



IL CROSS-TALK
cuore-rene

FISIOPATOLOGIA
ED ASPETTI CLINICI

MILANO 15 OTTOBRE 2019

CASO CLINICO

TERESA VANESSA FIORENTINO

Ricercatore Medicina Interna
Università Magna Graecia di Catanzaro

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

DISCLOSURE

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

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

La Sig.ra **TERESA C.** di 60 anni si sottopone a visita
ambulatoriale presso la nostra UO a febbraio 2018.

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

ANAMNESI FAMILIARE: padre deceduto per IMA a 67 anni, madre deceduta a 87 anni per cause non specificate, affetta da IA. 1 fratello deceduto a 58 anni per IMA.

ANAMNESI FISIOLOGICA: Sviluppo psico-fisico nella norma, menarca 13 anni, sposata con 1 figlio in abs di 37 anni, menopausa a 35 anni per istero-annessectomia per fibromatosi uterina

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

ANAMNESI PATOLOGICA:

Ipertensione arteriosa e dislipidemia da circa 25 anni.

Diabete mellito tipo 2 dall'età di 45 anni in trattamento con Metformina 500 mg x 2/die. Retinopatia diabetica non proliferante da circa 3 anni.

Malattia da reflusso GE e poliposi del colon in follow-up gastroenterologico.

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

TERAPIA DOMICILIARE:

Esomeprazolo 20 mg 1 cpr ore 8.00

Irbesartan 300 mg 1cpr ore 8.00

Amlodipina 5 mg 1cpr ore 18.00

Simvastatina 20 mg 1 cpr ore 22.00

Metformina 500 mg 1 cpr a pranzo e 1 cpr a cena

Diapositiva preparata da TERESA VANESCA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Non esibisce profili glicemici domiciliari e riferisce di non seguire con scrupolosità la dieta

ESAME OBIETTIVO

Peso: 65 kg **Altezza:** 1,45 m **CA:** 98 cm **CF:** 104 cm **BMI:** 31 kg/m²

PA: 140/90 mmHg **FC:** 85 bpm

EO. App. CV: Attività cardiaca ritmica, toni validi, **soffio sistolico mitralico**. Polsi periferici normosfigmici. Indice di Winsor: 1,2 dx e 1,1 a sx

E.O Torace: emitoraci simmetrici e normoespandibili, FVT normotrasmesso, SCP su tutto l'ambito, MV presente

E.O Addome: Addome globoso per adipe, non dolente alla palpazione. **Fegato debordante 2 cm dall'arcata costale**. Milza non palpabile. Suono timpanico enterocolico. Peristalsi valida.

ESAMI EMATOCHIMICI

	Febbraio 2018
Glicemia	140 mg/dl
HbA1c	7.5 %
Colesterolo totale	150 mg/dl
Trigliceridi	165 mg/dl
HDL	40 mg/dl
Colesterolo LDL calcolato	77 mg/dl
Creatinina	0,53 mg/dl
eGFR (EPI-CKD)	103 ml/min/1,73m2
Albuminuria	50 mg/g

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

ESAMI STRUMENTALI

ECG (gennaio 2018): Ritmo sinusale a FC 80 bpm. Asse QRS +15°- Nei limiti della norma la conduzione AV ed IV. Turbe aspecifiche della ripolarizzazione ventricolare.

Ecocardiogramma (gennaio 2018): cardiopatia ipertensiva, insufficienza mitralica di grado lieve, FE 50%

Ecografia addome superiore (dicembre 2017): steatosi epatica

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

CONSIDERAZIONI

La sig.ra TERESA C. è affetta da:

- Diabete tipo 2
- Retinopatia diabetica non proliferante
- Obesità I grado
- Steatosi epatica
- Ipertensione arteriosa e cardiopatia ipertensiva
- Dislipidemia
- Microalbuminuria

