete di lunga durata

GLP1-RA:EFFETTI DIRETTI A LIVELLO RENALE

Effetti nefroprotettivi diretti renali dei GLP1-RA: l'effetto natriuretico, quello antiossidante e quello antiinfiammatorio



1. EFFETTO NATRIURETICO: Inibizione dello scambiatore sodio/idrogeno NH_3 , localizzato a livello dell'orletto a spazzola del tubulo contorto prossimale, favorisce un minor riassorbimento di sodio in questo segmento del nefrone

2. AZIONI ANTIOSSIDANTI: Inibizione della NAD(P)H ossidasi, una delle principali fonti di anione superossido, da parte della via cAMP-PKA.

Un altro importante effetto è quello della riduzione di NO a livello glomerulare, l'aumento dei livelli di eNOS glomerulare, con miglioramento dell'emodinamica glomerulare e la riduzione netta dello stress ossidativo

3. EFFETTO ANTI-INFIAMMATORIO: Attraverso una downregulation di diversi pathways pro-infiammatori che hanno azione di inibizione dell'espressione di $\text{TNF-}\alpha$ a livello podocitario

Trials with human GLP-1-based agents

Trials with exendin-4 based agents

LEADER¹³
(liraglutide
vs. placebo)

REWIND⁶
(dulaglutide
vs. placebo)

SUSTAIN 6⁹
(OW semaglutide
vs. placebo)

EXSCEL¹²
(exenatide ER
vs. placebo)

ELIXA³⁷
(lixisenatide
vs. placebo)

AMPLITUDE-O^{7,12}
(efpeglenatide
vs. placebo)

Exploratory renal
composite endpoint



Macroalbuminuria



Worsening eGFR[†]



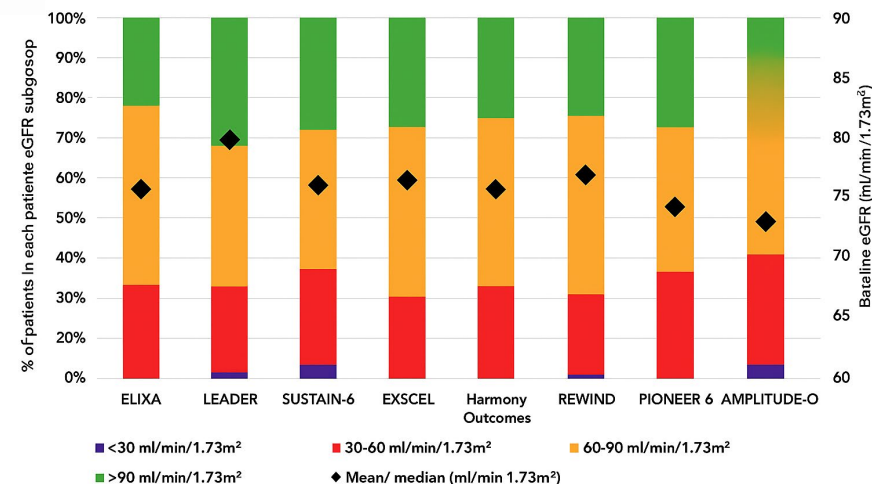
Renal replacement
therapy



**END POINT SECONDARIO COMPOSITO
RENALE A FAVORE DEI GLP1-RA**

↓ 21% END-POINT COMPOSITO RENALE
Risultato trainato principalmente dalla
riduzione della macroalbuminuria

Baseline eGFR in GLP-1 RA CVOTs



STUDIO FLOW: GLP1-RA E OUTCOME RENALE

 **3,533**
participants

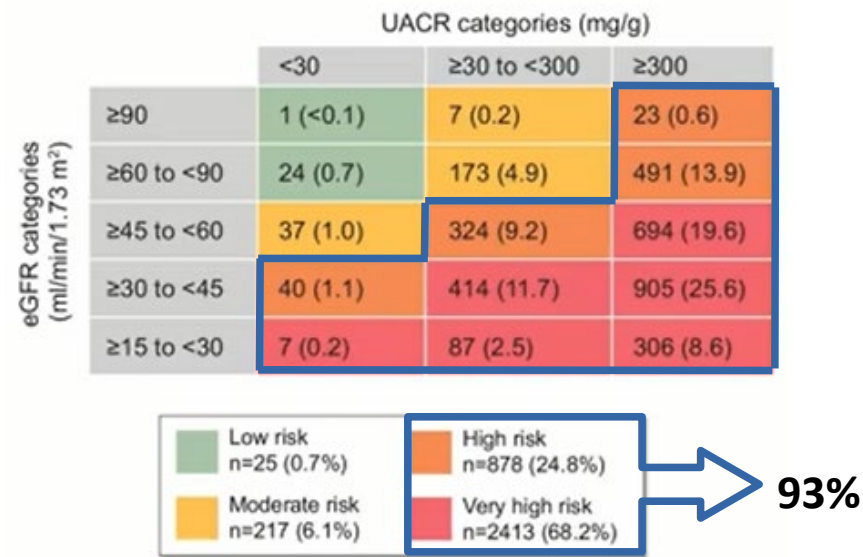
 **4 years and 6 months**
trial duration

28 countries
and areas

Baseline characteristics

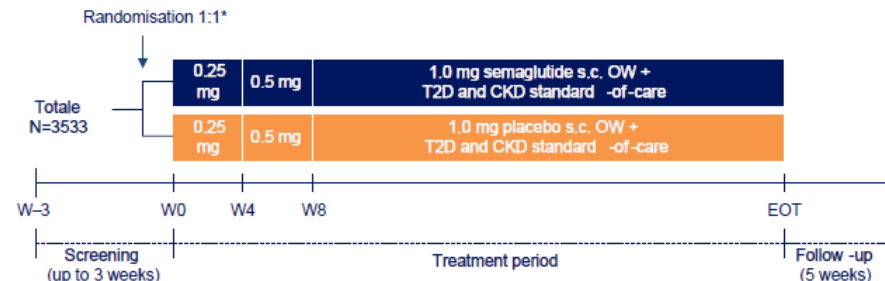
- Mean (SD) age was **66.6** (9.0) years
- **69.7%** were male
- **65.7%** were white
- **68.6%** of participants had $HbA_{1c} > 7\%$
- **52%** had a medical history of CVD
- **19.1%** had previous HF

Baseline value	Mean (SD)
HbA_{1c}	7.8 (1.3) % or 61.5 (14.1) mmol/mol
Diabetes duration	17.4 (9.3) years
BMI	32.0 (6.3) kg/m ²
eGFR	47.0 (15.2) mL/min/1.73 m ² 79.6% - eGFR <60 mL/min/1.73 m ²
UACR	568 (range: 2–11,852) mg/g 68.5% - macroalbuminuria (UACR ≥300 mg/g)



Semaglutide :
(N = 1767)

Placebo:
(N = 1766)



INTERROTTO PRECOCEMENTE PER ECCESSO DI BENEFICIO

Nei pazienti che assumevano semaglutide, il declino del filtrato è risultato nettamente più lento, indicando una stabilizzazione della funzione renale nel lungo periodo

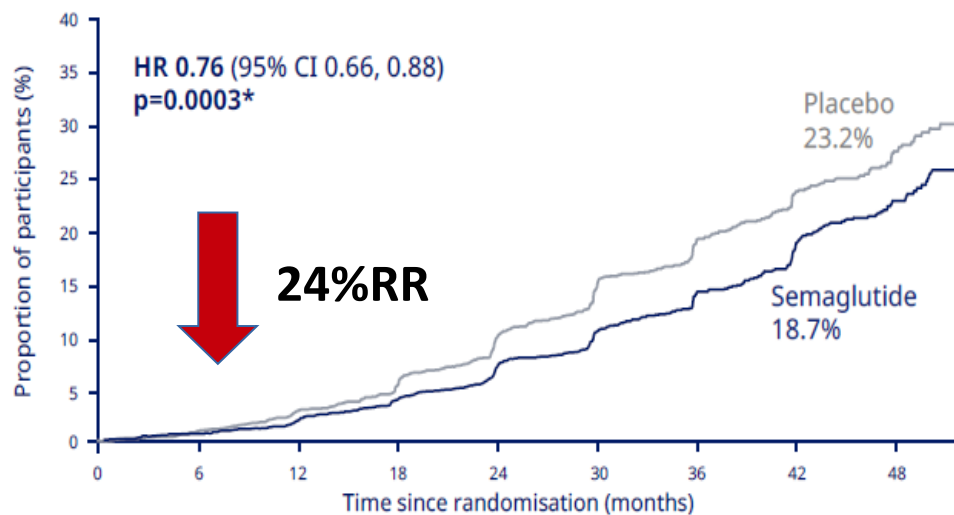


Endpoint PRIMARIO: riduzione eventi renali maggiori

Endpoint composito:

