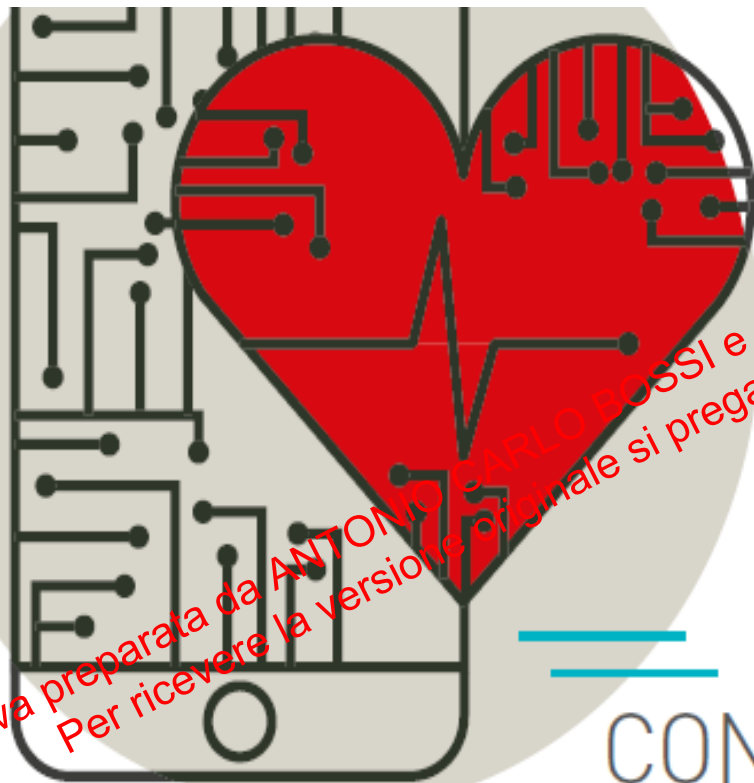


Misure di intervento non farmacologico e farmacologico per la prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete tipo 2

Antonio C. Bossi - Treviglio (BG)



9-10 OTTOBRE 2019
MILANO

CORRETTA
GESTIONE
DEL PAZIENTE
CON **DIABETE TIPO
AD ALTO RISCHIO
CARDIOVASCOLARE**

Diapositiva preparata da ANTONIO CARLO BOSSI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

DISCLOSURES

Nell'arco degli ultimi tre anni dichiaro di aver ricevuto onorari per conferenze, collaborazioni scientifiche, lavori di ricerca clinica e documentale dalle seguenti Aziende:

- **Lilly Italia SpA**
- **Novo Nordisk Italia SpA**
- **Johnson & Johnson SpA**
- **Boehringer Ingelheim SpA**
- **Artsana SpA**
- **Takeda SpA**
- **Bayer SA**
- **Sanofi SpA**
- **AstraZeneca SpA**
- **MSD Italia SpA**

Diapositiva preparata da ANTONIO CARLO BOSSI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Se oggi sono qui in qualità di relatore è perché la SID ha contribuito alla mia formazione culturale, scientifica, clinica.



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi



Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

Misure di intervento non farmacologico e farmacologico per la prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete tipo 2

AGENDA

- Introduzione: perché vale la pena di impegnarsi nella prevenzione
- Strategie di prevenzione: un primo confronto con le LG
- Focus on:
 - stile di vita
 - alimentazione
 - efficace riduzione ponderale
 - metformina
 - inibizione della glicemia
 - insulina basale
 - SGLT2-i
 - GLP1-RA
- Un ulteriore confronto con le LG (2019)
- Conclusioni ponderate



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi



Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

Misure di intervento non farmacologico e farmacologico per la prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete tipo 2

AGENDA

- **Introduzione: perché vale la pena di impegnarsi nella prevenzione**

Diapositiva preparata da ANTONIO CARLO BOSSI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@sidiologia.it



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

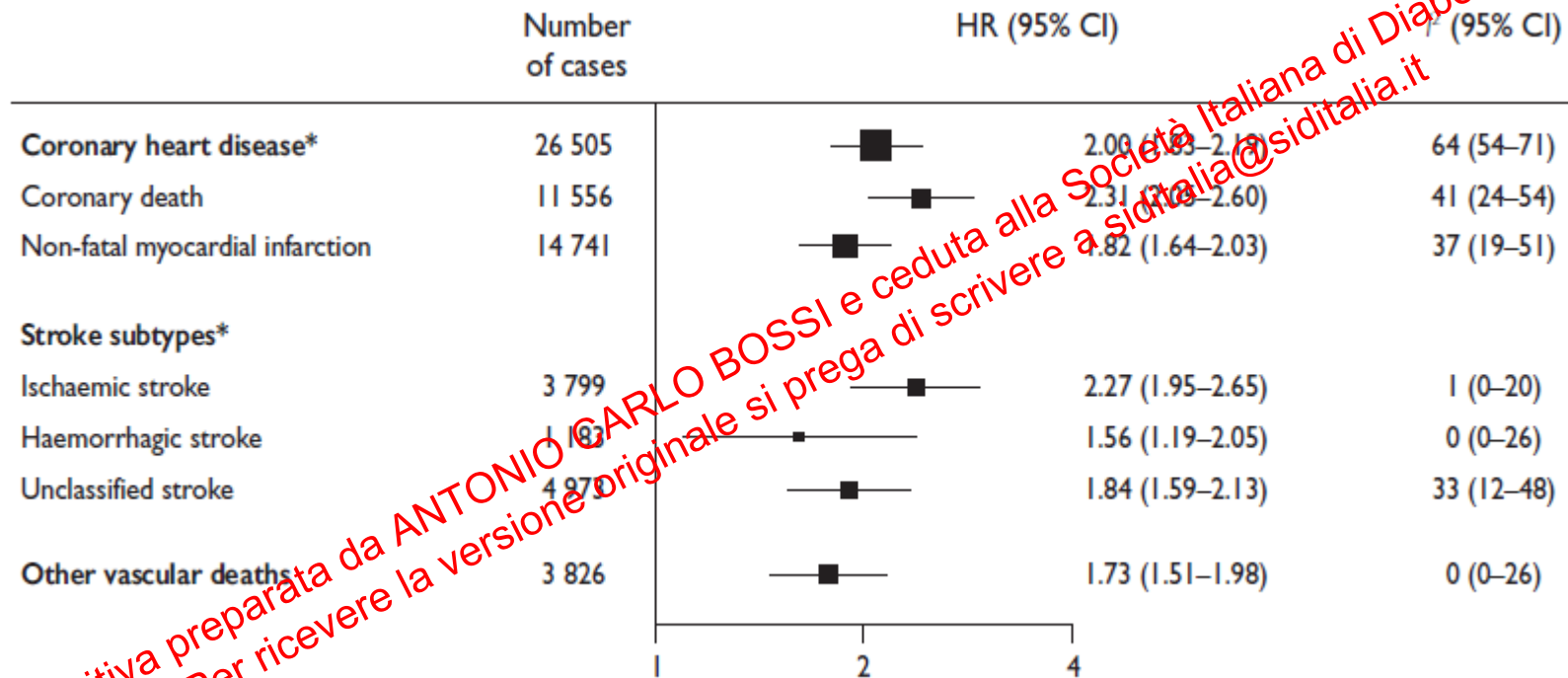
Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

Vascular outcomes in people with vs. without DM at baseline, based on analyses of 530 083 patients.



Diapositiva preparata da ANTONIO CARLO BOSSI e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Emerging Risk Factors Collaboration.
Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration,
and risk of vascular disease:
a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies.
Lancet 2010;375:2215-2222.

Sistema Socio Sanitario

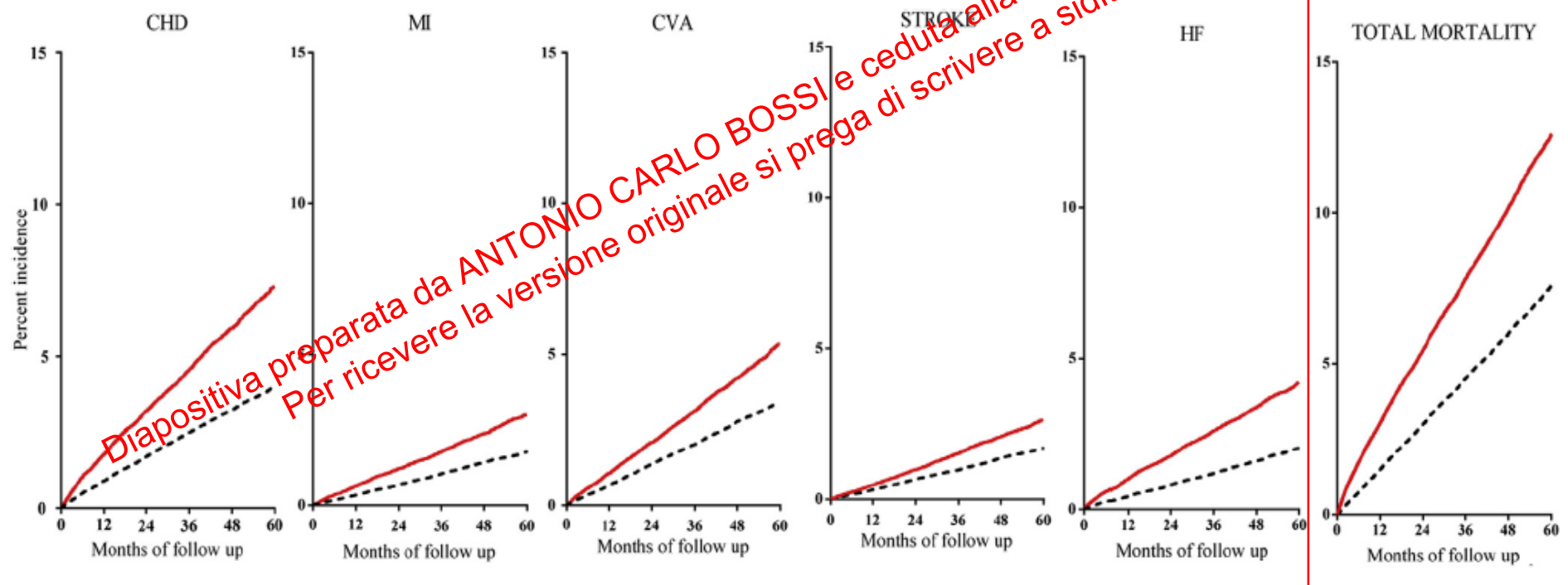


Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

Elevated risk of death and major cardiovascular events in subjects with newly diagnosed diabetes: Findings from an administrative database

L. Monesi ^a, M. Tettamanti ^b, L. Cortesi ^a, M. Baviera ^a, I. Marzona ^a, F. Avanzini ^a, G. Monesi ^c, A. Nobili ^d, E. Riva ^b, I. Fortino ^e, A. Bortolotti ^e, G. Fontana ^a, L. Molino ^e, R. Trevisan ^f, M.C. Roncaglioni ^{a,*}



p (Long-rank test) <0.001 for all comparisons

Incidenza %

— Patients with newly diagnosed diabetes

---- Subjects without diabetes

Misure di intervento non farmacologico e farmacologico per la prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete tipo 2

AGENDA

- Introduzione: perché vale la pena di impegnarsi nella prevenzione
- Strategie di prevenzione: un primo confronto con la LG

Diapositiva preparata da ANTONIO CARLO BOSSI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

V. Prevenzione e gestione delle complicanze del diabete

A. MALATTIA CARDIOVASCOLARE



Un intervento intensivo e multifattoriale teso all'ottimizzazione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare mediante modificazioni dello stile di vita e idonea terapia farmacologica deve essere implementato in tutti i pazienti con diabete. **I A**

La scelta del farmaco antidiabetico influisce su mortalità ed eventi cardiovascolari nei soggetti che hanno già avuto un evento. Metformina, pioglitazone, SGLT2 inibitori e GLP1-RA agonisti hanno evidenze a favore in questo senso. **IB**

Incoraggiare la popolazione, compreso i soggetti con diabete, a ridurre il tempo in cui si è sedentari, interrompendolo ogni 30 minuti, può aiutare a prevenire il diabete, migliorarne il compenso, ridurre il rischio cardiovascolare. **III A**



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi



Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

V. Prevenzione e gestione delle complicanze del diabete

A. MALATTIA CARDIOVASCOLARE

1. Valutazione del rischio cardiovascolare globale
 2. Iperglicemia
 3. Dislipidemia e suo trattamento
 4. Ipertensione arteriosa e suo trattamento
 5. Abolizione del fumo
 6. Farmaci antiaggreganti piastrinici
 7. Screening e trattamento della malattia cardiovascolare
- Differenze di genere nella malattia cardiovascolare



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

Misure di intervento non farmacologico e farmacologico per la prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete tipo 2

AGENDA

- Introduzione: perché vale la pena di impegnarsi nella prevenzione
- Strategie di prevenzione: un primo confronto con la LG
- Focus on: stile di vita

Diapositiva preparata da ANTONIO CARLO BOSSI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes

The Look AHEAD Research Group*

N = 5145 overweight or obese patients with T2D
(history of CVD: nearly 14%)

Intervention Group: intensive lifestyle intervention that promoted weight loss through decreased caloric intake and increased physical activity

Control Group: usual diabetes support and education

Primary outcome: a composite of death from CV causes, nonfatal MI, nonfatal stroke, or hospitalization for angina.

The trial was stopped early on the basis of a futility analysis when the median follow-up was 9.6 years.