No segni di vasculopatia periferica. No eventi CV

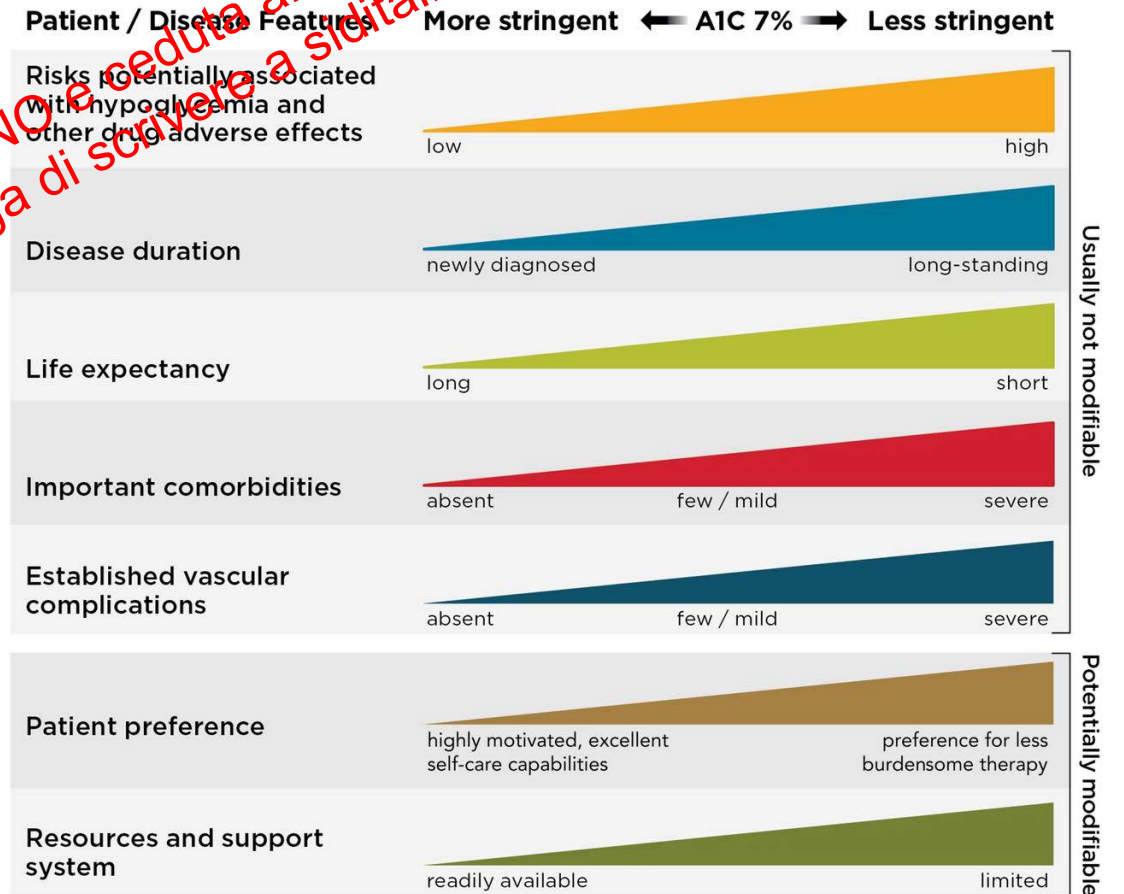
Diapositiva preparata da VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Quale target glicemico?