- Riduzione di eGFR basale $\geq 50\%$ (CKD-EPI) per ≥ 28 giorni
- Insorgenza di insufficienza renale terminale (inizio di terapia dialitica o trapianto renale) o riduzione eGFR < 15 mL/min/1.73 m² per ≥ 28 giorni
- Morte correlate a cause renali
- Morte CV

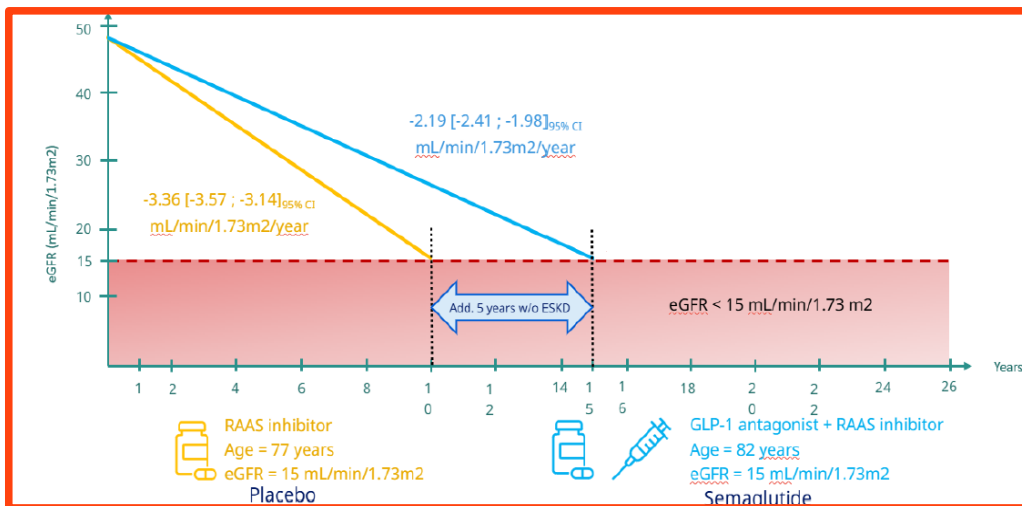
First composite kidney event: Primary outcome



Semaglutide	1,767	1,738	1,693	1,640	1,572	1,489	1,131	742	392
Placebo	1,766	1,736	1,682	1,605	1,516	1,408	1,048	660	354

End point SECONDARI (confirmatory secondary outcomes)

- Tasso di variazione annuale eGFR (CKD-EPI) (Total eGFR slope)
- Tempo di incidenza di MACE (Infarto del miocardio acuto non fatale, ictus non fatale e morte per cause CV)
- Morte per qualunque causa



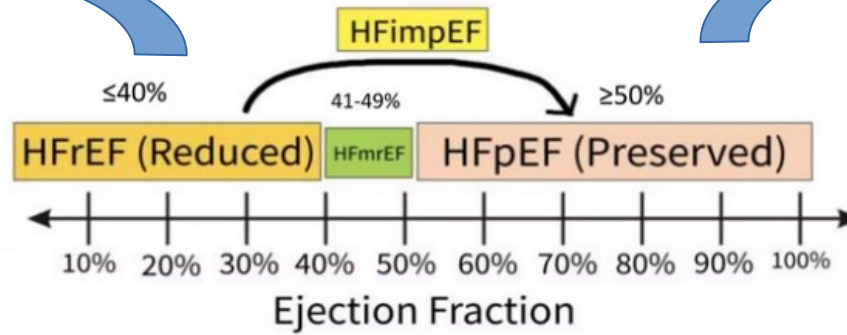
Effects of Semaglutide on Heart Failure Outcomes in Diabetes and Chronic Kidney Disease in the FLOW Trial

ANALISI PRESPECIFICATA: outcome di scompenso cardiaco nello studio FLOW

Study Outcome	FLOW Trial Population						
	All		No HF		HF		
	Semaglutide	Placebo	Semaglutide	Placebo	Semaglutide	Placebo	
	(n = 1,767)	(n = 1,766)	(n = 1,424)	(n = 1,430)	(n = 342)	(n = 336)	
Composite of CV death or HF events	3.8	5.1	3.0	4.1	8.0	10.9	↓27% STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVO
	0.73 (0.62-0.87)		0.72 (0.58-0.89)		0.73 (0.54-0.98)		
CV death	2.1	2.9	1.7	2.5	3.7	5.1	
	0.71 (0.56-0.89)		0.71 (0.53-0.93)		0.70 (0.46-1.05)		
HF events	2.3	3.0	1.6	2.3	5.8	7.5	↓23% STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVO
	0.73 (0.58-0.92)		0.68 (0.50-0.91)		0.78 (0.55-1.10)		
HF hospitalization or urgent visit requiring either IV diuretic or vasoactive therapy	2.0	2.6	1.3	1.9	5.2	6.8	
	0.74 (0.58-0.94)		0.70 (0.50-0.96)		0.77 (0.53-1.10)		
HF hospitalization or urgent visit requiring IV diuretic therapy only	2.0	2.6					
	0.76 (0.59-0.97)						

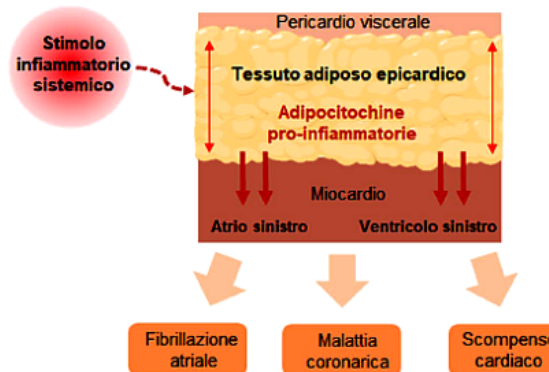
Nella **popolazione diabetica ad alto rischio** (T2D + CKD) la **semaglutide ha ridotto** in modo consistente sia il rischio di **eventi di scompenso cardiaco** che la **mortalità cardiovascolare** (↓RR 27%)

CLASSIFICAZIONI DELLO SCOMPENSO CARDIACO



Tessuto adiposo epicardico (EAT)

fattore di rischio cardiovascolare



Alterazioni sulla funzione contrattile del cuore legato alla presenza di una risposta infiammatoria, di disfunzione mitocondriale, le quali portano ad una **aumentata stiffness** e anche ad **ipertrofia concentrica**