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

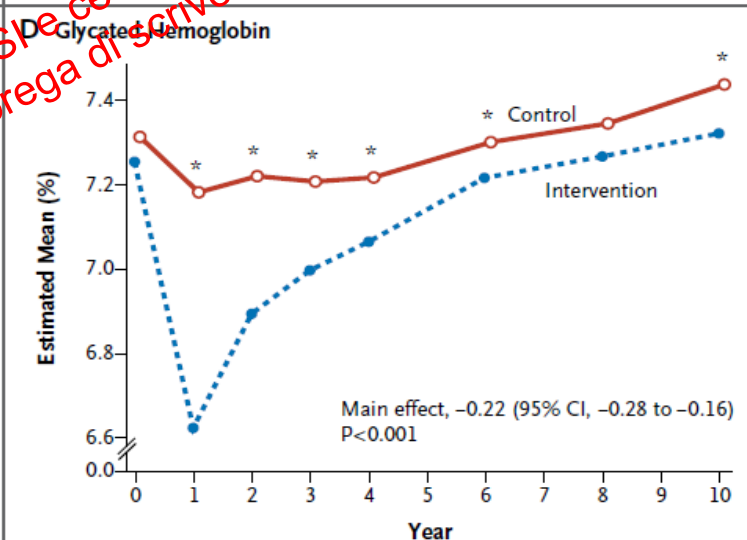
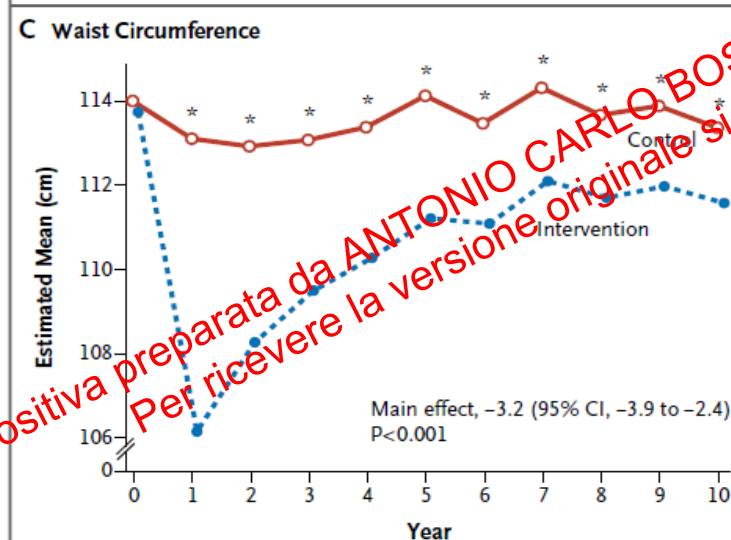
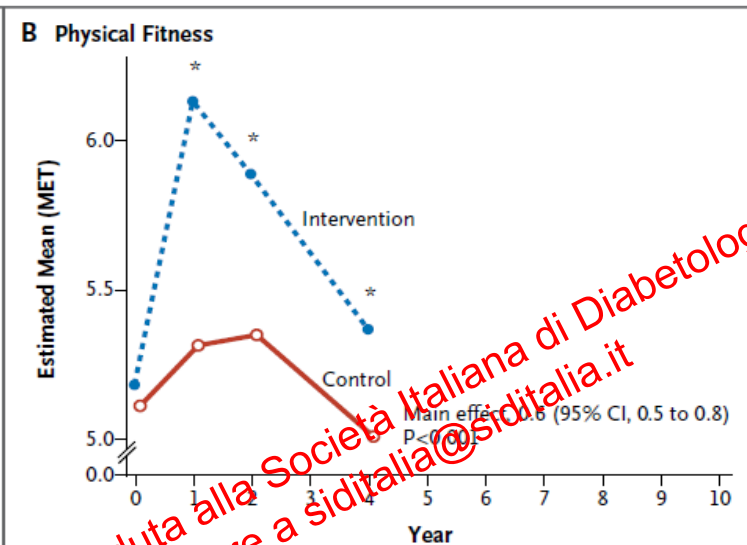
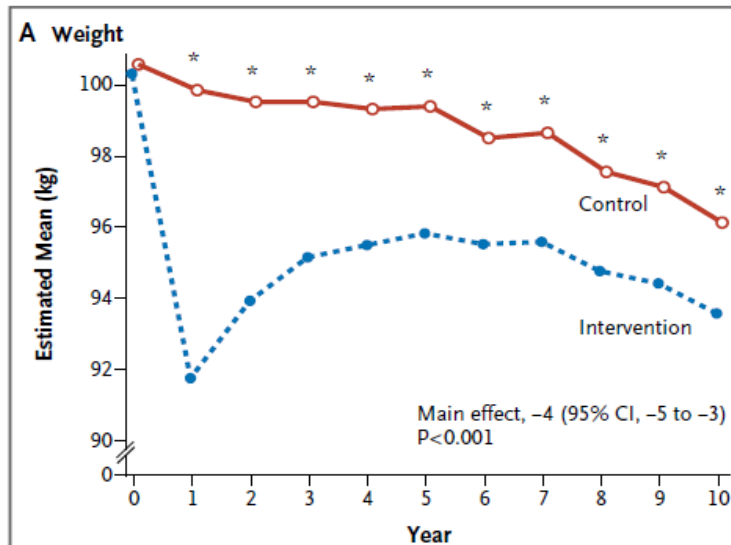
N Engl J Med 2013;369:145-54.
DOI: 10.1056/NEJMoa1212914

Sistema Socio Sanitario

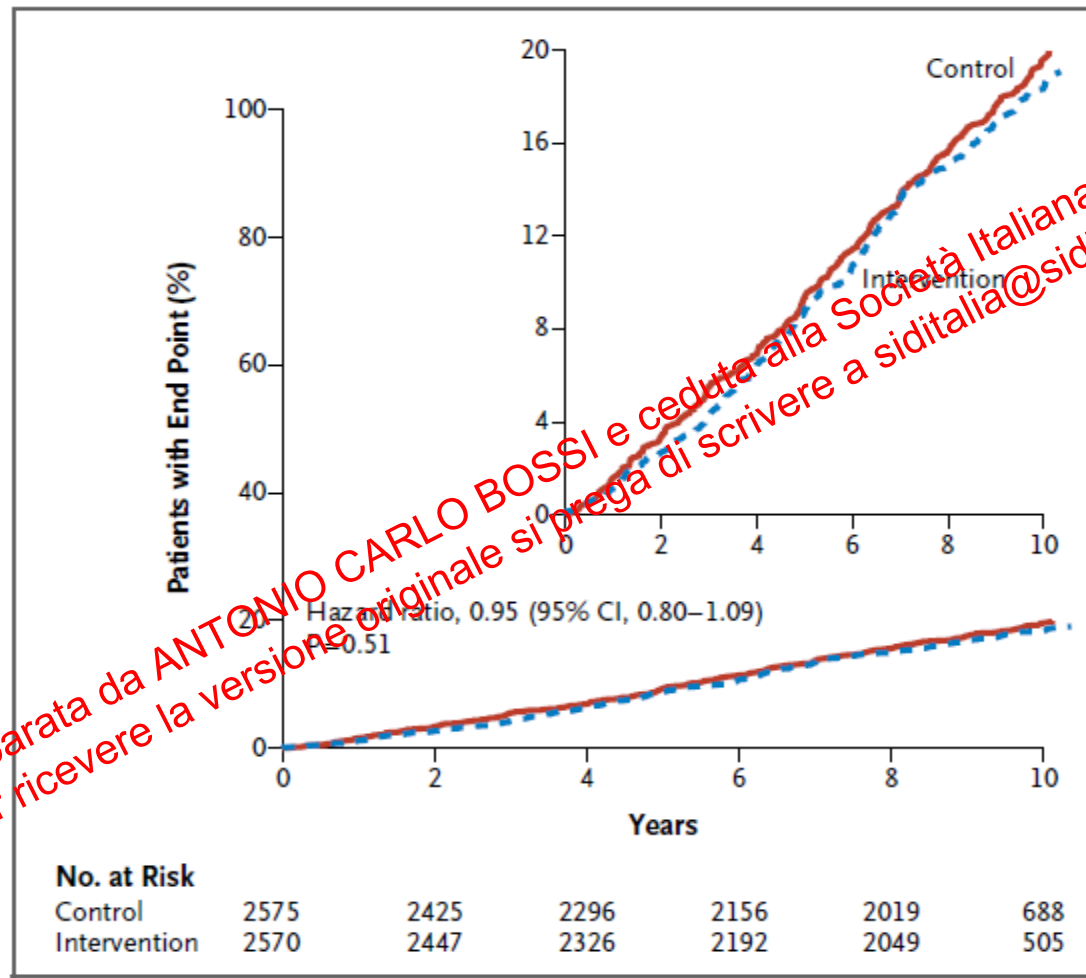


Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest



Look AHEAD: cumulative Hazard Curves for the Primary Composite End Point (MACE).



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

N Engl J Med 2013;369:145-54.
DOI: 10.1056/NEJMoa1212914

Sistema Socio Sanitario

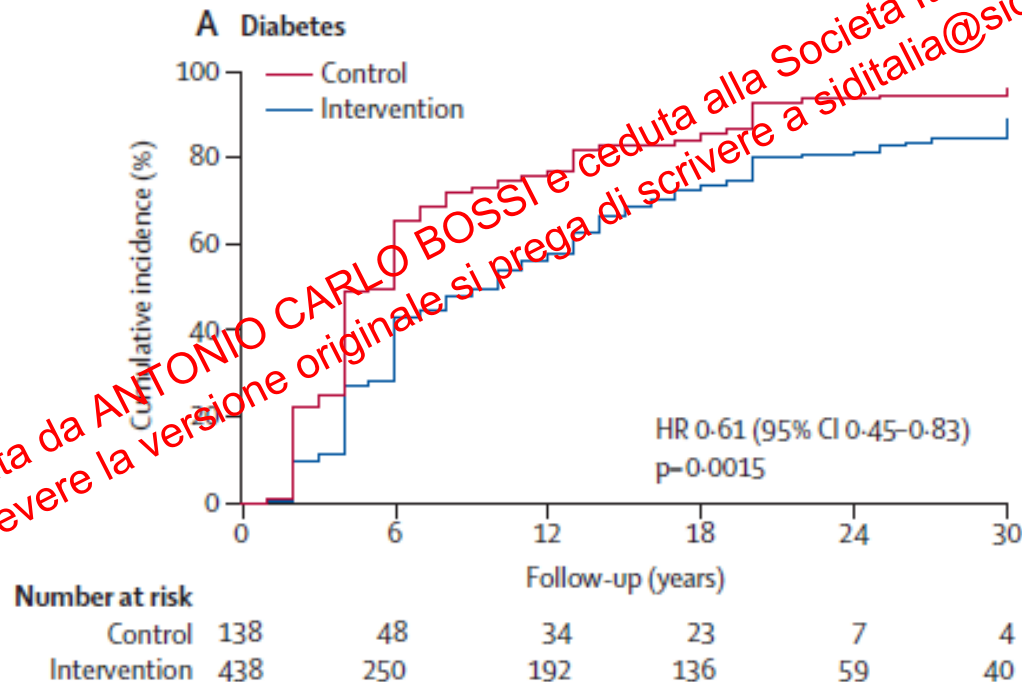


Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study

Qihong Gong*, Ping Zhang*, Jinping Wang, Jixiang Ma, Yali An, Yanyan Chen, Bo Zhang, Xinxing Feng, Hui Li, Xiaoping Chen, Yiling J Cheng, Edward W Gregg, Yinghua Hu, Peter H Bennett†, Guangwei Li†, for the Da Qing Diabetes Prevention Study Group†



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Lancet Diabetes Endocrinol
2019; 7: 452-61
Published Online April 25, 2019

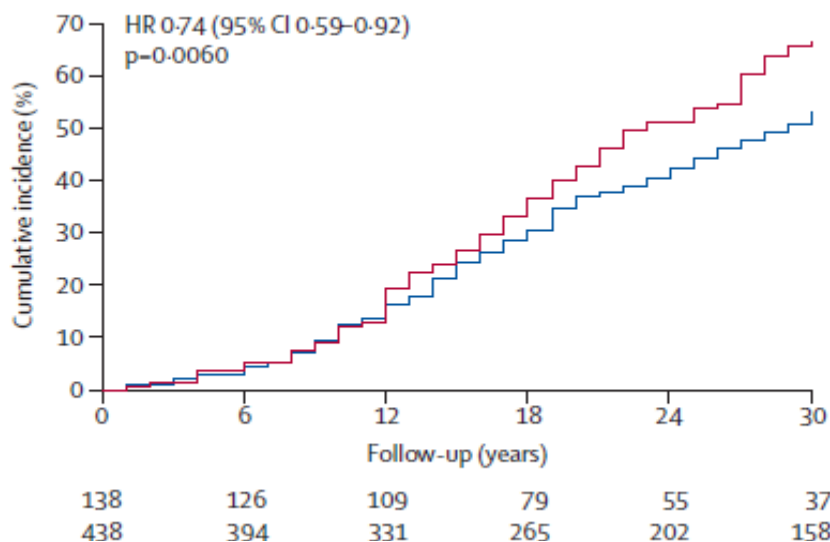
Sistema Socio Sanitario



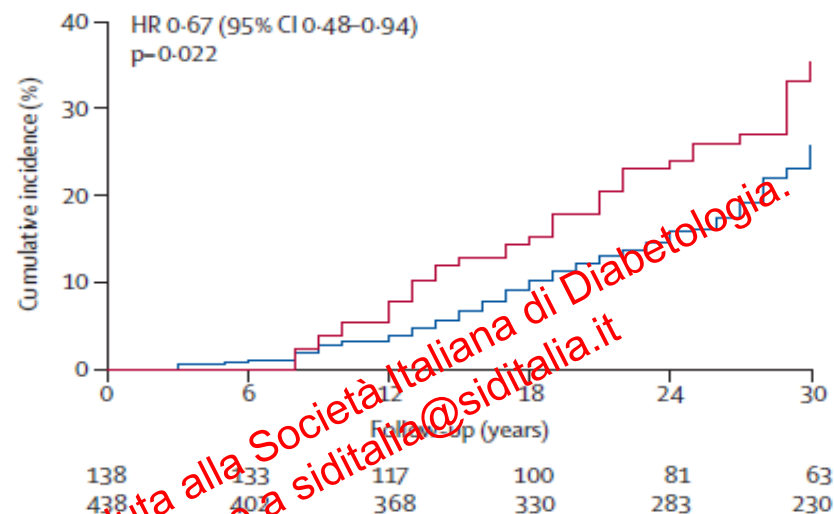
Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