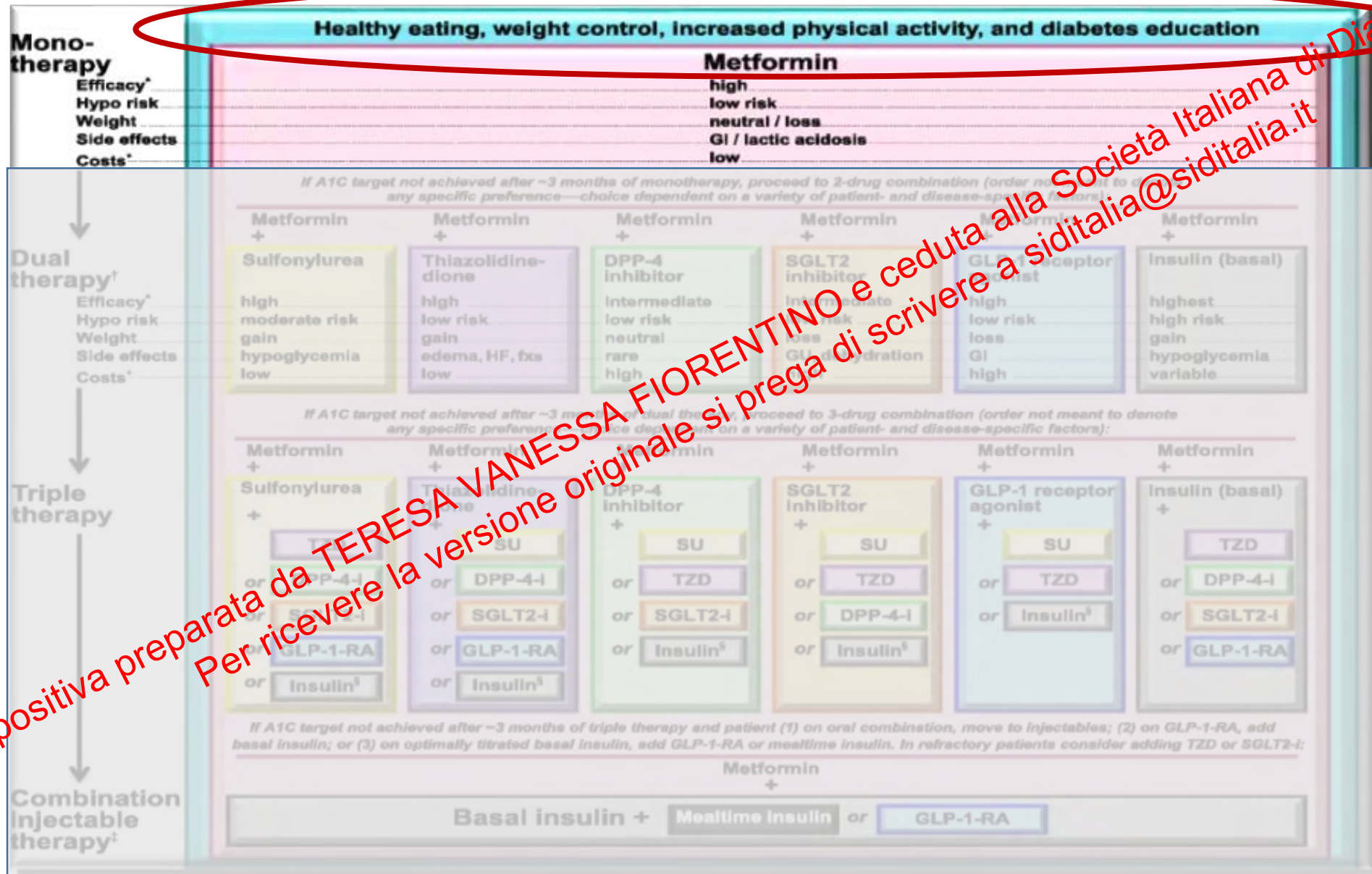
Table 6.2—Summary of glycemic recommendations for many nonpregnant adults with diabetes

A1C	<7.0% (53 mmol/mol)*
Preprandial capillary plasma glucose	80–130 mg/dL* (4.4–7.2 mmol/L)
Peak postprandial capillary plasma glucose†	<180 mg/dL* (10.0 mmol/L)

Approach to Individualization of Glycemic Targets



Quali modifiche terapeutiche sono da consigliare alla Sig.ra ?



Quali modifiche terapeutiche sono da consigliare alla Sig.ra ?

1. APPROCCIO EDUCAZIONALE:

-monitoraggio domiciliare della glicemia

-Dieta 1500 Kcal/die in 6 pasti

-Attività fisica

DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT

Recommendations

5.1 In accordance with the national standards for diabetes self-management education and support, all people with diabetes should participate in diabetes self-management education to facilitate the knowledge, skills, and ability necessary for diabetes self-care. Diabetes self-management support is additionally recommended to assist with implementing and sustaining skills and behaviors needed for ongoing self-management. **B**

Table 5.1—Medical nutrition therapy recommendations

Topic	Recommendations	Evidence rating
Effectiveness of nutrition therapy	5.6 An individualized medical nutrition therapy program as needed to achieve treatment goals, preferably provided by a registered dietitian, <u>is recommended for all people with type 1 or type 2 diabetes, prediabetes, and gestational diabetes mellitus.</u>	A
	5.7 A simple and effective approach to glycemia and weight management emphasizing portion control and healthy food choices may be considered for those with type 2 diabetes who are not taking insulin, who have limited health literacy or numeracy, or who are older and prone to hypoglycemia.	B

PHYSICAL ACTIVITY

Recommendations

5.25 Most adults with type 1 **C** and type 2 **B** diabetes should engage in 150 min or more of moderate-to-vigorous intensity aerobic activity per week, spread over at least 3 days/week, with no more than 2 consecutive days without activity. Shorter durations (minimum 75 min/week) of vigorous-intensity or interval training may be sufficient for younger and more physically fit individuals.

Quali modifiche terapeutiche sono da consigliare alla Sig.ra ?