DIABETE MELLITO E SINDROME METABOLICA

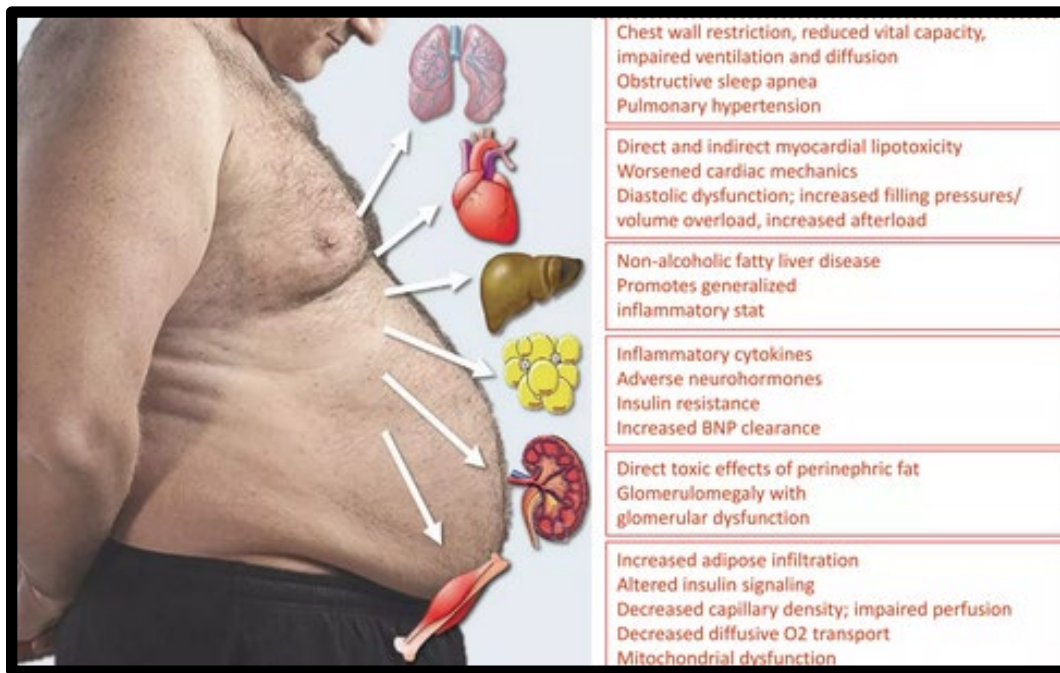
Maggior tasso di sopravvivenza dopo IM

Invecchiamento della popolazione

Aumento di fattori di rischio metabolici

Diagnostica avanzata

SCOMPENSO CARDIACO A FRAZIONE DI EIEZIONE PRESERVATA: IL FENOTIPO OBESO



→ 45% DEI PAZIENTI CON HFpEF SONO DIABETICI

→ >80% DEI PAZIENTI CON HFpEF SONO OBESI

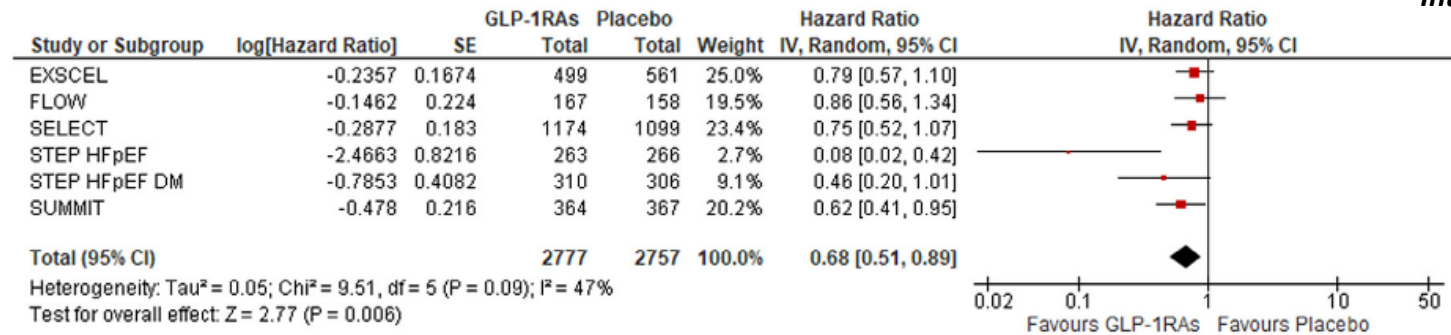
Al momento solamente gli SGLT2-inibitori hanno dimostrato di poter modificare la storia clinica di questi pazienti tanto che il loro uso trova indicazione e rimborsabilità indipendentemente dalla FE

La gestione richiede un approccio multimodale: controllo del peso, trattamento delle comorbidità metaboliche e ottimizzazione dello stato emodinamico

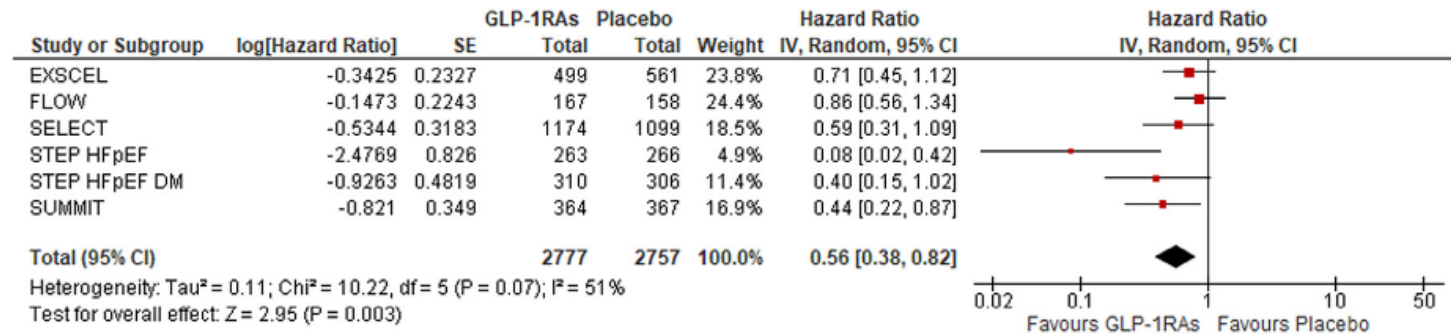
GLP-1RA versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: An updated meta-analysis of randomized controlled trials

A) Composite of CV Death or Worsening HF event

International Journal of Cardiology 438 (2025)



B) Worsening HF event



I **GLP-1RA**, rispetto al placebo, **riducono** in modo significativo il **rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco** nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata o lievemente ridotta e obesità

CONCLUSIONI



Il trattamento farmacologico del diabete di tipo 2 ha subito drastici cambiamenti negli ultimi anni. Si è passati infatti da un approccio esclusivamente glucocentrico ad una terapia volta principalmente alla **protezione cardio-nefrovascolare**



Oltre agli indiscussi benefici cardiovascolari la semaglutide si è dimostrata efficace nel **ridurre il declino della funzionalità renale e rallentarne la progressione** nei pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia, confermandosi una strategia terapeutica integrata per proteggere contemporaneamente cuore e rene



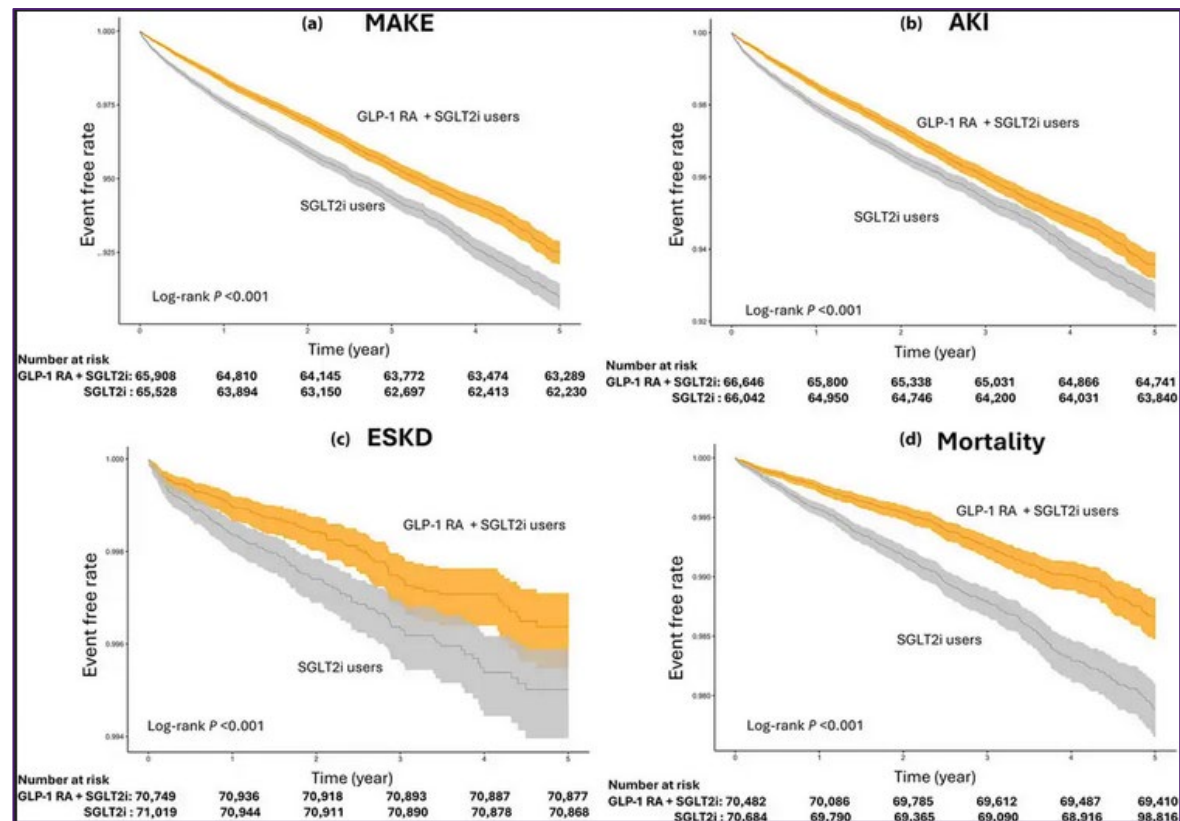
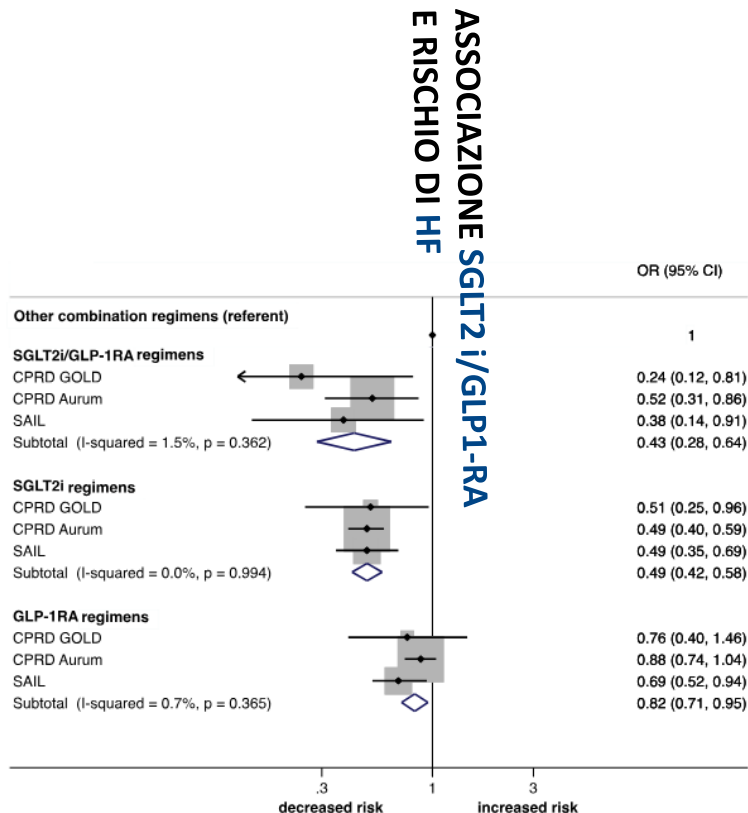
Seppure ad oggi non ci sono ancora indicazioni specifiche, i GLP1-RA rappresentano un'opzione promettente per migliorare i sintomi nel **paziente con HF a frazione di eiezione preservata** dando spazio a questa categoria farmacologica, in associazione a SGLT2 inibitori, in particolare nel fenotipo obeso