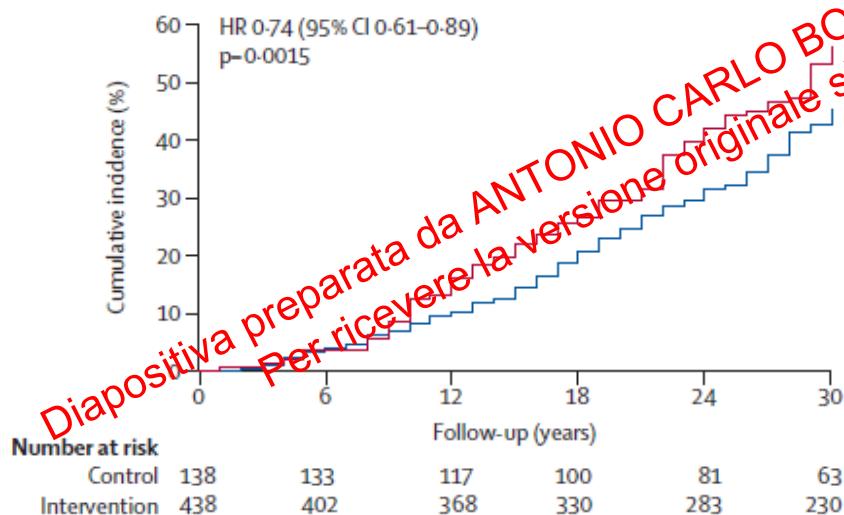
CVD events



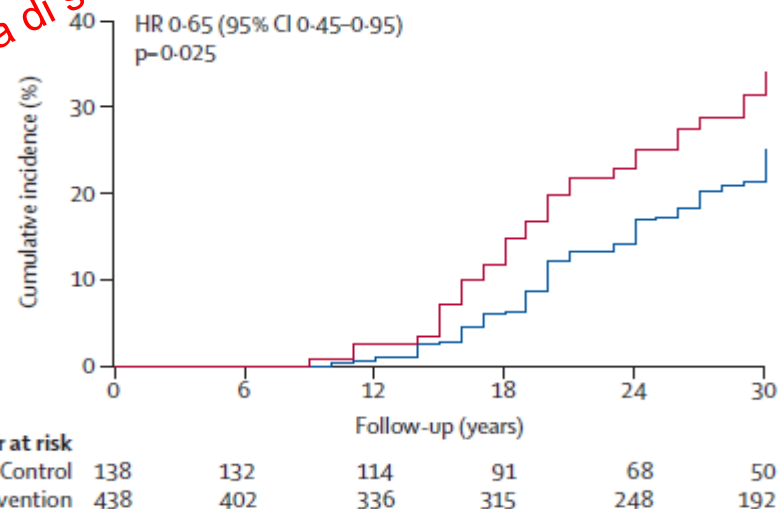
CVD deaths



All cause mortality



Composite microvascular disease



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Lancet Diabetes Endocrinol
2019; 7: 452-61
Published Online April 25, 2019

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

Misure di intervento non farmacologico e farmacologico per la prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete tipo 2

AGENDA

- Introduzione: perché vale la pena di impegnarsi nella prevenzione
- Strategie di prevenzione: un primo confronto con la LG
- Focus on: stile di vita
alimentazione

Diapositiva preparata da ANTONIO CARLO BOSSI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 4, 2013

VOL. 368 NO. 14

Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet

N = 7447 persons were enrolled (age range, 55 to 80 years);
57% were women; nearly 50% with T2D, who were at **high CV risk**,
but with **no CVD** at enrollment, to one of 3 diets:

- a **Mediterranean diet** supplemented with **extra-virgin olive oil**,
- a **Mediterranean diet** supplemented with **mixed nuts**,
- a **control diet** (advice to reduce dietary fat).

On the basis of the results of an interim analysis, the trial was stopped
after a median **follow-up of 4.8 years**.



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Estruch R. et Al,
for the PREDIMED Study Investigators.
N Engl J Med 2013;368:1279-90.
DOI: 10.1056/NEJMoa1200303

Sistema Socio Sanitario

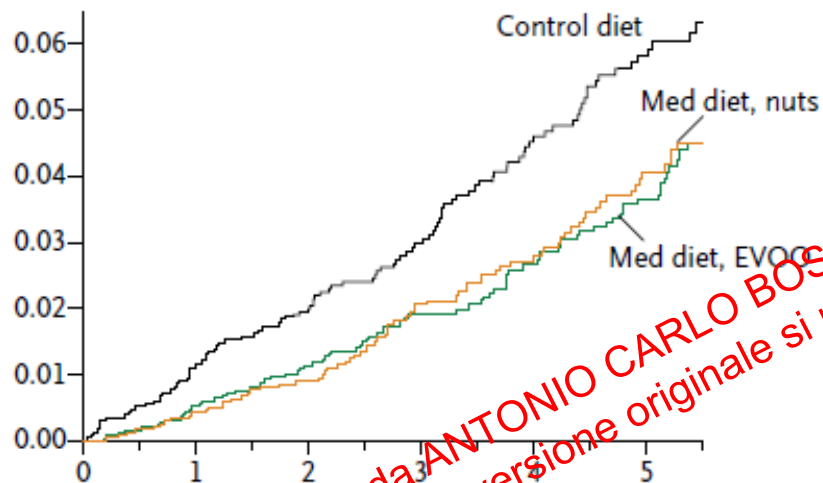


Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

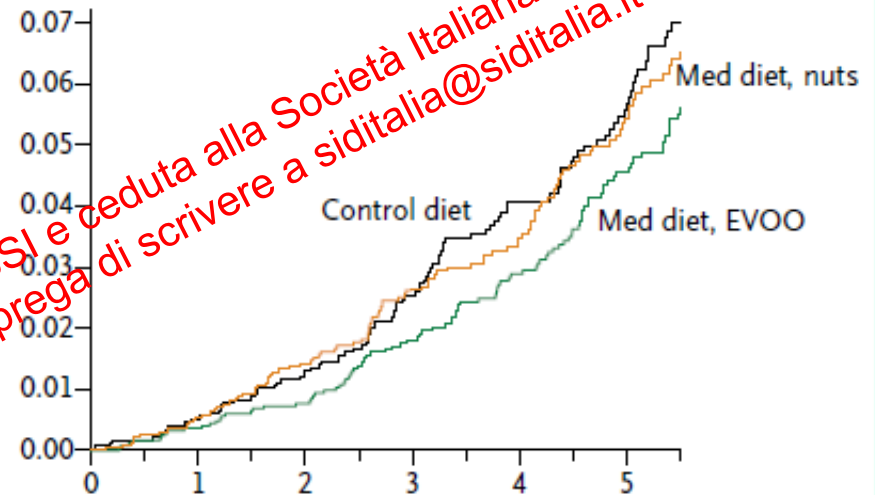
Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet

Primary End Point (AMI, stroke, or death from CV causes)



Med diet, EVOO: hazard ratio, 0.70
(95% CI, 0.53–0.91); $P=0.009$
Med diet, nuts: hazard ratio, 0.70
(95% CI, 0.53–0.94); $P=0.02$

Total mortality



Med diet, EVOO: hazard ratio, 0.81
(95% CI, 0.63–1.05); $P=0.11$
Med diet, nuts: hazard ratio, 0.95
(95% CI, 0.73–1.23); $P=0.68$



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Estruch R. et Al,
for the PREDIMED Study Investigators.
N Engl J Med 2013;368:1279-90.
DOI: 10.1056/NEJMoa1200303

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet

Subgroup	Combined Mediterranean Diets <i>no. of participants with primary end-point event/total no. of participants</i>	Control Diet	Hazard Ratio (95% CI)
Sex			
Male	107/2178	64/987	0.69 (0.51–0.94)
Female	72/2819	49/1463	0.73 (0.50–1.07)
Age			
<70 yr	80/1272	47/1504	0.73 (0.52–1.05)
≥70 yr	93/1725	62/946	0.71 (0.51–0.98)
Diabetes			
No	58/2572	40/1261	0.67 (0.45–1.01)
Yes	121/2425	69/1189	0.71 (0.53–0.96)



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Estruch R. et Al,
for the PREDIMED Study Investigators.
N Engl J Med 2013;368:1279-90.
DOI: 10.1056/NEJMoa1200303

Sistema Socio Sanitario
 Regione
Lombardia
ASST Bergamo Ovest



Article

Impact of a Mediterranean Dietary Pattern and Its Components on Cardiovascular Risk Factors, Glucose Control, and Body Weight in People with Type 2 Diabetes: A Real-Life Study

**Cardiovascular risk factors profile by rMED score groups:
the higher the score, the lower the risk.**

	rMED Score Groups			p-Value for Trend
	Low (Score 0–6) (n = 834)	Intermediate (Score 7–10) (n = 1029)	High (Score 11–18) (n = 705)	
BMI (kg/m ²)	30.6 ± 4.5	30.1 ± 4.4	30.0 ± 4.2 *	0.020
HbA1c (%)	7.69 ± 0.52	7.67 ± 0.49	7.63 ± 0.48 *	0.038
LDL cholesterol (mg/dL)	103.1 ± 31.7	101.8 ± 30.8	101.5 ± 31.2 *	0.035
HDL cholesterol (mg/dL)	45.2 ± 11.6	45.8 ± 11.4	46.8 ± 12.4 *	0.032
Triglycerides (mg/dL)	156.2 ± 78.6	150.2 ± 73.9	146.7 ± 71.0 *	0.040
Systolic blood pressure (mmHg)	135.3 ± 14.9	133.5 ± 14.4	133.3 ± 23.7 *	0.045
Diastolic blood pressure (mmHg)	80.7 ± 8.7	79.3 ± 8.4	78.6 ± 8.5 *	<0.0001
C-reactive protein 1 (mg/L)	3.79 ± 6.7	3.23 ± 4.7	3.12 ± 4.8 *	0.029
People on blood pressure lowering drugs (%)	73.7	71.9	68.4	0.063
People on lipid lowering drugs (%)	65.1	66.6	67.0	0.702

Misure di intervento non farmacologico e farmacologico per la prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete tipo 2

AGENDA

- Introduzione: perché vale la pena di impegnarsi nella prevenzione
- Strategie di prevenzione: un primo confronto con le LG
- Focus on:
 - stile di vita
 - alimentazione
 - efficace riduzione ponderale



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery

N=2010 obese subjects who underwent bariatric surgery

N=2037 matched obese control subjects receiving usual care.

Age of participants was 37–60 years

BMI was 34 kg/m² in men and 38 kg/m² in women.

Variable	Matching examination					Baseline examination				
	Surgery		Control		P-value	Surgery		Control		P-value
	Mean (SD)	Missing n	Mean (SD)	Missing n		Mean (SD)	Missing n	Mean (SD)	Missing n	
Total, n	2010	0	2037			2010		2037		
Males*, % (n)	29.4 (590)	0	29.0 (590)	0	0.81	29.4 (590)	0	29.0 (590)	0	0.81
Females*, % (n)	70.6 (1420)	0	71.0 (1447)	0		70.6 (1420)	0	71.0 (1447)	0	
Diabetes*, % (n)	7.4 (148)	0	6.1 (125)	0	0.13	10.7 (215)	5	11.4 (230)	12	0.55



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Mod. From: Sjostrom L.
J Intern Med 2013; 273: 219–234.

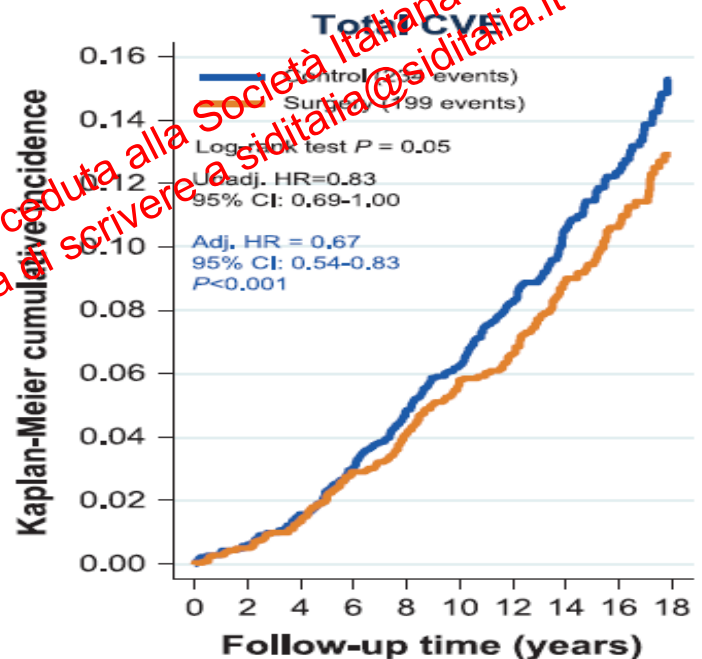
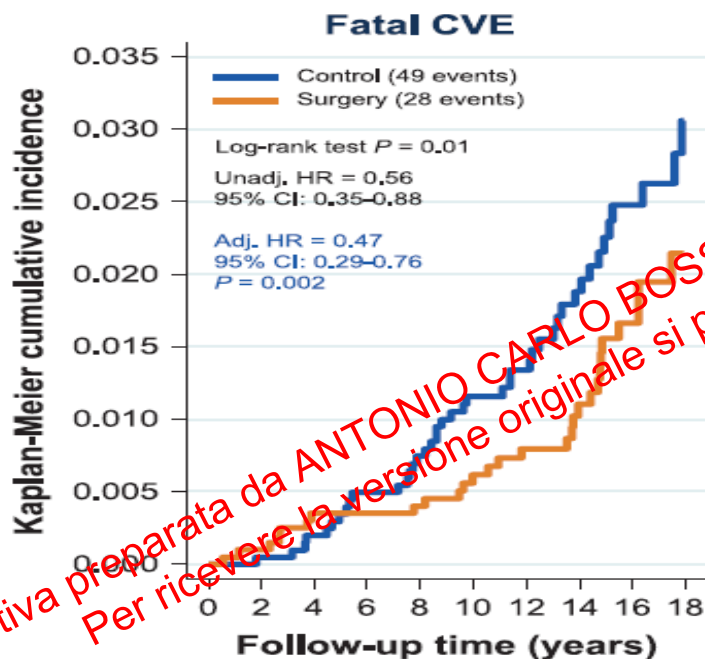
Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery



Number at risk:

Control	2037	1993	1423	405
Surgery	2010	1970	1557	412

Control	2037	1945	1326	361
Surgery	2010	1921	1468	375



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Mod. From: Sjostrom L.
J Intern Med 2013; 273: 219–234.