Aumenta dosaggio Metformina a 1000 mg 1 cpr x 2/die

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Al controllo ambulatoriale successivo (giugno 2018)

Peso: 62 kg (↓-3 Kg)

BMI: 29,4 kg/m²

PA: 132/82 mmHg (↓)

FC: 80 bpm

	Febbraio 2018	Giugno 2018
➡ Glicemia	140 mg/dl	120 mg/dl
➡ HbA1c	7.5 %	7.1 %
Colesterolo totale	150 mg/dl	154 mg/dl
➡ Trigliceridi	165 mg/dl	149 mg/dl
HDL	40 mg/dl	50 mg/dl
➡ Colesterolo LDL calcolato	77 mg/dl	74 mg/dl
Creatinina	0,53	0,56
eGFR (EPI-CKD)	103 ml/min/1,73m ²	101 ml/min/1,73m ²
Albuminuria	50 mg/g	-----

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Al controllo ambulatoriale successivo (giugno 2018)

PROFILI GLICEMICI

Glicemia al mattino: 120 mg/dl

Glicemia prima di pranzo: 100 mg/dl

Glicemia dopo pranzo: 155 mg/dl

Glicemia prima di cena: 120 mg/dl

Glicemia dopo cena: 150 mg/dl

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Al controllo ambulatoriale successivo (giugno 2018)

La Sig.ra TERESA C continua la seguente terapia:

- Dieta 1500 kcal/die
- Attività fisica (almeno 30 min di camminata al giorno)
- Metformina 1000 mg 1 cpr a pranzo e 1 cpr a cena

- Esomeprazolo 20 mg 1 cpr ore 8.00
- Irbesartan 300 mg 1cpr ore 8.00
- Amlodipina 5 mg 1cpr ore 18.00
- Simvastatina 20 mg 1 cpr ore 22.00

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

La Sig.ra Teresa C salta i successivi controlli ambulatoriali...

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

....a Giugno 2019

La Sig.ra Teresa C si sottopone a visita ambulatoriale.

Lamenta **dispnea e ridotta tolleranza a sforzi di lieve-moderata intensità** da circa 2 mesi.

Riferisce di aver continuato a seguire la terapia domiciliare precedentemente consigliata.

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

ESAME OBIETTIVO

Peso: 66 kg (↑ + 4Kg) **BMI:** 31,4 kg/m² (↑) **CA:** 99 cm (↑) **CF:** 104 cm

PA: 150/90 mmHg (↑) **FC:** 86 bpm (↑)

EO. App. CV: Attività cardiaca ritmica, toni validi, soffio sistolico mitralico. Polsi periferici normosfigmici. **Edema bilaterale arti inferiori (caviglie).**

E.O Torace: emitoraci simmetrici e normoespandibili, FVT normotrasnesso, SCP su tutto l'ambito, MV presente

E.O Addome: Addome globoso per adipe, non dolente alla palpazione. Fegato debordante 2 cm dall'arcata costale. Milza non palpabile. Suono timpanico enterocolico. Peristalsi valida.

ESAMI EMATOCHIMICI

	Febbraio 2018	Giugno 2018	Giugno 2019	
Glicemia	140 mg/dl	120 mg/dl	152 mg/dl	←
HbA1c	7.5 %	7.1 %	7.8 %	←
Colesterolo totale	150 mg/dl	154 mg/dl	156 mg/dl	
Trigliceridi	165 mg/dl	149 mg/dl	164 mg/dl	←
HDL	40 mg/dl	50 mg/dl	40 mg/dl	←
Colesterolo LDL calcolato	77 mg/dl	74 mg/dl	83 mg/dl	
Creatinina	0,53	0,56	0,65	
eGFR (EPI-CKD)	103 ml/min/1,73m2	101 ml/min/1,73m2	96 ml/min/1,73m2	
Albuminuria	50 mg/g		90 mg/g	←

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

PROFILI GLICEMICI

Glicemia al mattino: 145 mg/dl

Glicemia prima di pranzo: 160 mg/dl

Glicemia dopo pranzo: 200 mg/dl

Glicemia prima di cena: 150 mg/dl

Glicemia dopo cena: 200 mg/dl

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

**Per un migliore inquadramento diagnostico-terapeutico la Sig.ra viene
ricoverata in regime di Day Hospital presso la nostra UOC.**

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

ESAMI EMATOCHIMICI (I)

	21 Giugno 2019
→ Glicemia	150 mg/dl
Insulinemia	11
→ HbA1c	7.8 %
Colesterolo totale	156 mg/dl
→ Trigliceridi	164 mg/dl
HDL	40 mg/dl
→ Colesterolo LDL calcolato	83 mg/dl
Creatinina	0,65
eGFR (EPI-CKD)	96 ml/min/1,73m2
→ Albuminuria	92 mg/g
AST	25 UI/L
ALT	30 UI/L
GGT	30 UI/L