...Grazie dell'attenzione !

Farmaco	Indicazione principale	Estensioni CV	Obesità / Sovrappeso	Rimborsabilità SSN
Liraglutide (Victoza®)	DM2; monoterapia o combinazione	✓ Riduzione MACE in T2D con CV accertata (LEADER)	✗ Non per obesità (in altri paesi Saxenda®)	✓ Nota 100
Semaglutide (Ozempic®)	DM2 non controllato ± metformina	✓ Riduzione MACE in T2D con CV accertata (SUSTAIN-6) ✓ APPROVATO FDA PER DM2 E CKD (FLOW)	✗ Non rimborsato in Italia per obesità	✓ Nota 100
Semaglutide (Wegovy®)	Obesità (BMI ≥30) o sovrappeso (≥27) + comorbidità	✓ CV in obesità/sovrappeso con CV accertata (SELECT)	✓ Approvato AIFA	✗ Non rimborsato SSN
Semaglutide orale (Rybelsus®)	DM2 non controllato da dieta/esercizio ± metformina	✓ Approvato EMA, valutazione AIFA per riduzione MACE in T2D con CVD (SOUL)	✗ Non per obesità	✓ Nota 100
Dulaglutide (Trulicity®)	DM2; mono o combinazione	✓ Riduzione MACE in T2D con CV o multipli fattori rischio (REWIND)	✗ Non per obesità	✓ Nota 100
Exenatide (Bydureon®)	DM2 in combinazione	✗ Nessuna indicazione CV	✗ Non per obesità	✓ Nota 100
Lixisenatide (Lyxumia®)	DM2 in combinazione	✗ Nessuna indicazione CV	✗ Non per obesità	✓ Nota 100

L'UNIONE FA LA FORZA

Enhanced renoprotective effects of combined glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus



Clinical Outcomes

	GLP-1 RA and SGLT2i user (n = 71,186)	SGLT2i user (n = 71,186)	GLP-1 RA and SGLT2i user vs SGLT2i user	
	Events/number at risk (%)		HR (95%CI)	P
Major adverse kidney events [†]	2,619/65,908 (4.0)		0.73 (0.69–0.77)	<0.001
Acute kidney injury	1,905/66,604 (2.9)		0.82 (0.77–0.87)	<0.001
End-stage kidney disease	95/70,974 (0.1)		0.61 (0.47–0.78)	<0.001
Mortality	1,081/70,482 (1.5)		0.54 (0.50–0.58)	<0.001

[†]Major adverse kidney events include acute kidney injury, end-stage kidney disease, and mortality.

Farmaco
Indicazione principale

Estensioni CV

Obesità / Sovrappeso

Rimborsabilità SSN

Liraglutide (Victoza®)

DM2; monoterapia o combinazione

✓ Riduzione MACE in T2D con CV accertata (LEADER)

✗ Non per obesità (in altri paesi Saxenda®)

✓ Nota 100

Semaglutide (Ozempic®)

DM2 non controllato ± metformina

✓ Riduzione MACE in T2D con CV accertata (SUSTAIN-6)

✗ **APPROVATO FDA PER DM2 E CKD (FLOW)**

✗ Non rimborsato in Italia per obesità

✓ Nota 100

Semaglutide (Wegovy®)

Obesità (BMI ≥30) o sovrappeso (≥27) + comorbidità

✓ CV in obesità/sovrappeso con CV accertata (SELECT)

✓ Approvato AIFA

✗ Non rimborsato SSN

Semaglutide orale (Rybelsus®)

DM2 non controllato da dieta/esercizio ± metformina

✗ Non per obesità

✓ Nota 100

Dulaglutide (Trulicity®)

DM2; mono o combinazione

✓ Riduzione MACE in T2D con CV o **multipli fattori rischio (REWIND)**

✗ Non per obesità

✓ Nota 100

Exenatide (Bydureon®)

DM2 in combinazione

✗ Nessuna indicazione CV

✗ Non per obesità

✓ Nota 100

Lixisenatide (Lyxumia®)

DM2 in combinazione

✗ Nessuna indicazione CV

✗ Non per obesità

✓ Nota 100

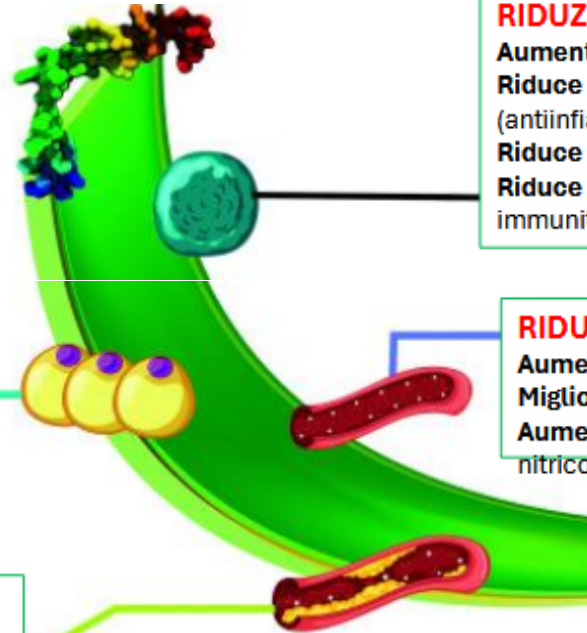
✓ **Approvato EMA,
valutazione AIFA per
riduzione MACE in T2D
con CVD (SOUL)**



1/10/2025

Il Senato ha approvato in via definitiva la legge che riconosce l'obesità come malattia cronica e istituisce un programma nazionale per la prevenzione, la cura e l'inclusione sociale dei pazienti

GLP1-RA



RIDUZIONE DEL PESO CORPOREO

Riduce appetito/introito calorico

ATTENUAZIONE DELL'ATEROSCLEROSI

Riduce i lipidi circolanti

Riduce la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari (VSMC)

RIDUZIONE DELL'INFIAMMAZIONE

Aumenta i livelli circolanti di chemochine

Riduce la differenziazione dei monociti nel fenotipo dei macrofagi M2 (antiinfiammatoria)

Riduce l'espressione vascolare dei mediatori proinfiammatori

Riduce l'infiltrazione vascolare da parte delle cellule del sistema immunitario

RIDUZIONE DELLA PA

Aumenta il rilascio del ANP

Migliora la funzione endoteliale

Aumenta la produzione di ossido nitrico

Effetti emodinamici ($\downarrow$ PA) e miglioramento profilo lipidico.