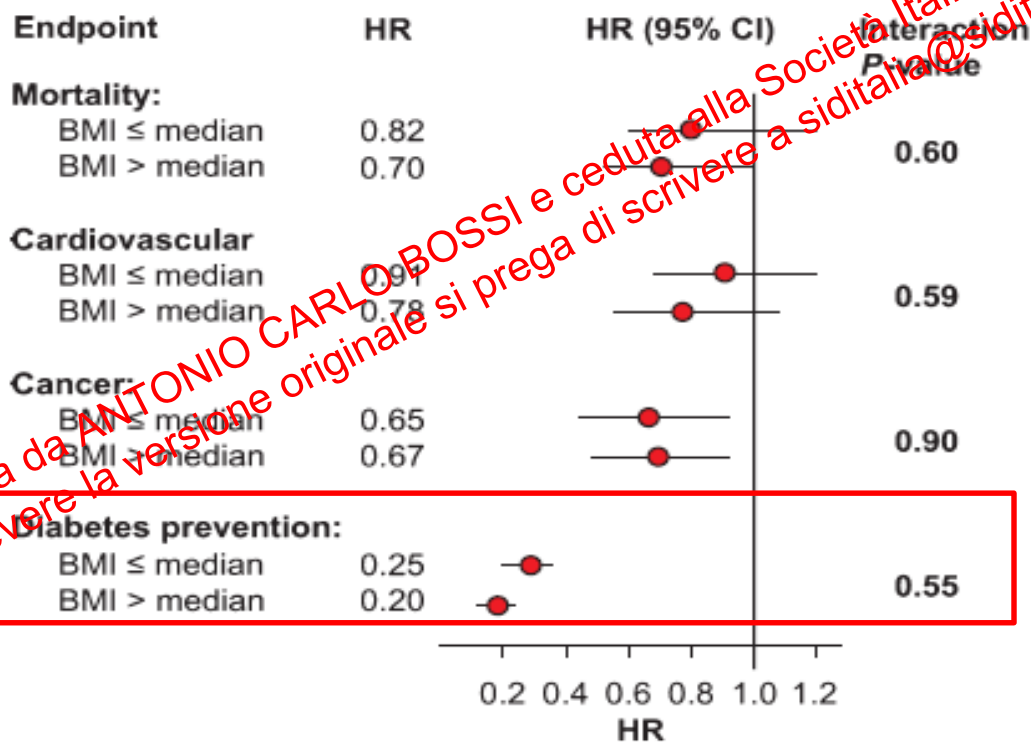
Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

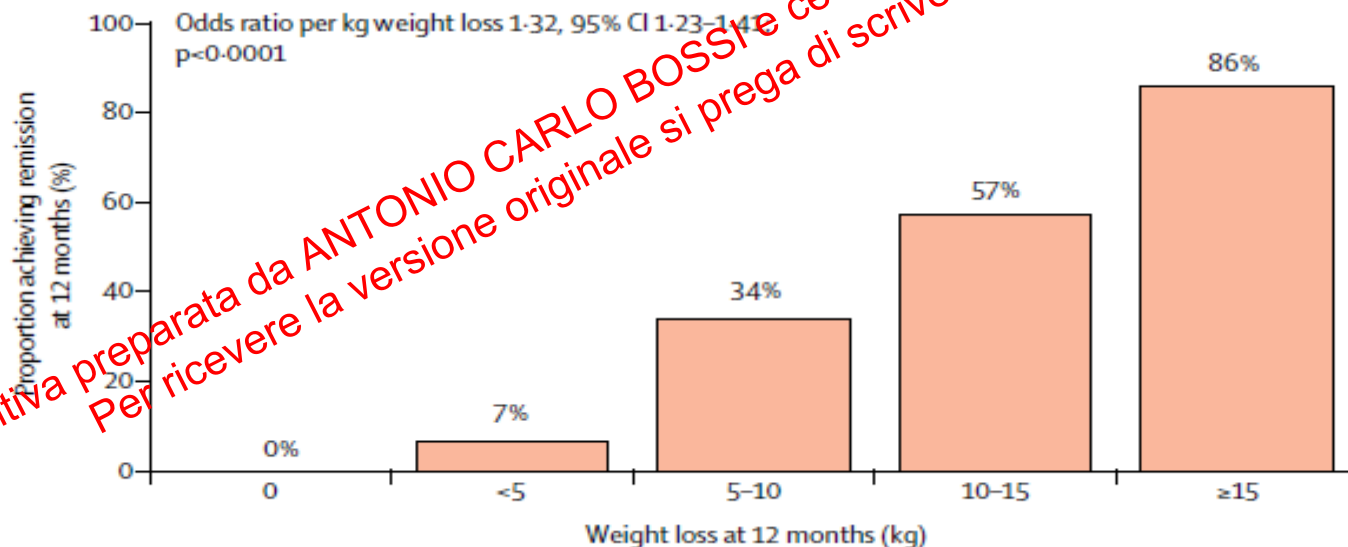
Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery



Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial

Michael EJ Lean*, Wilma S Leslie, Alison C Barnes, Naomi Brosnahan, George Thom, Louise McCombie, Carl Peters, Sviatlana Zhyzhneuskaya, Ahmad Al-Mrabeh, Kieren G Hollingsworth, Angela M Rodrigues, Lucia Rehackova, Ashley J Adamson, Falko F Sniehotta, John C Mathes, Hazel M Ross, Yvonne Mclvenna, Renae Stefanetti, Michael Trenell, Paul Welsh, Sharon Kean, Ian Ford, Alex McConnachie, Navneet Sattar, Roy Taylor*

The intervention comprised withdrawal of antidiabetic and antihypertensive drugs, total diet replacement (825–853 kcal/day formula diet for 5–5 months), stepped food reintroduction, and support for long term weight loss maintenance.



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Lancet 2018; 391: 541–51
Published Online December 5, 2017

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

Misure di intervento non farmacologico e farmacologico per la prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete tipo 2

AGENDA

- Introduzione: perché vale la pena di impegnarsi nella prevenzione
- Strategie di prevenzione: un primo confronto con le LG
- Focus on:
 - stile di vita
 - alimentazione
 - efficace riduzione ponderale
 - metformina



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

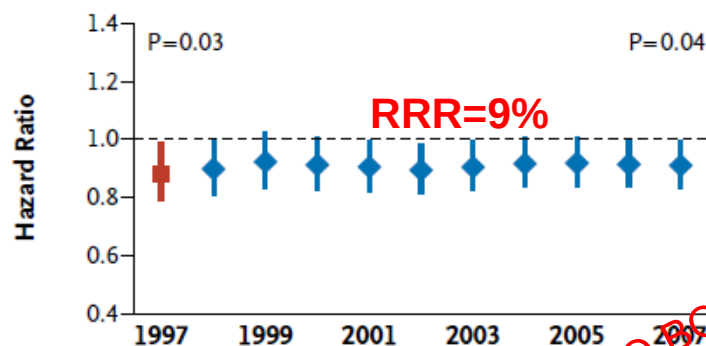
ASST Bergamo Ovest

10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes



Holman RR et Al. N Engl J Med 2008;359.

A Any Diabetes-Related End Point



SU/I

No. of Events						
Conventional therapy	438	498	571	620	651	686
Sulfonylurea-insulin	963	1151	1292	1419	1503	1571

B Any Diabetes-Related End Point



METF

No. of Events						
Conventional therapy	160	190	220	240	252	262
Metformin	98	126	152	175	189	209

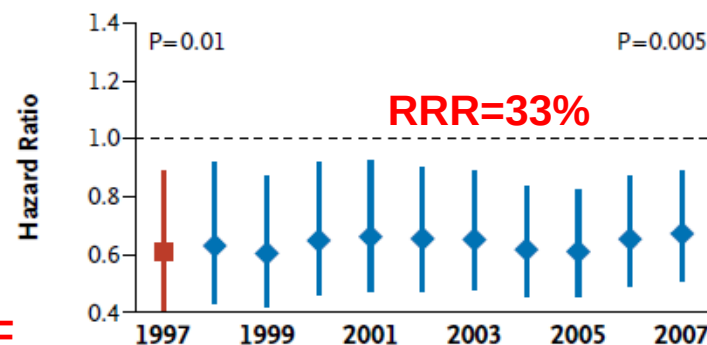
C Myocardial Infarction



SU/I

No. of Events						
Conventional therapy	186	212	239	271	296	319
Sulfonylurea-insulin	387	450	513	573	636	678

D Myocardial Infarction



METF

No. of Events						
Conventional therapy	73	83	92	106	118	126
Metformin	39	45	55	64	68	81

Diapositiva preparata da ANTONIO CARLO BOSSI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Misure di intervento non farmacologico e farmacologico per la prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete tipo 2

AGENDA

- Introduzione: perché vale la pena di impegnarsi nella prevenzione
- Strategie di prevenzione: un primo confronto con le LG
- Focus on:
 - stile di vita
 - alimentazione
 - efficace riduzione ponderale
 - metformina
 - insulinizzazione



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Sistema Socio Sanitario

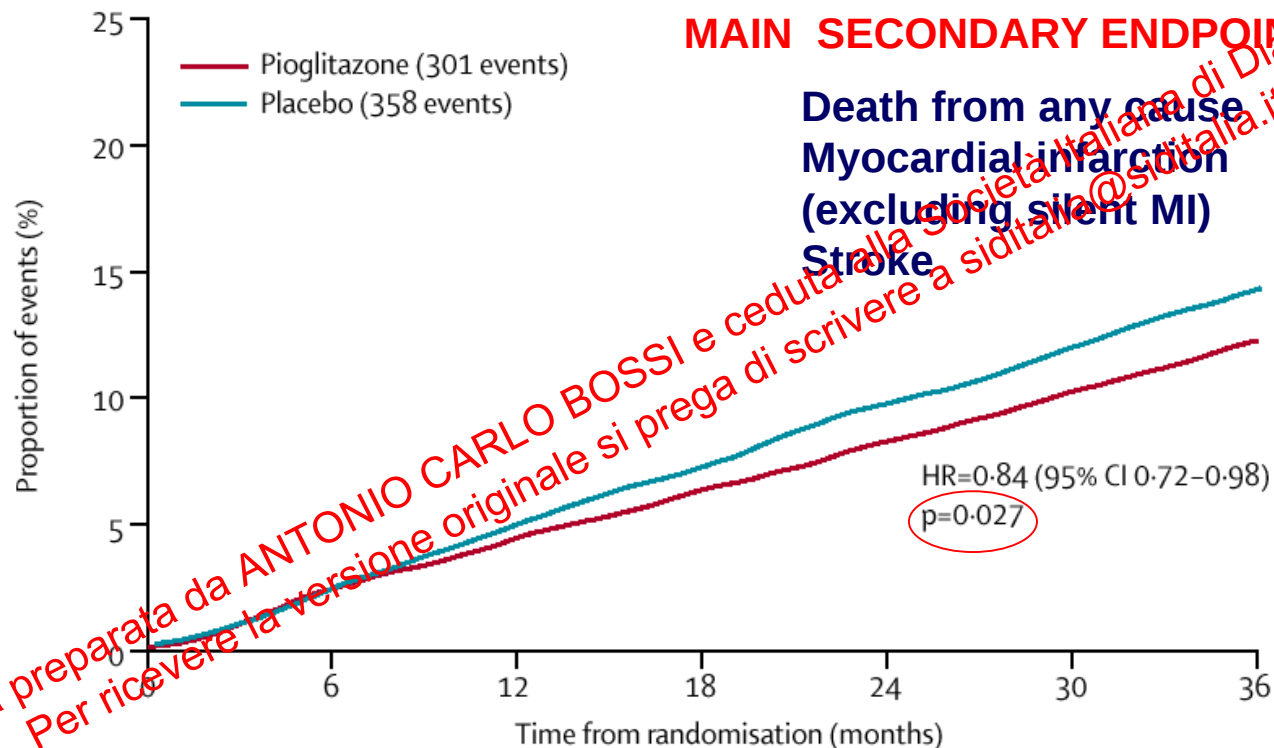


Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study

PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events



Numbers at risk

Pioglitazone	2536	2487	2435	2381	2336	396
Placebo	2566	2504	2442	2371	2315	390



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

JA Dormandy et al, on behalf of PROACTIVE
Investigators, *Lancet* 2005

Sistema Socio Sanitario

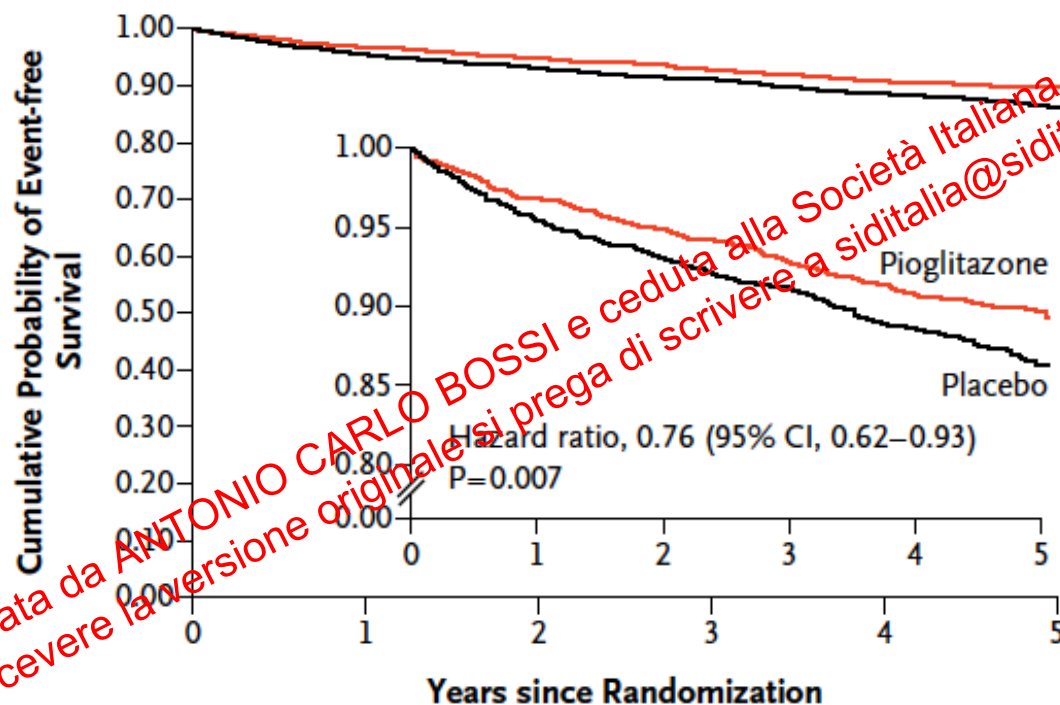


Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack (the IRIS trial): riduzione dell'outcome primario