Potenziamento della riparazione vascolare tramite cellule progenitrici endoteliali

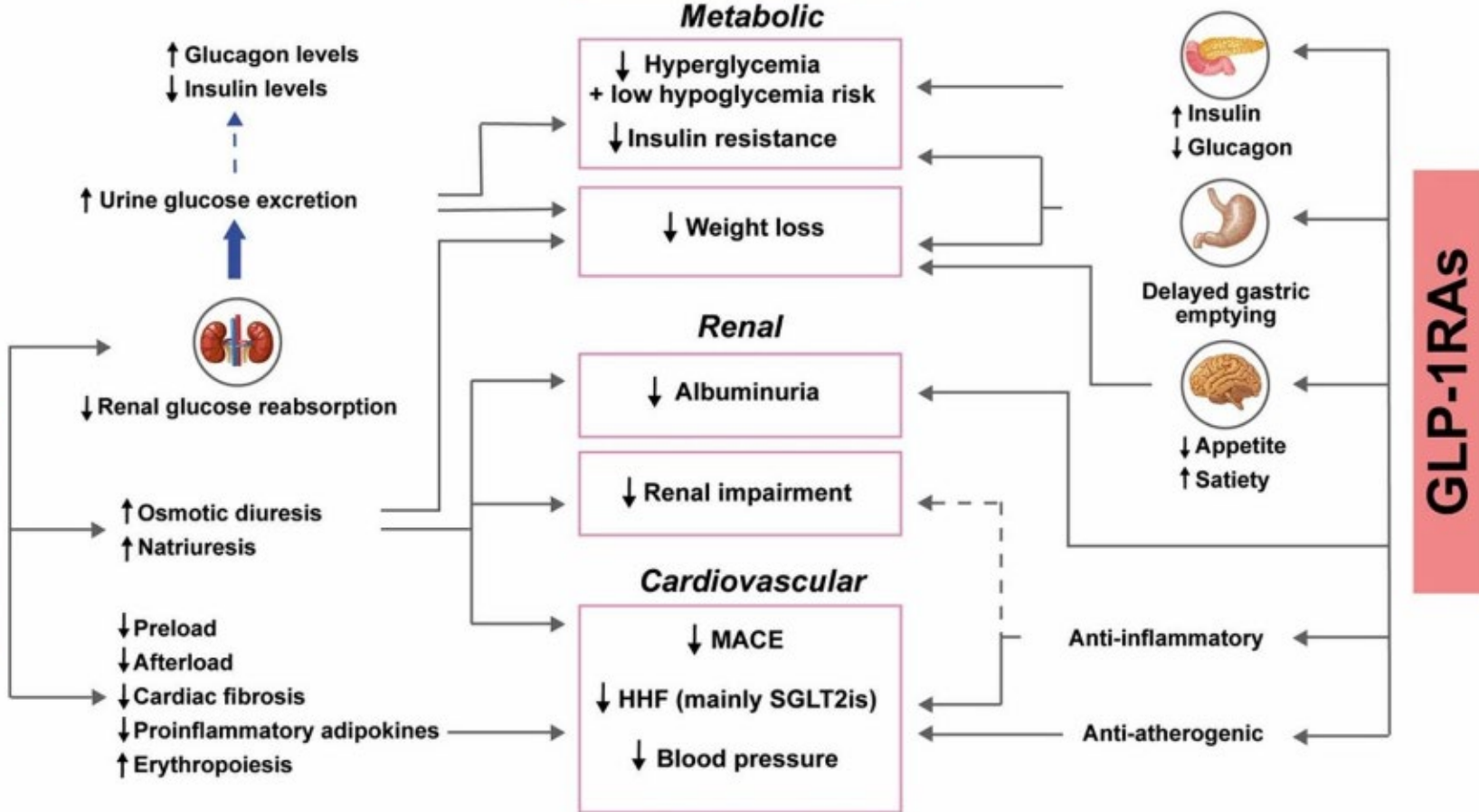
Azione endotelio-protettiva ($\uparrow$ NO, $\downarrow$ stress ossidativo)

Effetto anti-infiammatorio ($\downarrow$ IL-6, TNF- α , CRP)

Stabilizzazione placche aterosclerotiche

Common Effects

SGLT2is



esclusione.

L'ARTERIOPATIA OBLITERANTE ARTI INFERIORI (PAD)

Partecipanti dovevano avere un indice caviglia-braccio $\leq 0,90$ o indice dito-braccio $\leq 0,70$. La prevalenza della PAD su essa sintomatica nella popolazione generale è del 12% circa ed è destinata ad aumentare con il progressivo invecchiamento della popolazione.

Randomizzazione 1:1 per ricevere semaglutide o placebo.

Monitoraggio della sicurezza e degli eventi avversi da parte di un comitato indipendente.

- Oltre a presentare un alto rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), la PAD determina una riduzione della capacità funzionale motoria, spesso sottovalutata nelle fasi iniziali, che causa una disabilità in costante aumento.

Risultati e Conclusioni

Il semaglutide ha migliorato significativamente la capacità di camminare e la qualità della vita nei pazienti con malattia arteriosa periferica e diabete di tipo 2.

STUDIO SOUL: Tra gli esiti secondari, si segnala la riduzione dell'ischemia critica agli arti inferiori (HR 0,71; IC 95% 0,32-0,98).

Benefit of Semaglutide in Symptomatic Peripheral Artery Disease by Baseline Type 2 Diabetes Characteristics: Insights from STRIDE, a Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Trial

 **Background:** People living with type 2 diabetes commonly develop peripheral artery disease (PAD), which causes functional impairment, reduced quality of life, and increased morbidity and mortality. The STRIDE trial demonstrated that once-weekly semaglutide 1.0 mg significantly improved functional outcomes, symptoms, and quality of life in people with symptomatic PAD and type 2 diabetes. In the present study, we investigated whether the benefit of semaglutide on functional outcomes in this population was consistent when considering clinically important type 2 diabetes-related characteristics.

Caratteristiche di Base dei Partecipanti

Lo studio ha coinvolto un campione di pazienti con malattia arteriosa periferica e diabete di tipo 2.

792 partecipanti, di cui 597 (75%) maschi e 538 (68%) bianchi.

Età mediana di 68 anni (IQR 61-73).

61% dei partecipanti aveva una durata del diabete di 10 anni o più.

50% aveva un BMI inferiore a 30 kg/m² (BMI mediano 28,7 kg/m²).

Aumento della prevalenza dovuto all'invecchiamento e al diabete di tipo 2.

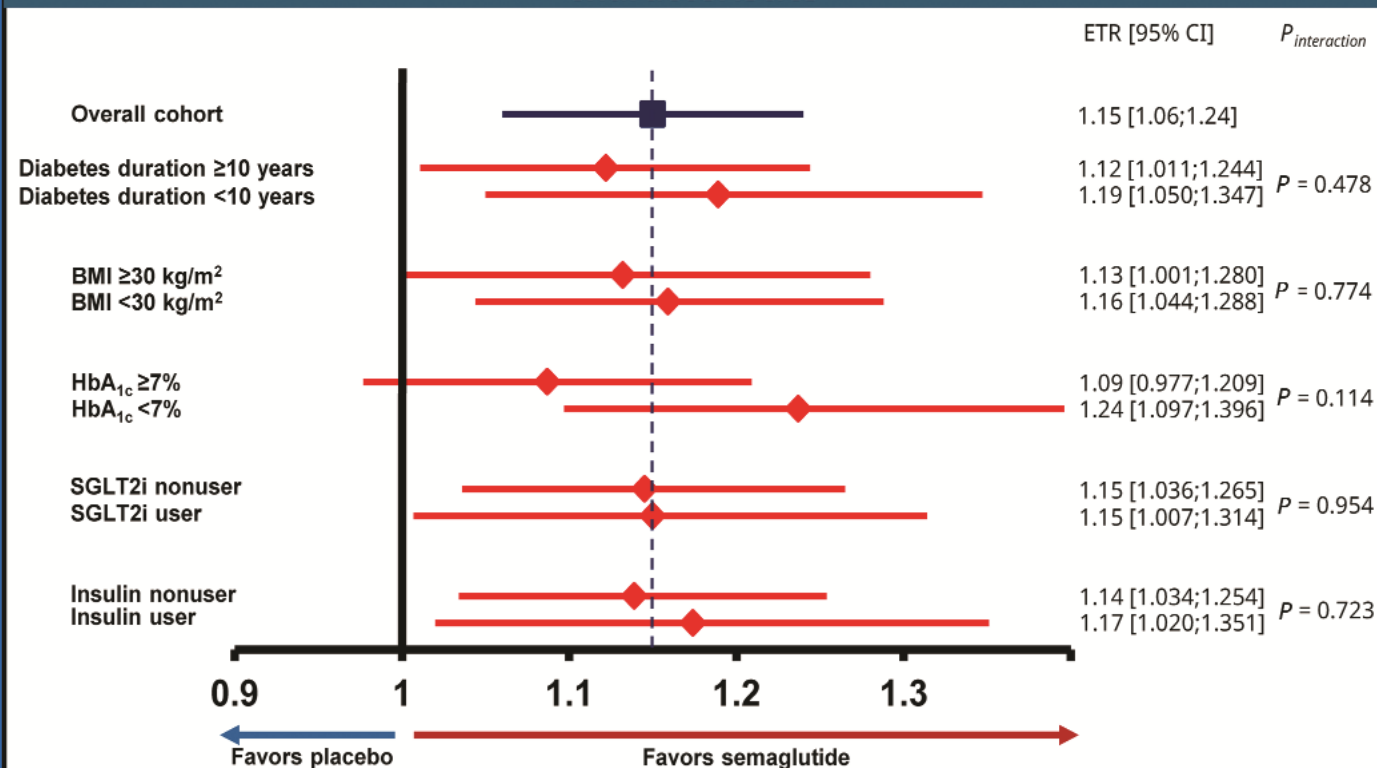
Rischio elevato di eventi cardiovascolari avversi e amputazioni.

La disabilità funzionale è spesso sottovalutata nelle fasi iniziali.

Methodology:

- The primary end point, ratio to baseline at week 52 in maximum walking distance (MWD), was measured on a constant load treadmill, as was a selected confirmatory secondary end point, ratio to baseline at week 52 in pain-free walking distance (PFWD).
- These two end points were analyzed by type 2 diabetes duration, body mass index (BMI), HbA_{1c} %, and concomitant SGLT2i or insulin use.
- A mixed model for repeated measurements was used, incorporating treatment, region, and subgroup as fixed factors, along with the treatment-by-subgroup interaction. Baseline values were used as covariates, all nested within each visit.

Ratio in PFWD from baseline to week 52 stratified by type 2 diabetes characteristics



Risultati Principali dello Studio

Il semaglutide ha mostrato miglioramenti significativi rispetto al placebo in vari parametri di funzionalità.

A settimana 52, il semaglutide ha migliorato la distanza massima di camminata mediana di 26,4 m rispetto al placebo.

Il miglioramento medio della distanza massima di camminata è stato di 39,9 m.

La distanza di camminata indolore è aumentata significativamente nel gruppo semaglutide rispetto al placebo.

Il punteggio totale VasculQoL-6 è migliorato di 2,0 nel gruppo semaglutide rispetto a 1,0 nel gruppo placebo.

Dulaglutide (evidenza principale: REWIND + AWARD-7 e analisi successive)

REWIND (Lancet, analisi esplorativa): trial cardiovascolare randomizzato su ~9.900 pazienti con diabete di tipo 2 (dulaglutide 1,5 mg vs placebo; follow-up mediano ~5,4 anni). Nell'analisi esplorativa sull'outcome renale composito (nuova macroalbuminuria o declino sostenuto dell'eGFR $\geq 30\%$ terapia renale sostitutiva) si è osservata una riduzione del rischio con dulaglutide (HR 0.85; 95% CI 0.77–0.93). L'effetto più netto era sulla riduzione di nuova macroalbuminuria.

PubMed

AWARD-7 (Lancet Diabetes Endocrinol, pazienti con CKD stadio 3–4): studio in pazienti con diabete e malattia renale moderata-grave che confronta dulaglutide con insulina glargine. Dulaglutide fornì controllo glicemico simile ma con minore declino di eGFR rispetto all'insulina, suggerendo protezione renale nel contesto di CKD già presente. Lo studio era però più piccolo e non era un trial primariamente disegnato per un endpoint renale "hard".

PubMed

Analisi post-hoc REWIND (2023): analisi focalizzata su outcome legati alla funzione renale (escludendo la sola nuova macroalbuminuria) ha riportato un'ulteriore stima di riduzione del rischio (~25%) per esiti legati alla funzione renale, rafforzando l'ipotesi di beneficio, anche se rimane essenzialmente un'evidenza esplorativa/post-hoc.

PubMed

Interpretazione pratica (dulaglutide): ci sono evidenze consistenti che dulaglutide rallenti il peggioramento renale soprattutto riducendo la progressione della albuminuria; prove di riduzione degli endpoint "hard" renali sono meno definitive e in parte esplorative — però AWARD-7 e le analisi REWIND sono incoraggianti.

2) Semaglutide (evidenza principale: FLOW, SUSTAIN/PIONEER analyses)

SUSTAIN-6 / PIONEER-6 (analisi post-hoc) e altre analisi combinate hanno già suggerito che semaglutide stabilizza la funzione renale e riduce eventi renali tossici, ma FLOW è il primo grande trial specificamente disegnato per dimostrare protezione renale "hard".

Interpretazione pratica (semaglutide): prova di alta qualità e specifica (FLOW) che semaglutide riduce la progressione di CKD e gli eventi renali importanti nei pazienti con T2D e CKD — risultato clinicamente rilevante e supportato da riduzioni anche nella mortalità cardiovascolare nella stessa

rispetto ad altre associazioni. Il risultato invece ha limitato evidenze di efficacia ed è caratterizzato da bassa aderenza terapeutica a causa degli effetti collaterali.

Lo studio STRIDE (NCT04560998), presentato al congresso dell'American College of Cardiology 2025 e pubblicato simultaneamente su The Lancet, è un trial randomizzato in doppio cieco, internazionale di fase 3b che ha testato l'ipotesi innovativa secondo cui semaglutide, agonista del recettore GLP-1, possa migliorare la capacità deambulatoria e i sintomi di claudicatio intermittens nei pazienti affetti da PAD e diabete di tipo 2, andando oltre gli effetti metabolici noti di questa classe di farmaci.³

Per essere eleggibili i partecipanti dovevano avere un'età pari o superiore a 18 anni, essere affetti da diabete di tipo 2 e arteriopatia periferica con claudicatio intermittens (stadio Fontaine IIa, in grado di camminare su un tapis roulant pianeggiante per oltre 200 m) e un indice caviglia-braccio (ABI) inferiore o uguale a 0,90 o un indice dito-braccio (TBI) inferiore o uguale a 0,70.

Tra ottobre 2020 e luglio 2024 sono stati randomizzati 792 partecipanti (n=396 associati al gruppo di semaglutide 1 mg s.c. e n=396 al braccio di controllo con placebo). L'endpoint primario è stato rappresentato dal rapporto della massima distanza di cammino (MWD) percorsa su tapis roulant a carico costante di 3,2 km/h ed inclinazione 12% alla 52esima settimana rispetto al basale. Questa modalità di valutazione risultava essere più imparziale rispetto al classico 6-minutes walking test.