Ictus fatale o non-fatale o MI



No. at Risk

Pioglitazone	1939	1793	1701	1491	1196	481
Placebo	1937	1778	1690	1476	1182	459



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Kernan WN et al.
February 17, 2016, NEJM.org

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial



Olga Vaccaro*, Maria Masulli*, Antonio Nicolucci, Enzo Bonora, Stefano Del Prato, Aldo P Maggioni, Angela A Rivellese, Sebastiano Squatrito, Carlo B Giorda, Giorgio Sesti, Paolo Mocarelli, Giuseppe Lucisano, Michele Sacco, Stefano Signorini, Fabrizio Cappellini, Gabriele Perriello, Anna Carla Babinj, Annunziata Lapolla, Giovanna Gregori, Carla Giordano, Laura Corsi, Raffaella Buzzetti, Gennaro Clemente, Graziano Di Cianni, Rossella Iannarelli, Renzo Cordera, Olga La Macchia, Chiara Zamboni, Cristiana Scaranna, Massimo Boemi, Ciriaco Vignone, Davide Lauro, Sergio Leotta, Elisabetta Dall'Aglio, Emanuela Cannarsa, Laura Tonutti, Giuseppe Pugliese, Antonio C Boschi, Roberto A. G. M., Francesco Dotta, Antonino Di Benedetto, Giuseppe Citro, Daniela Antenucci, Lucia Ricci, Francesco Giorgino, Costantino Santini, Agostino Gnasso, Salvatore De Cosmo, Donatella Zavaroni, Monica Vedovato, Agostino Consoli, Maria Calabrese, Paolo Di Bonito, Paolo C. Menzies, Gabriele Riccardi, for the Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) study group† under the mandate of the Italian Diabetes Society

3028 patients from 57 diabetes clinics in Italy.
1535 were assigned to pioglitazone (15-45mg die).
1493 to sulfonylureas (glibenclamide 2%, glimepiride 48%, gliclazide 50%).
At baseline, 335 (11%) participants had a previous CV event.
The study was stopped early on the basis of a futility analysis after a median follow-up of 57.3 months.

Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5: 887–97

Published **Online** September 13, 2017

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30317-0)

[S2213-8587\(17\)30317-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30317-0)



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

Diapositiva preparata da ANTONIO CARLO BOSSI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

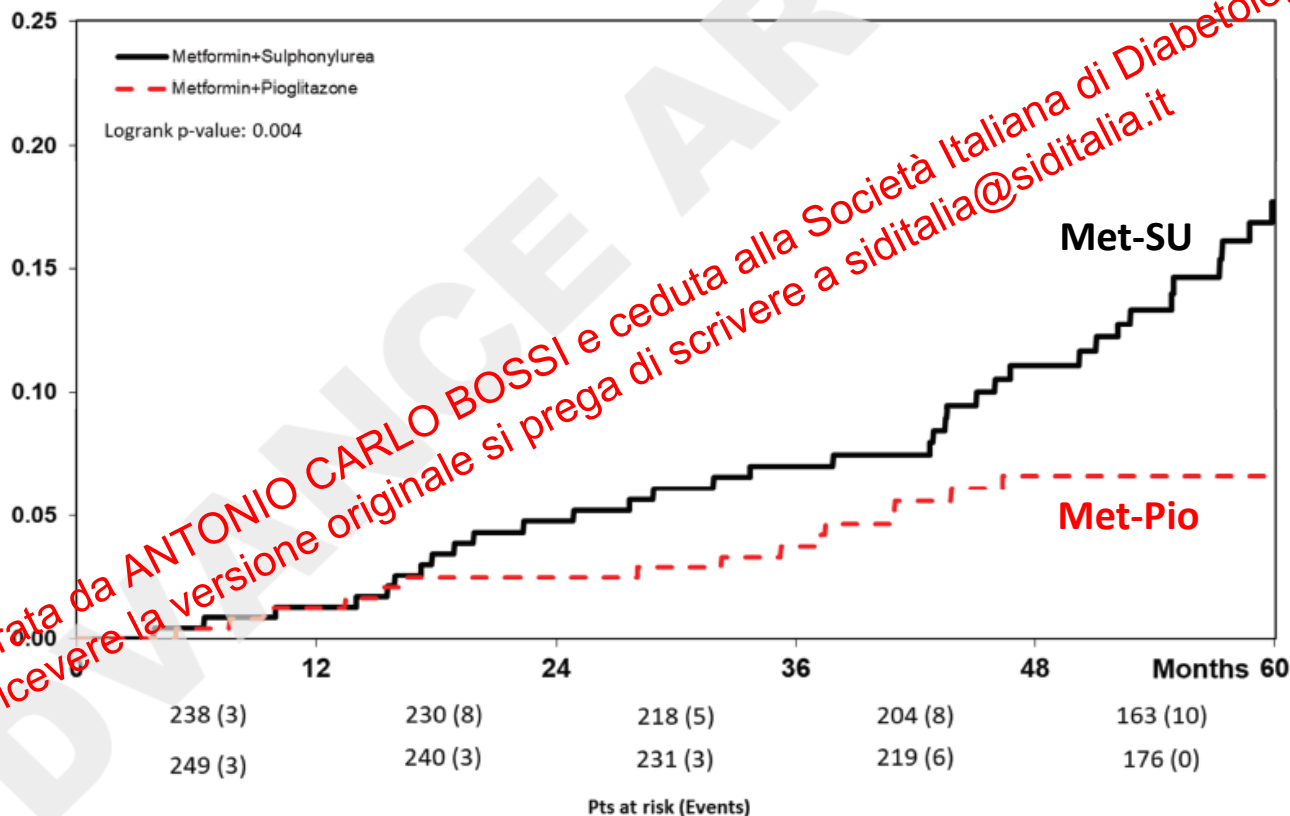
cumulative incidence of the outcome – composite of all-cause death, non-fatal MI, non-fatal stroke, urgent coronary revasc.

Metformin+Sulphonylurea
Metformin+Pioglitazone

Logrank p-value: 0.004

Months 60

Months	Met-SU (n)	Met-Pio (n)
0	238 (3)	249 (3)
12	230 (8)	240 (3)
24	218 (5)	231 (3)
36	204 (8)	219 (6)
48	163 (10)	176 (0)
60	163 (10)	176 (0)



doi: 10.1210/jc.2019-00361.

Regione Lombardia

ASST Bergamo Ovest

Misure di intervento non farmacologico e farmacologico per la prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete tipo 2

AGENDA

- Introduzione: perché vale la pena di impegnarsi nella prevenzione
- Strategie di prevenzione: un primo confronto con le LG
- Focus on:
 - stile di vita
 - alimentazione
 - efficace riduzione ponderale
 - metformina
 - glitazone
 - insulina basale



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia

The ORIGIN Trial Investigators*

BACKGROUND

The provision of sufficient basal insulin to normalize fasting plasma glucose levels may reduce cardiovascular events, but such a possibility has not been formally tested.

METHODS

We randomly assigned 12,537 people (mean age, 63.5 years) with cardiovascular risk factors plus impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, or type 2 diabetes to receive insulin glargine (with a target fasting blood glucose level of ≤ 95 mg per deciliter [5.3 mmol per liter]) or standard care and to receive n-3 fatty acids or placebo with the use of a 2-by-2 factorial design. The results of the comparison between insulin glargine and standard care are reported here. The coprimary outcomes were nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or death from cardiovascular causes and these events plus revascularization or hospitalization for heart failure.



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

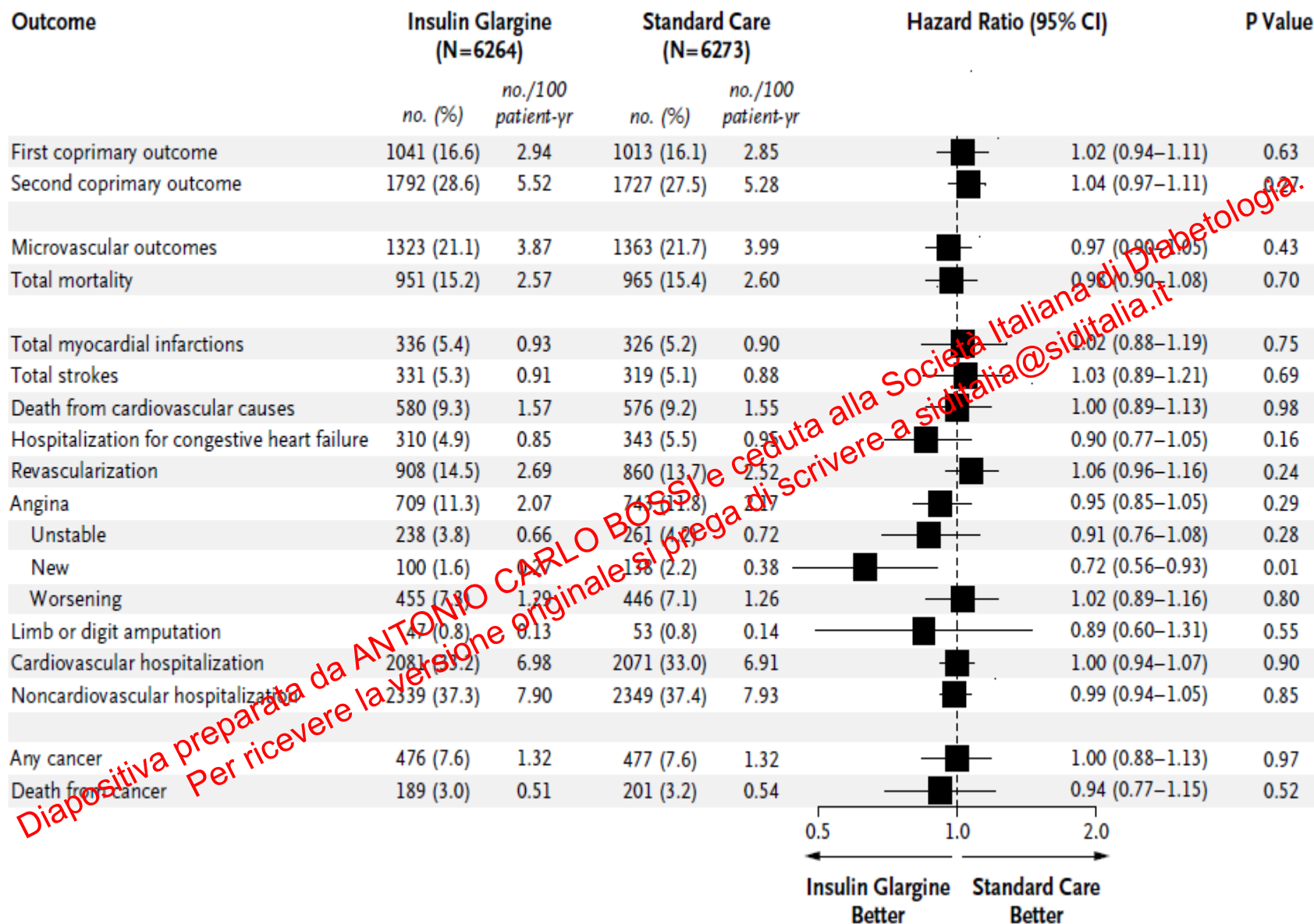
This article (10.1056/NEJMoal203858) was published on June 11, 2012, at NEJM.org.

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

This article (10.1056/NEJMoal203858) was
published on June 11, 2012, at NEJM.org.



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

Misure di intervento non farmacologico e farmacologico per la prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete tipo 2

AGENDA

- Introduzione: perché vale la pena di impegnarsi nella prevenzione
- Strategie di prevenzione: un primo confronto con le LG
- Focus on:
 - stile di vita
 - alimentazione
 - efficace riduzione ponderale
 - metformina
 - glitazone
 - insulina basale
 - SGLT2-i



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

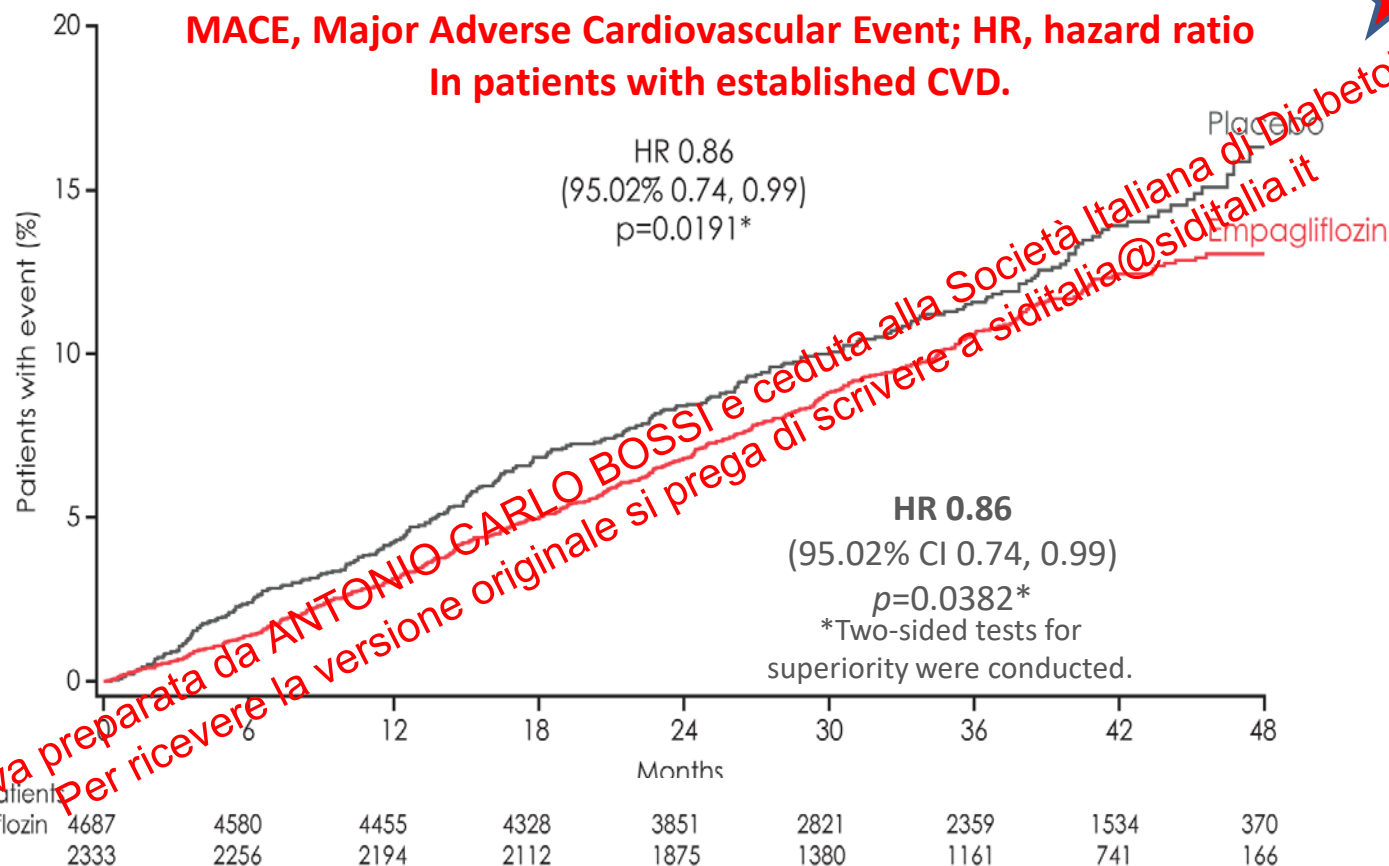
EMPAREG-OUTCOME

Primary outcome: 3-point MACE

Cumulative incidence function.