Il trattamento con semaglutide 1 mg s.c. a settimana rispetto al placebo è risultato associato ad u

- AE
- Possible AE
- Doubtful AE

Nausea, diarrhea,
constipation, vomiting

Neuro-
psychiatric
events

?Retinopathy

?Thyroid
cancer

?Pancreatitis
?Cancer

Sarcopenia

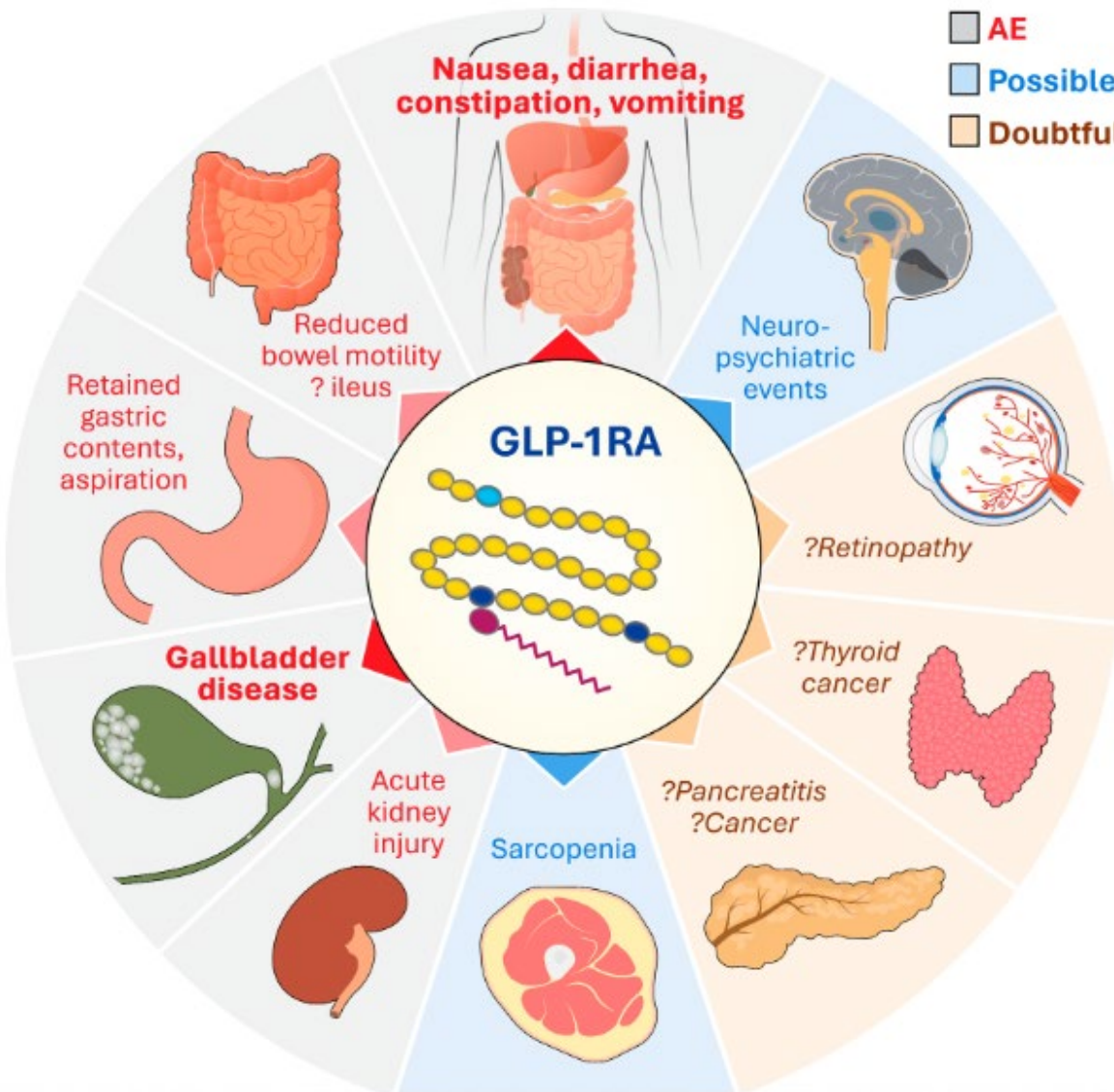
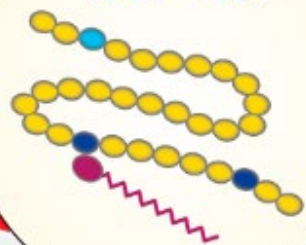
Acute
kidney
injury

Gallbladder
disease

Retained
gastric
contents,
aspiration

Reduced
bowel motility
? ileus

GLP-1RA

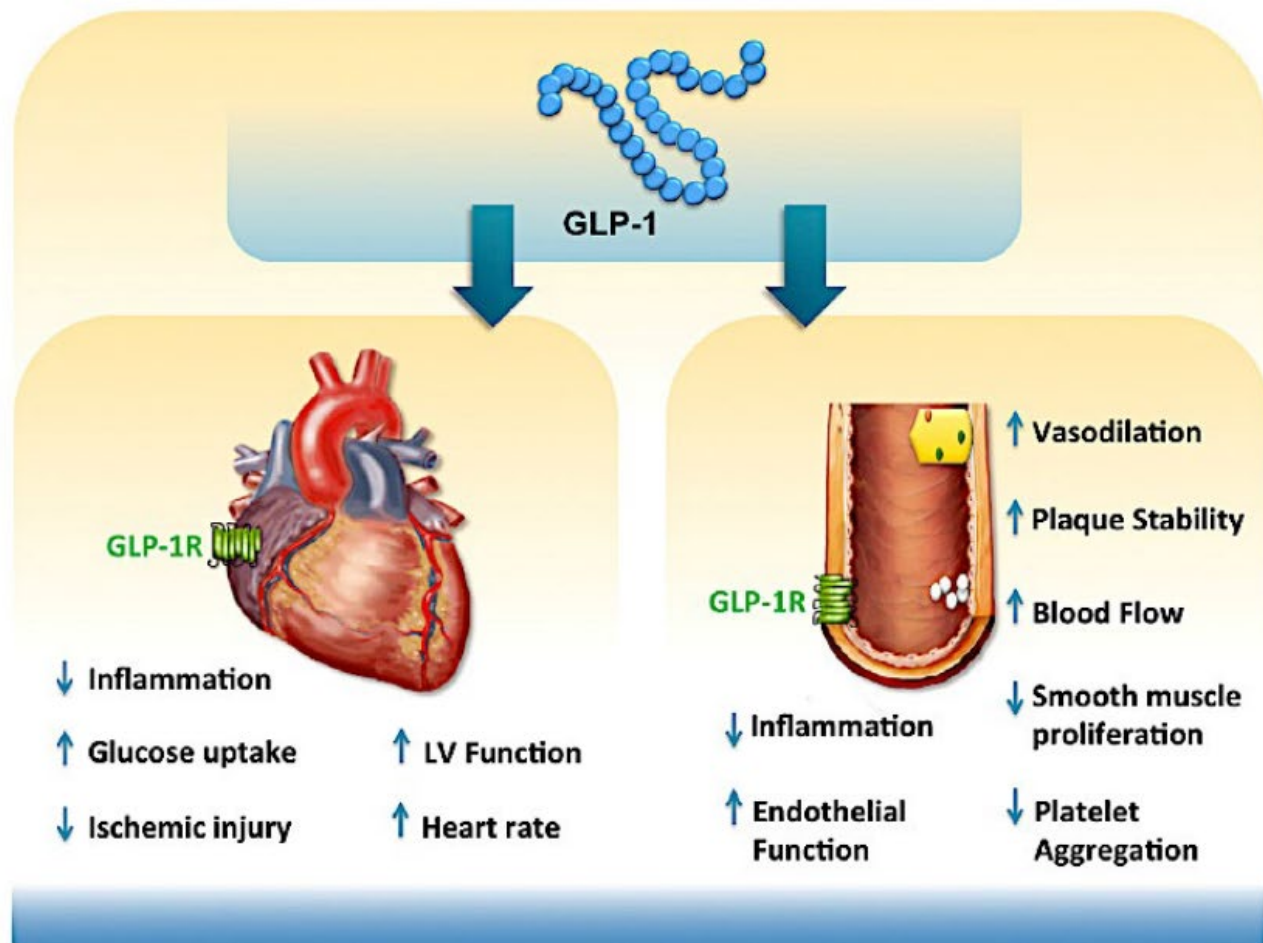


L'EMA ha dato supporto per un aggiornamento dell'etichetta di Ozempic che includa i dati di malattia renale cronica

benefici in termini di riduzione del rischio cardiovascolare: farmaci ipolipemizzanti erano utilizzati da >85% delle persone, farmaci antiaggreganti da circa il 77%, mentre gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) erano utilizzati dal 26.9% dei partecipanti (percentuale che è poi salita a circa il 50% nel corso del trial). Al termine dello studio, l'utilizzo di semaglutide orale si è associato ad una riduzione del rischio di MACE del 14% circa (intervalli di confidenza al 95%: -23%, -4%, $p=0.006$), con un number needed to treat (numero di persone da trattare per prevenire un MACE) pari a 50. I risultati ottenuti sull'outcome secondario relativo alla patologia renale non ha invece dimostrato una significativa riduzione del rischio di eventi renali associato all'utilizzo di semaglutide orale.