MACE, Major Adverse Cardiovascular Event; HR, hazard ratio

In patients with established CVD.



N=2333 placebo, 2342 Empagliflozin 10 mg e 2345 Empagliflozin 25 mg



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Zinman B, et Al. for the EMPA-REG OUTCOME Investigators.
This article was published on September 17, 2015,
at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720

Sistema Socio Sanitario

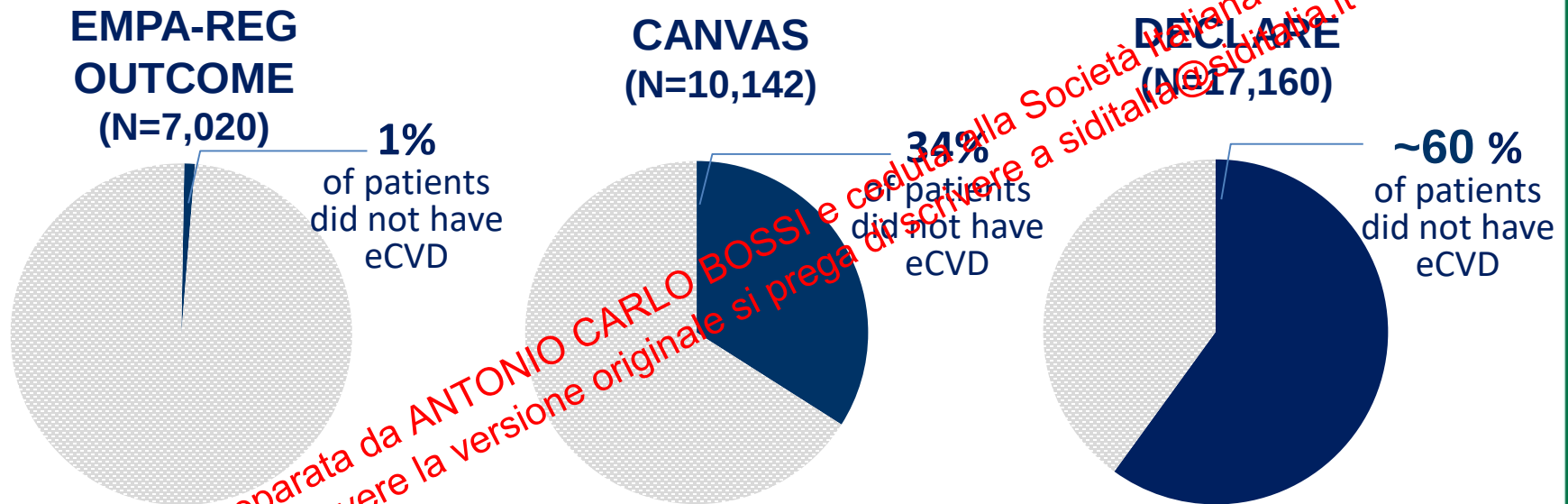


Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

Representation of the T2D patients with CV risk among the SGLT2i CV outcomes studies

The proportion of patients with and without established CVD varied across the three SGLT2 CV outcome studies



CV, cardiovascular; SGLT2, sodium glucose co-transporter 2; T2D, type 2 diabetes; eCVD, established CV disease.



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

1. Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128;
2. Neal B, et al. *N Engl J Med* 2017; DOI:
10.1056/NEJMoa1611925; 3. Sattar *Diabetologia*
(2013) 56:686–695 4. Raz I, et al. *Diabetes Obes Metab* 2018. <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13217>

Sistema Socio Sanitario

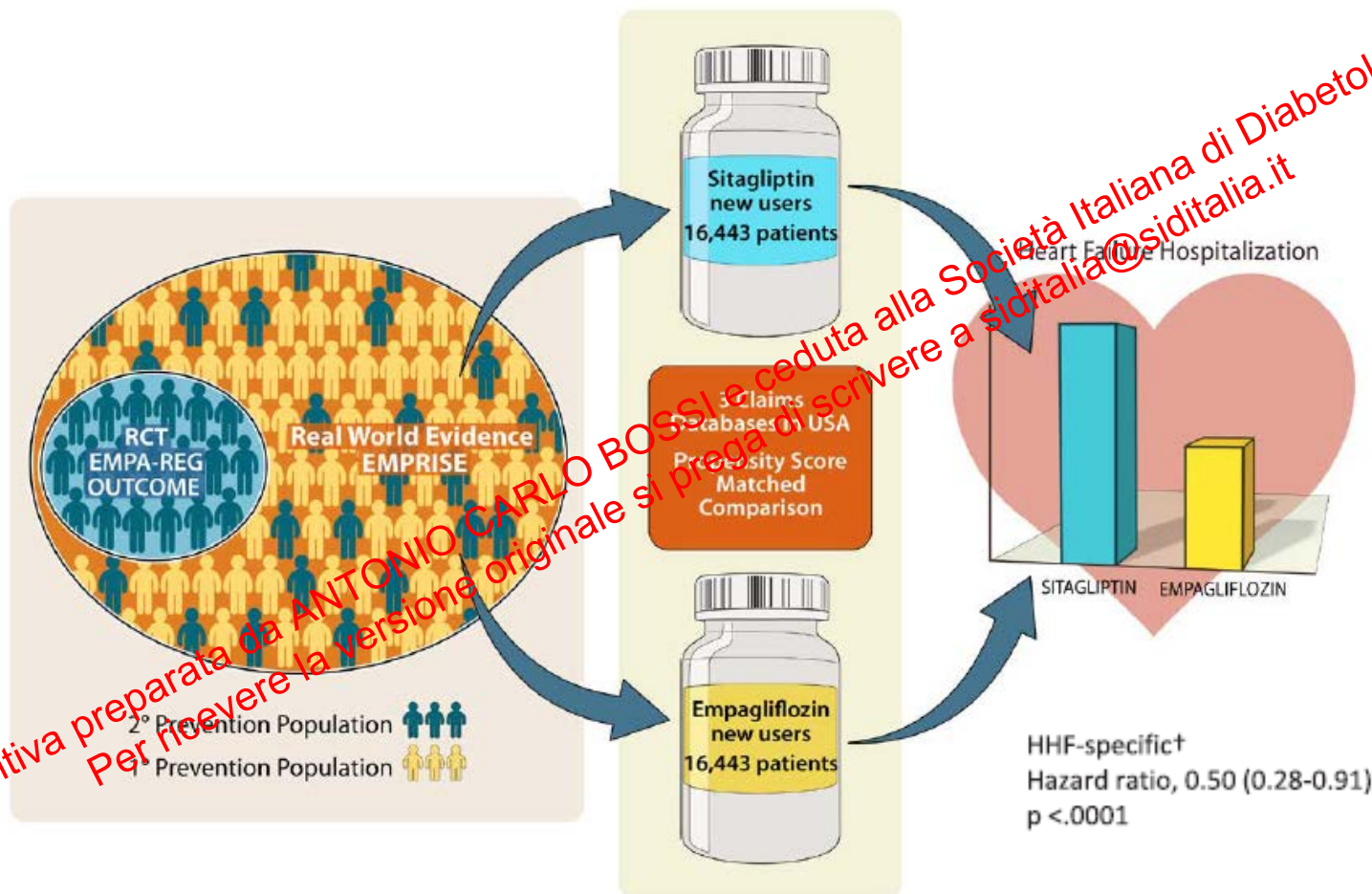


Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

Empagliflozin and Heart Failure

What Can We Learn From EMPRISE?



Diapositiva preparata da ANTONIO CARLO BOSSI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Misure di intervento non farmacologico e farmacologico per la prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete tipo 2

AGENDA

- Introduzione: perché vale la pena di impegnarsi nella prevenzione
- Strategie di prevenzione: un primo confronto con le LG
- Focus on:
 - stile di vita
 - alimentazione
 - efficace riduzione ponderale
 - metformina
 - glitazone
 - insulina basale
 - SGLT2-i
 - GLP1-RA



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

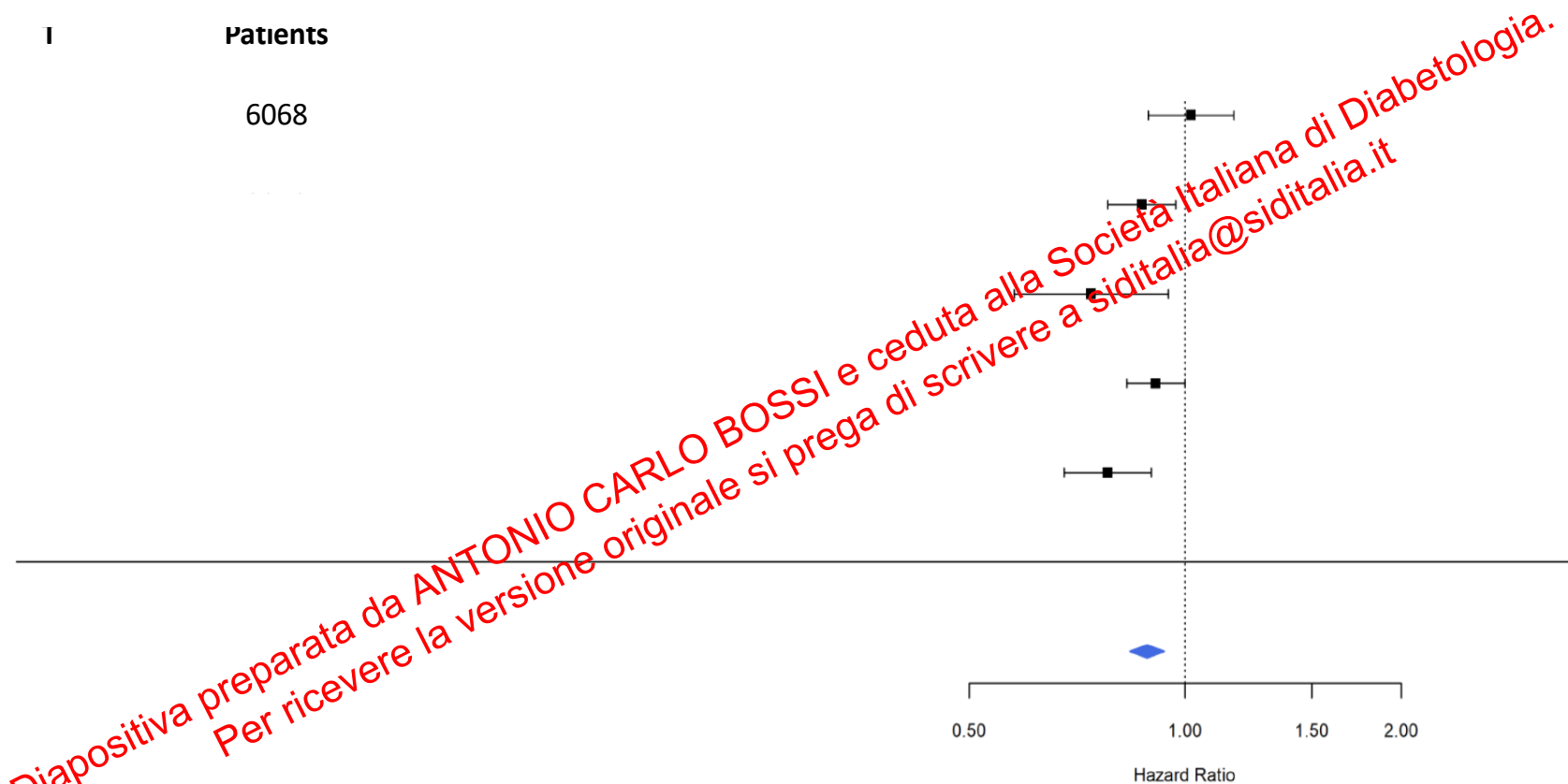
Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

Meta-analysis of MACE (GLP-1 RA CVOTs)



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Zelniker TA et al.
Circulation 2019; 23; 2022-2031

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

Meta-analysis of MACE (GLP-1 RA CVOTs)

Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease

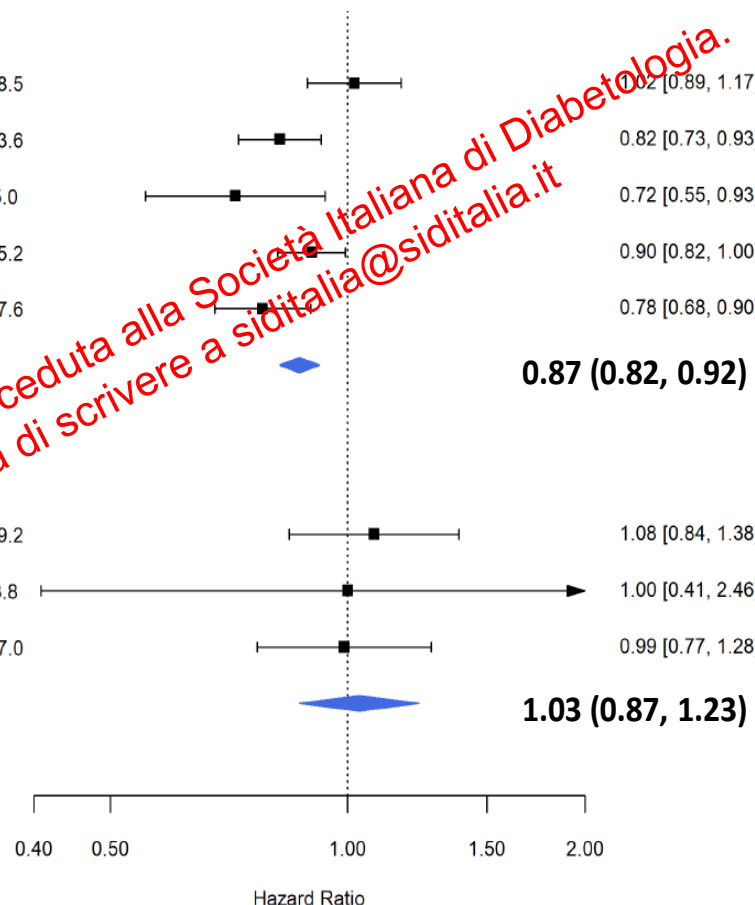
ELIXA	6068	805	406/3034	399/3034	18.5	0.82 [0.89, 1.17]
LEADER	6775	1051	480/3403	571/3372	23.6	0.82 [0.73, 0.93]
SUSTAIN-6	2735	235	98/1353	137/1382	5.0	0.72 [0.55, 0.93]
EXSCEL	10782	1508	722/5394	786/5388	35.2	0.90 [0.82, 1.00]
HARMONY	9463	766	338/4731	428/4732	17.6	0.78 [0.68, 0.90]

Fixed Effects P-value < 0.001

Multiple Risk Factor

LEADER	2565	251	128/1265	123/1190	49.2	1.08 [0.84, 1.38]
SUSTAIN-6	562	19	10/295	9/267	3.8	1.00 [0.41, 2.46]
EXSCEL	3970	236	117/1962	119/2008	47.0	0.99 [0.77, 1.28]

Fixed Effects P-value = 0.71



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Zelniker TA et al.
Circulation 2019; 23; 2022-2031

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

Key Characteristics of GLP-1 Receptor Agonist Cardiovascular Outcomes Trials

	ELIXA ⁷	LEADER ⁶	SUSTAIN 6 ⁵	EXSCEL ²	Harmony Outcomes ³	REWIND ^{1,4}
Drug tested	Lixisenatide	Liraglutide	Semaglutide	Exenatide	Albiglutide	Dulaglutide
Dose	20 µg/day	1.8 mg/day	0.5 or 1 mg/wk	2 mg/wk	30 mg/wk, up to 50 mg/wk	1.5 mg/wk
N	6068	9340	3297	14,752	9463	9901
Mean age, years	60	64	65	62	64	66
Women, %	31	36	39	38	31	46
Prior CVD ^a , %	100 ^d	81 ^c	83 ^b	73 ^e	100 ^f	31 ^g
Mean BMI, kg/m ²	30	33	33	32	32	32
Mean HbA1c, %	7.7	8.7	8.7	8.0	8.7	7.3
Median follow up	2.1 years	3.8 years	2.1 years	3.2 years	1.6 years	5.4 years

In the REWIND study, participants were similar to the sorts of ambulatory patients with type 2 DM & CV risk factors who are routinely seen in clinical practice

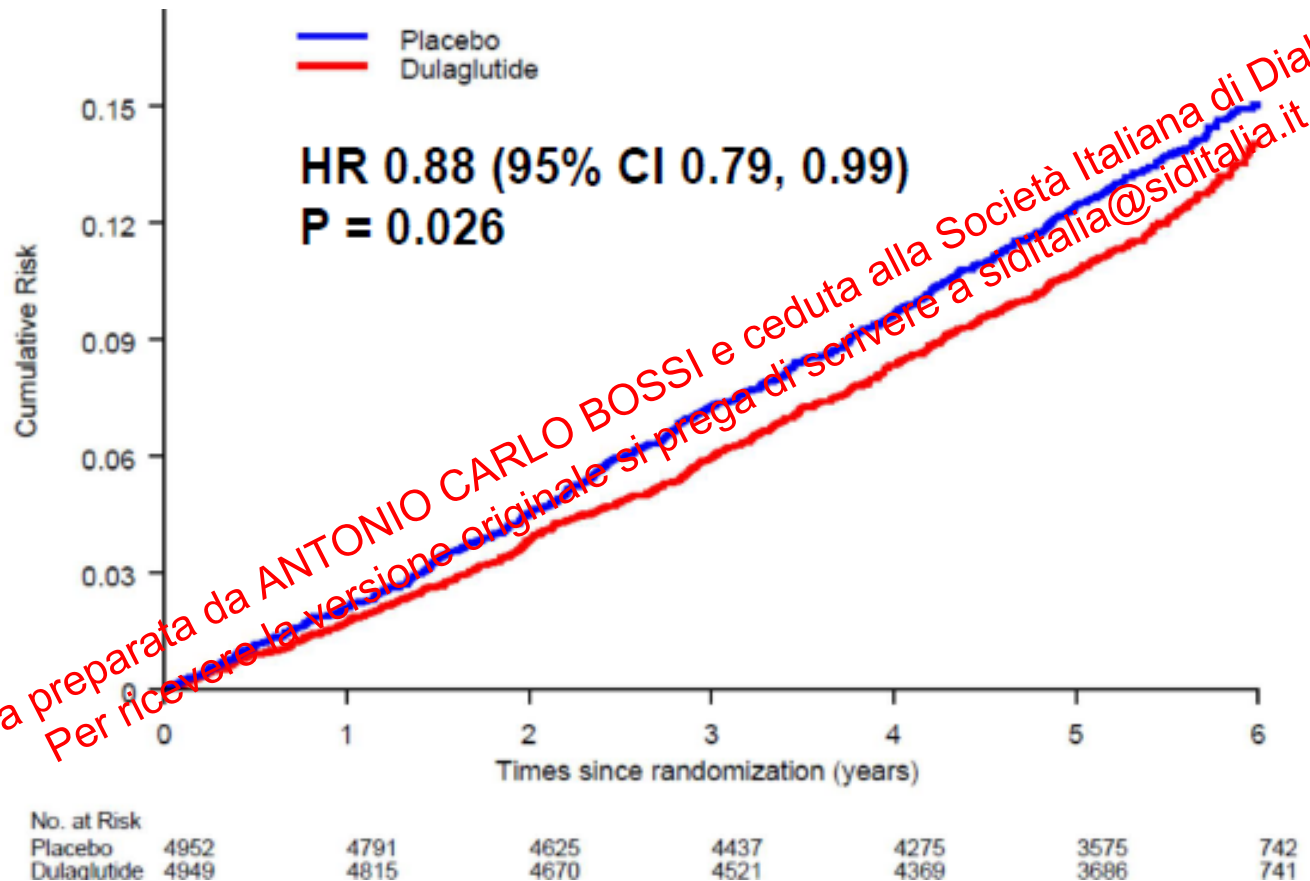
1. Gerstein HC et al. Diabetes Obes Metab 2018;20(1):42-9
2. Holman RR et al. N Engl J Med 2017;377(13):1228-39
3. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al. Lancet. 2018; (published online Oct 2.)
4. Eli Lilly and Company. 2018. Available at: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/trulicity-dulaglutide-demonstrates-superiority-reduction>. Accessed 5 Nov 2018.
5. Marso SP, et al, New Eng J of Med. 2016;375(19):1834-1844.
6. Marso SP et al, New Eng J of Med. 2016;375(4):311-322.
7. Pfeffer MA et al, New Eng J of Med. 2015;373(23):2247-2257.



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Sistema Socio Sanitario
 Regione Lombardia
ASST Bergamo Ovest

Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial (settled for superiority).



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Gerstein HC, et Al. *for the REWIND Investigators*
The Lancet. Published **Online** June 10, 2019
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

Misure di intervento non farmacologico e farmacologico per la prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete tipo 2

AGENDA

- Introduzione: perché vale la pena di impegnarsi nella prevenzione
- Strategie di prevenzione: un primo confronto con le LG
- Focus on:
 - stile di vita
 - alimentazione
 - efficace riduzione ponderale
 - metformina
 - inibizione di glucagon-like peptide-1 (GLP-1)
 - SGLT2-i
 - GLP1-RA
- Un ulteriore confronto con le LG (2019)