Le malattie cardiovascolari sono tra le complicanze più rilevanti del diabete mellito di tipo 2, e la prevenzione di eventi come l'infarto miocardico e l'ictus ischemico rappresenta un obiettivo terapeutico prioritario. Lo studio SOUL ha dimostrato che anche la formulazione orale della semaglutide è in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico, ictus ischemico e morte per cause cardiovascolari). L'efficacia del farmaco è stata osservata in una popolazione ad alto rischio, composta da persone con diabete di tipo 2 di età superiore ai 50 anni e con una pregressa diagnosi di malattia aterosclerotica o insufficienza renale. Oltre ai benefici cardiovascolari, lo studio ha confermato anche gli effetti positivi della semaglutide orale sul controllo glicemico e sulla riduzione del peso corporeo. Questi risultati rappresentano un'importante conquista per la comunità diabetologica, offrendo un'ulteriore risorsa terapeutica per la prevenzione cardiovascolare nelle persone con diabete di tipo 2 ad alto rischio. Vasottolineato, infine, che la

GLP1 has direct and indirect effects in the heart and blood vessels



Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity – SELECT

Semaglutide and Tirzepatide in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction

The Role of GLP-1 Receptor Agonists in Heart Failure: Promise and Unanswered Questions

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

RISCHIO CV NEL PREDIABETE

Christine Gyldenkerne et al. *JACC* 2024; 84:2251-2259.

Capire quanto tempo prima della diagnosi clinica di diabete tipo 2 (DM2) inizi ad essere elevato il rischio di eventi cardiovascolari (CVD), e verificare anche il rischio dopo la diagnosi.

Studio nazionale danese, combinazione tra studio caso-controllo e coorte.

Inclusi tutti gli individui diagnosticati con DM2 in Danimarca tra il 2010 e il 2015.

Gruppo di confronto della popolazione generale, abbinato per età e sesso.

Definizione di CVD: infarto miocardico o ictus ischemico.

Hanno esaminato:

Prevalenza di eventi CVD nei 30 anni precedenti la diagnosi di DM2 (analisi caso-controllo)

Incidenza di CVD nei 5 anni successivi alla diagnosi di DM2, rispetto ai controlli (coorte)

Numero partecipanti: 127.092 persone con DM2 e 381.023 comparatori.

Nella finestra dei 30 anni prima della diagnosi:

11,2% dei soggetti con DM2 avevano avuto almeno un evento cardiovascolare; nei comparatori: 4,7%.

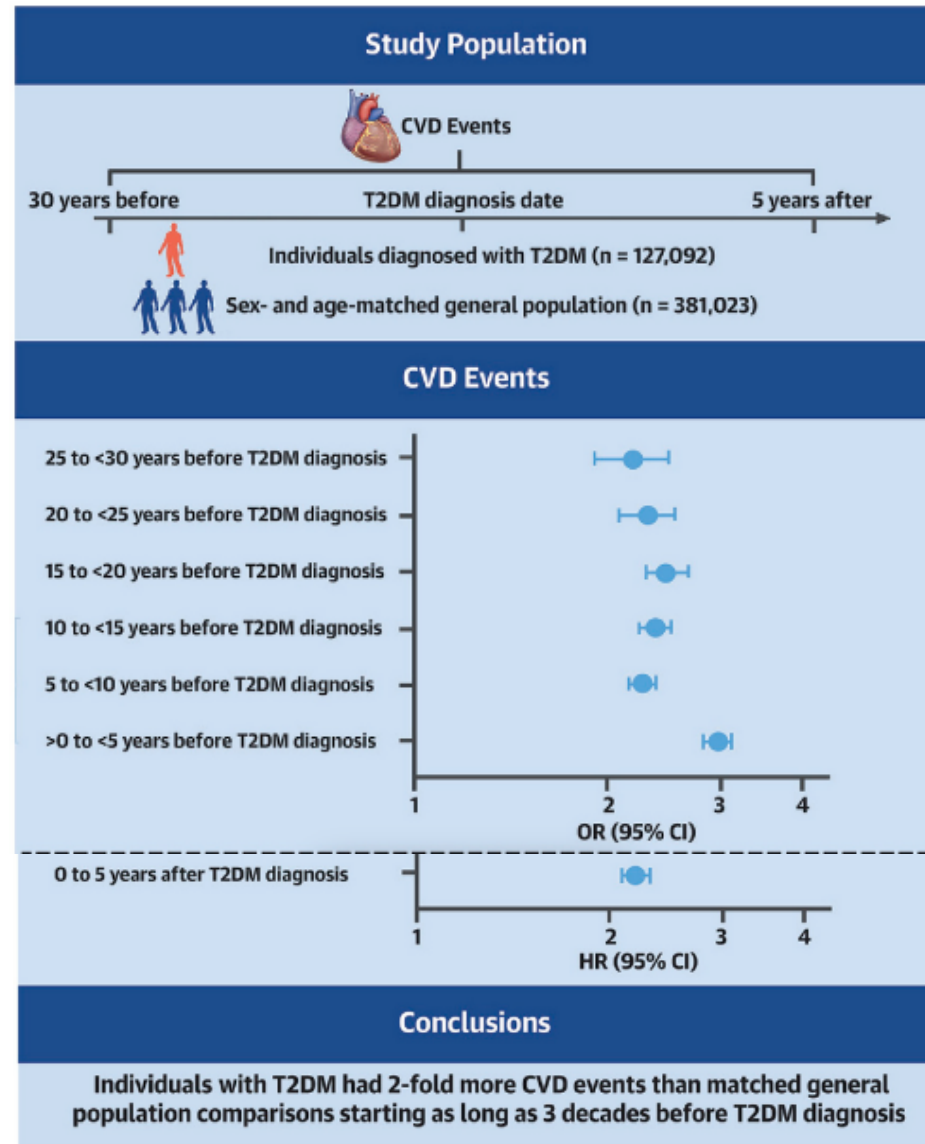
Odds Ratio (OR) per CVD nei soggetti con DM2 vs comparatori, variava da $\approx 2,18$ (per gli anni 25-30 prima della diagnosi) fino a $\approx 2,96$ (negli ultimi <5 anni prima della diagnosi)

Nei 5 anni successivi alla diagnosi:

Incidenza di CVD sempre aumentata nei diabetici vs non diabetici; Hazard Ratio (HR) circa 2,20 (CI 95% $\sim 2,12-2,27$)

Le persone che saranno diagnosticati con DM2 hanno un rischio cardiovascolare elevato decenni prima che la diagnosi venga fatta.

Questo suggerisce che i processi patologici (aterosclerosi, danni vascolari etc.) iniziano molto presto, probabilmente anche nei periodi di pre-diabete non diagnosticato o alterata glicemia.



Differenze principali sintetizzate

Aspetto	PIONEER 6	SOUL
Tipo di studio	Sicurezza (non inferiorità)	Efficacia / superiorità per esiti cardiovascolari
Dimensione campione	~ 3.200	~ 9.650
Durata	circa 1-2 anni (~15,9 mesi)	circa 4 anni
Outcome primario	non inferiorità per MACE	riduzione attiva dei MACE (superiorità)
Risultato principale	non aumenta rischio CV; trend favorevole	riduzione significativa del rischio CV
Implicazione clinica	conferma che il farmaco non peggiora il rischio CV	supporta l'uso del semaglutide orale per la riduzione eventi CV nei pazienti a rischio

ASCVD (Or high risk) Independent of A1c	Heart Failure	CKD eGFR 20 – 60 ml/min/1.73m ² And/or albuminuria (ACR> 30) On Max tolerated ACEi or ARB	NEW: MASLD or MASH
GLP1-RAs: Dula/Lira/Sema- -or- SGLT2-i Cana/Dapa/Empa- -Or combo-	SGLT2-i Cana/Dapa/ Empa/Ertu GLP1-RA (sema) if symptomatic and pEF & obesity	SGLT2-I: cana/dapa/empa- w/eGFR > 20 NEW: EITHER GLP1-RA Sema > Lira > Dulaglutide -Or combo-	GLP1-RA or GIP/GLP1-RA (esp if obese) Pioglitazone (NOT if obese) -Or combo of GLP/pio-