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Sistema Socio Sanitario

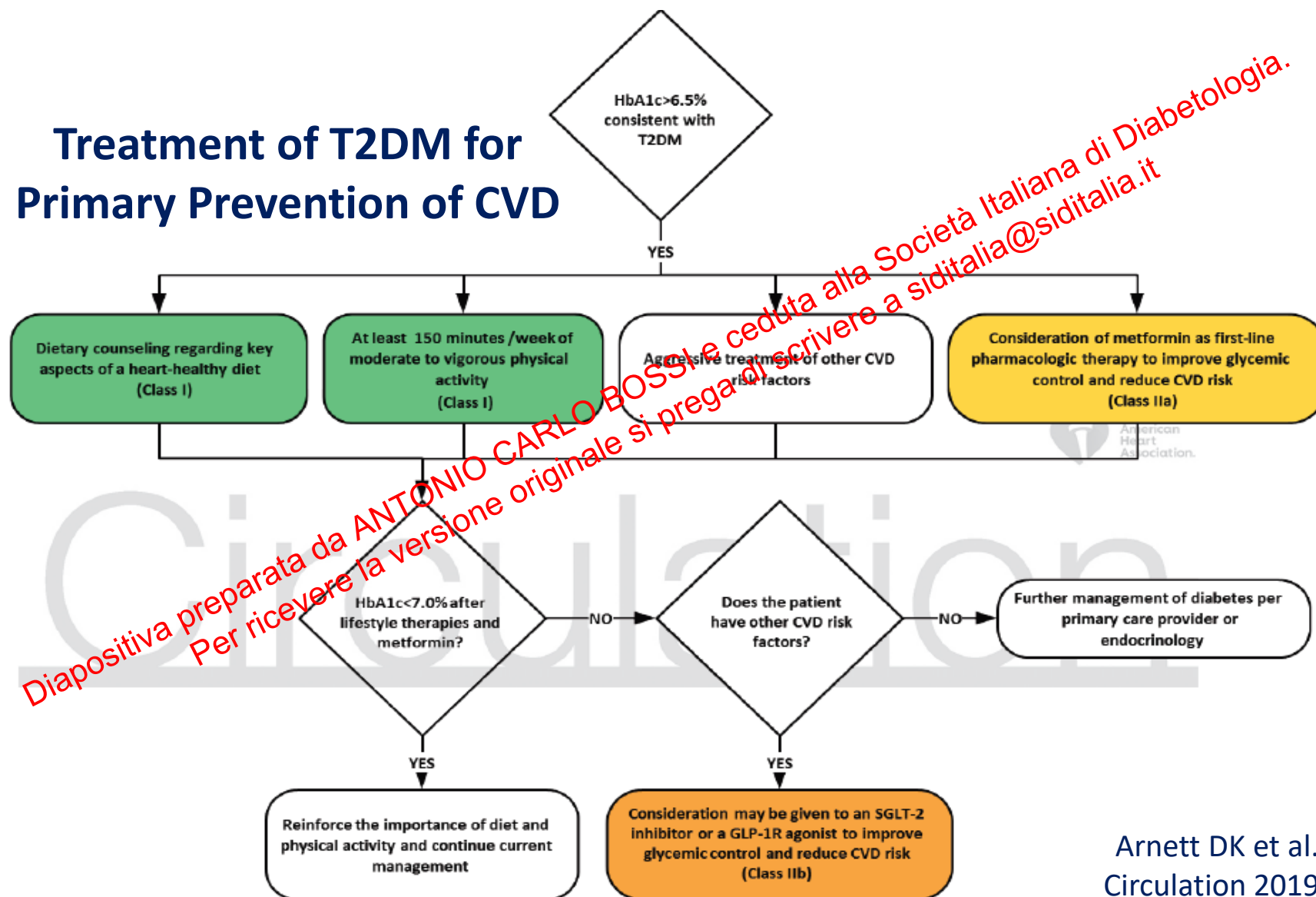


Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease

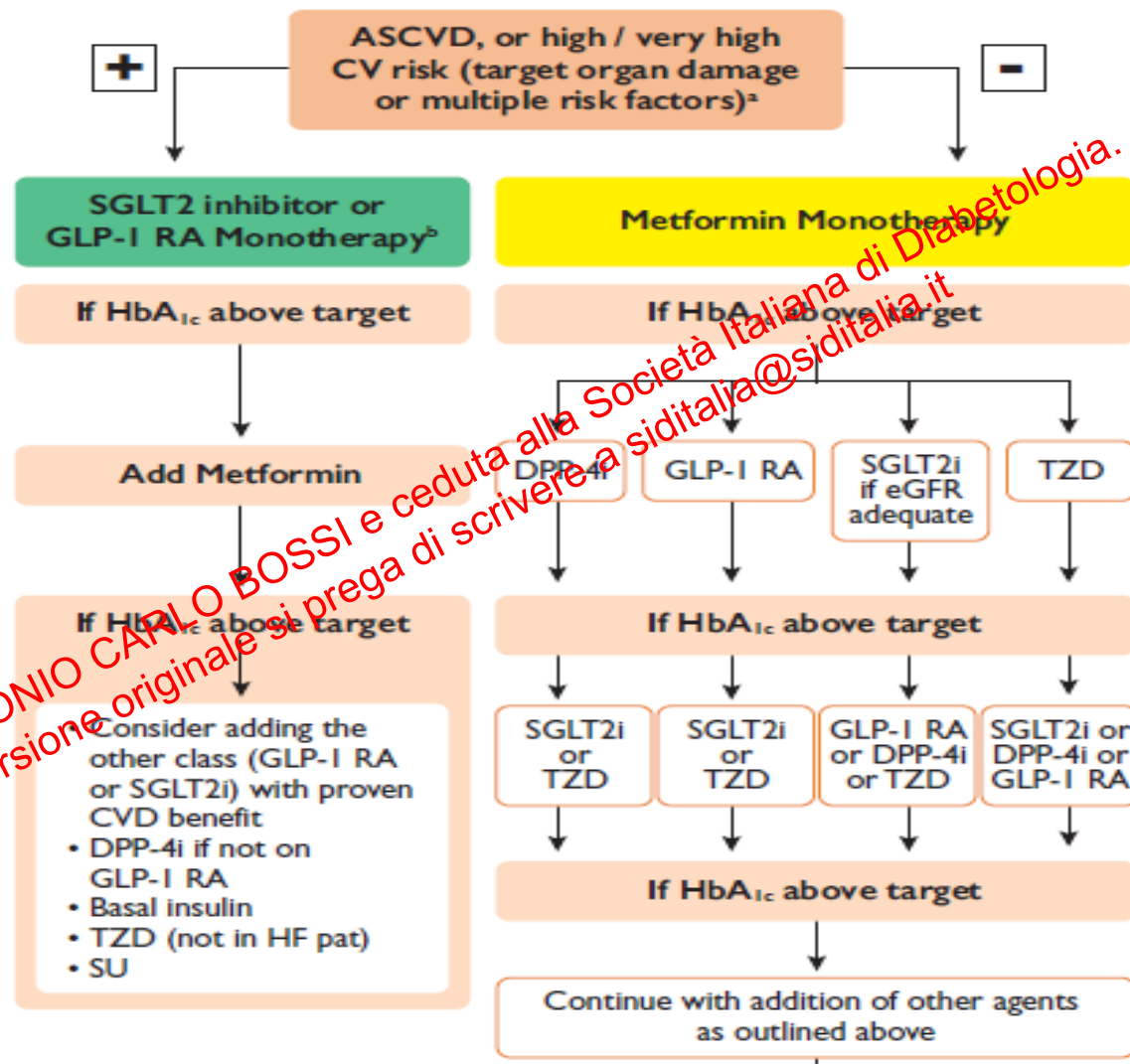
Treatment of T2DM for Primary Prevention of CVD



2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD

The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

A Type 2 DM - Drug naïve patients



ESC

European Society of Cardiology

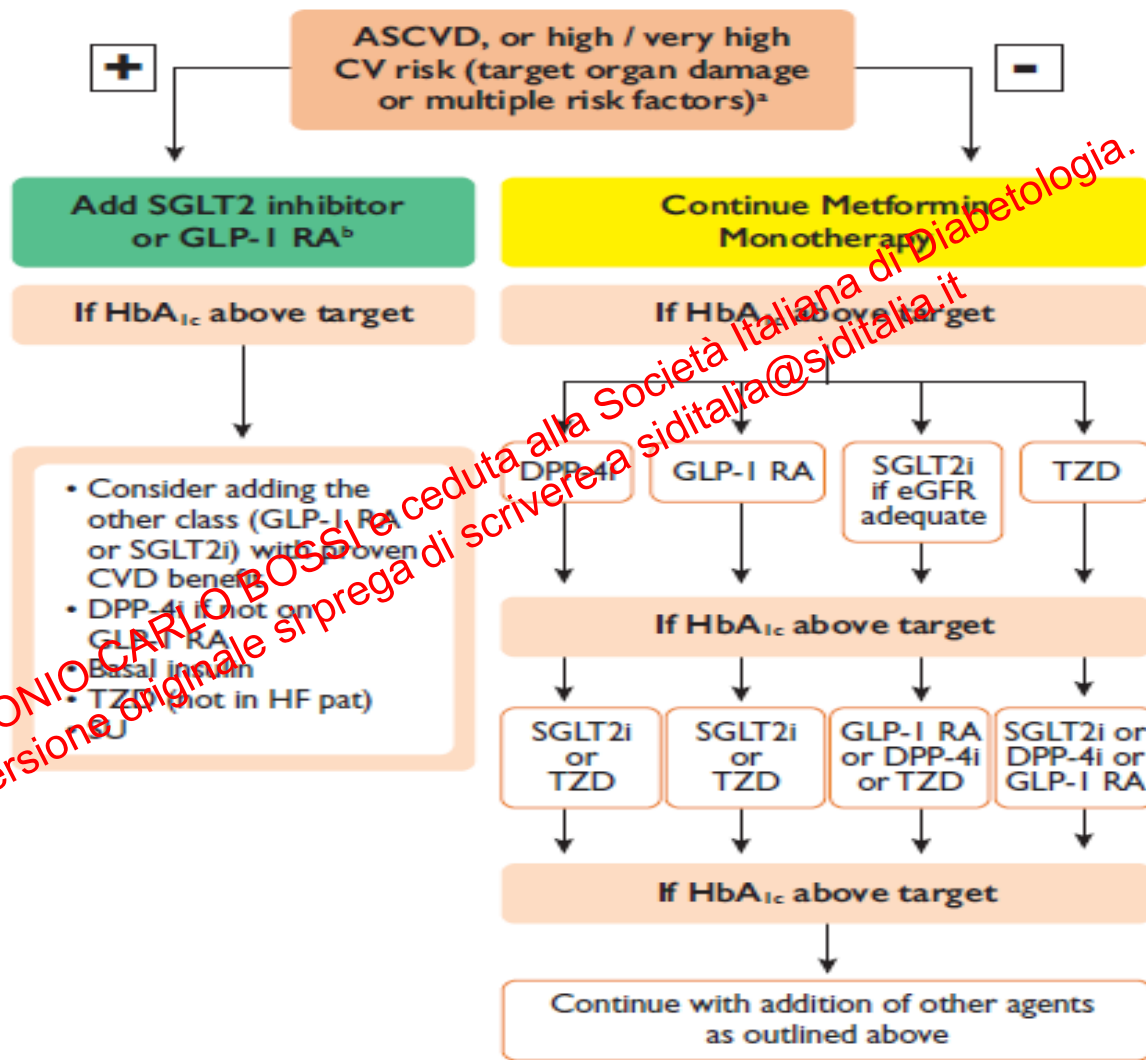
European Heart Journal (2019) 00, 1–69

doi:10.1093/eurheartj/ehz486

2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD

The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

B Type 2 DM - On metformin



European Society of Cardiology

European Heart Journal (2019) 00, 1–69
doi:10.1093/eurheartj/ehz486

Misure di intervento non farmacologico e farmacologico per la prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete tipo 2

AGENDA

- Introduzione: perché vale la pena di impegnarsi nella prevenzione
- Strategie di prevenzione: un primo confronto con le LG
- Focus on:
 - stile di vita
 - alimentazione
 - efficace riduzione ponderale
 - metformina
 - inibitori di glucagon-like peptide 1 (GLP-1)
 - SGLT2-i
 - GLP1-RA
 - altri strumenti di prevenzione
- Conclusioni ponderate



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

Efficacia di comprovate misure cardiovascolari

1

nella prevenzione dell'infarto miocardico

Intervento coronarico	Prevenzione	Efficacia/efficienza intervento contro l'infarto miocardico acuto (%)
Cessazione fumo sigaretta	Secondaria	32-43
Statine	Secondaria	19-30
Farmaci antipertensivi	Secondaria	17-25



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

MacIntyre CR. et al. Influenza vaccine as a coronary
intervention for prevention of myocardial infarction.
Heart 2016;102:1953–1956.

Sistema Socio Sanitario



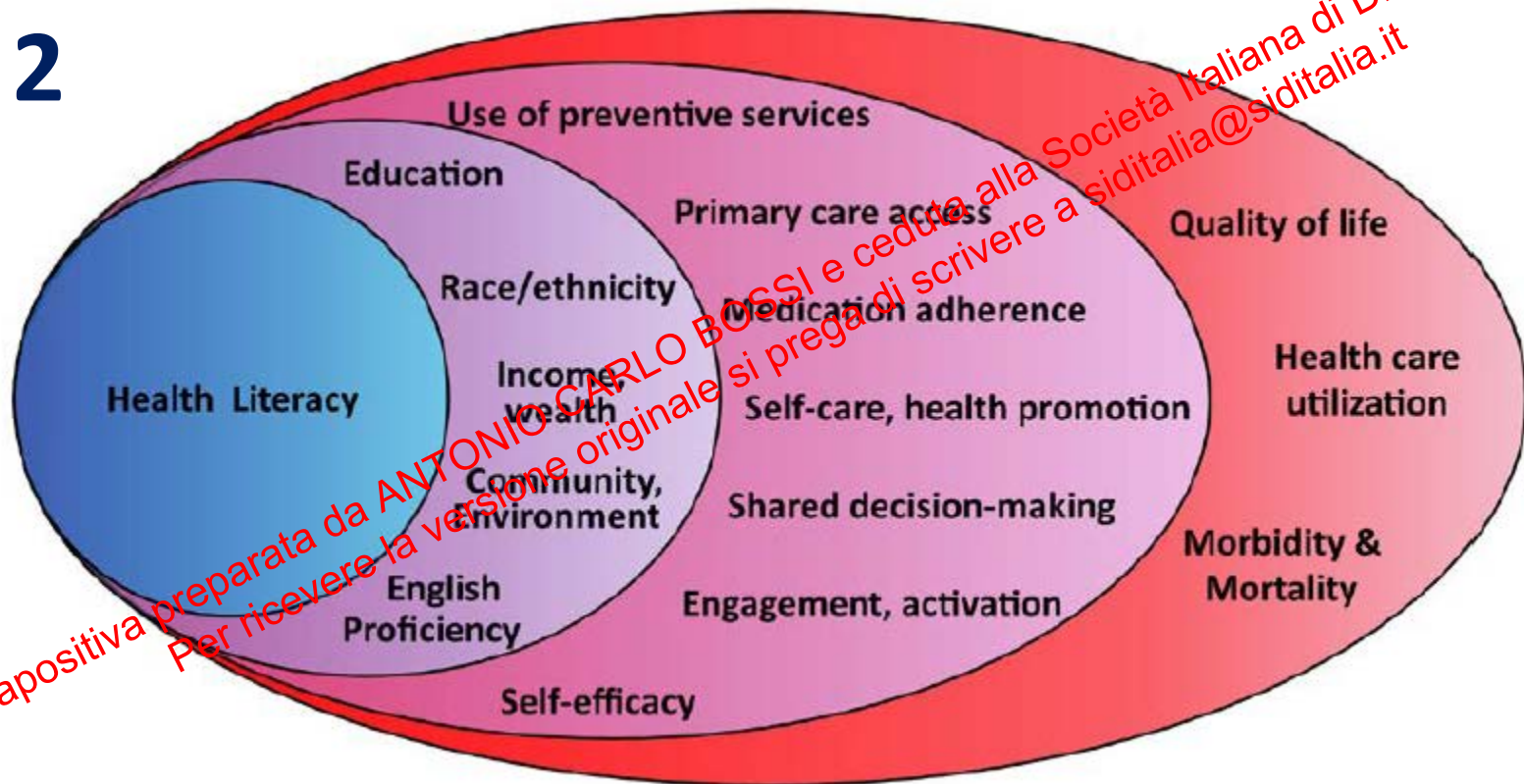
Regione
Lombardia

ASST Bergamo Ovest

AHA SCIENTIFIC STATEMENT

Health Literacy and Cardiovascular Disease: Fundamental Relevance to Primary and Secondary Prevention

2



3

*In a world that is increasingly stressful
and less predictable,
more economically challenging
and politically less governable,
Medicine is still about looking after the
individual who seeks care.*

*When health care is measured
by a “medical loss ratio”,
and the percentage of spending on health care
is considered a “loss”,
then we are really lost.*



UOC Malattie Endocrine
Centro Regionale Diabete
Centro Studi Aterosclerosi

Eric Manheimer, MD. Twelve patients.
Grand Central Publishing. 2012
New York – Boston

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

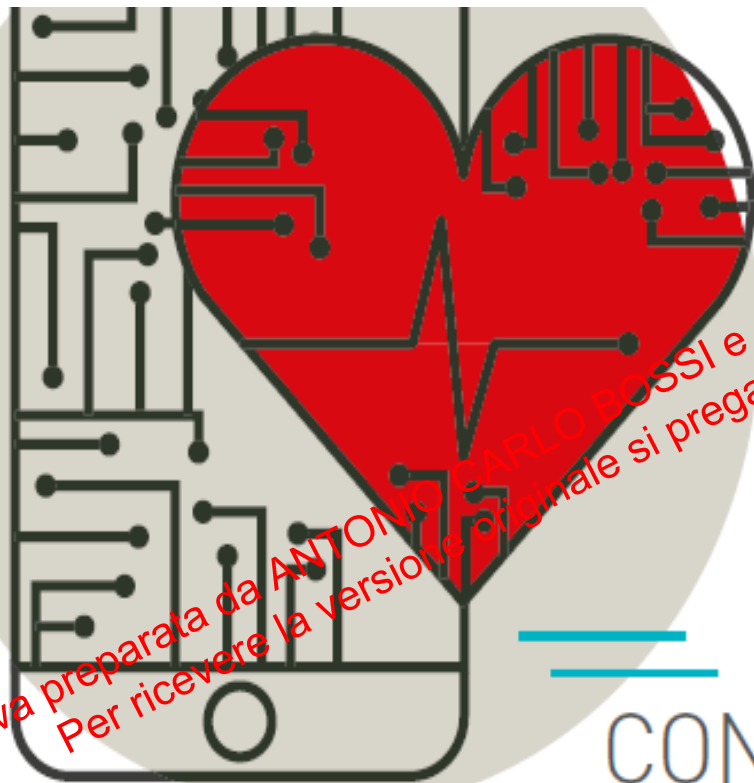
ASST Bergamo Ovest

Misure di intervento non farmacologico e farmacologico per la prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete tipo 2

Antonio C. Bossi - Treviglio (BG)



9 OTTOBRE 2019
MILANO



Diapositiva preparata da ANTONIO CARLO BOSSI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

CORRETTA
GESTIONE
DEL PAZIENTE
CON **DIABETE TIPO
AD ALTO RISCHIO
CARDIOVASCOLARE**

GRAZIE

per la vostra attenzione!