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

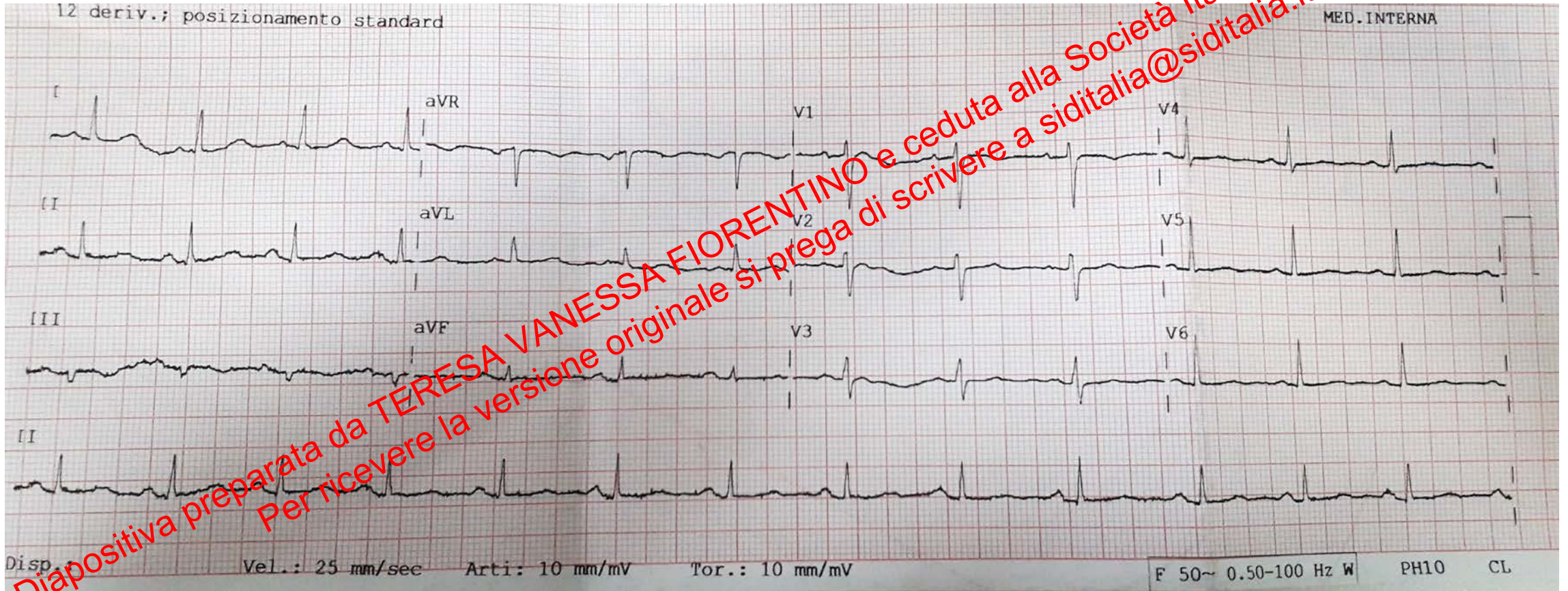
ESAMI EMATOCHIMICI (II)

	21 Giugno 2019
→ Pro-BNP	160 pg/ml (v.n <125 pg/ml)
hsPCR	3,23 mg/L
Acido urico	6,5 mg/dl
Albumina	4,4 g/dl
Globuli rossi	5,17 x 10 ⁶ /uL
Hb	14,6
Ht	44,3
Reticolociti	24,5 x 10 ⁹ /L

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

ESAMI EMATOCHIMICI (I)

ECG



ESAMI EMATOCHIMICI (II)

ECOCARDIOGRAMMA

Normali dimensioni dell'atrio e ventricolo sinistro. Non grossolane alterazioni della cinetica. **FE 48%.**

Ipertrofia del SIV. Ipertrofia ventricolare sinistra e alterato rilasciamento diastolico.

Normali dimensioni e funzione del ventricolo destro (TAPSE 23 mm).

Insufficienza mitralica di grado moderato. Insufficienza tricuspidalica lieve con valori di PAPS 45 mmHg

PARAMETRI ECOCARDIOGRAFICI	21 giugno
Atrio sinistro	3,2
Ventricolo sx in diastole	4,1 cm
Ventricolo sx in sistole	2,6 cm
Setto IV	1,2 cm (v.n. 0,6-1,1)
Parete posteriore	1,2 cm (v.n. 0,6-1,1)
FE	48%
Massa ventricolare sx	158 gr (v.n. 66-150)
Massa ventricolare indicizzata	102 gr/m2 (v.n. <95)
TAPSE	23 mm
PAPS	45 mmHg

SCINTIGRAFIA MIOCARDICA

Test negativo per ischemia inducibile

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Come modificare la terapia della Sig.ra TERESA?

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

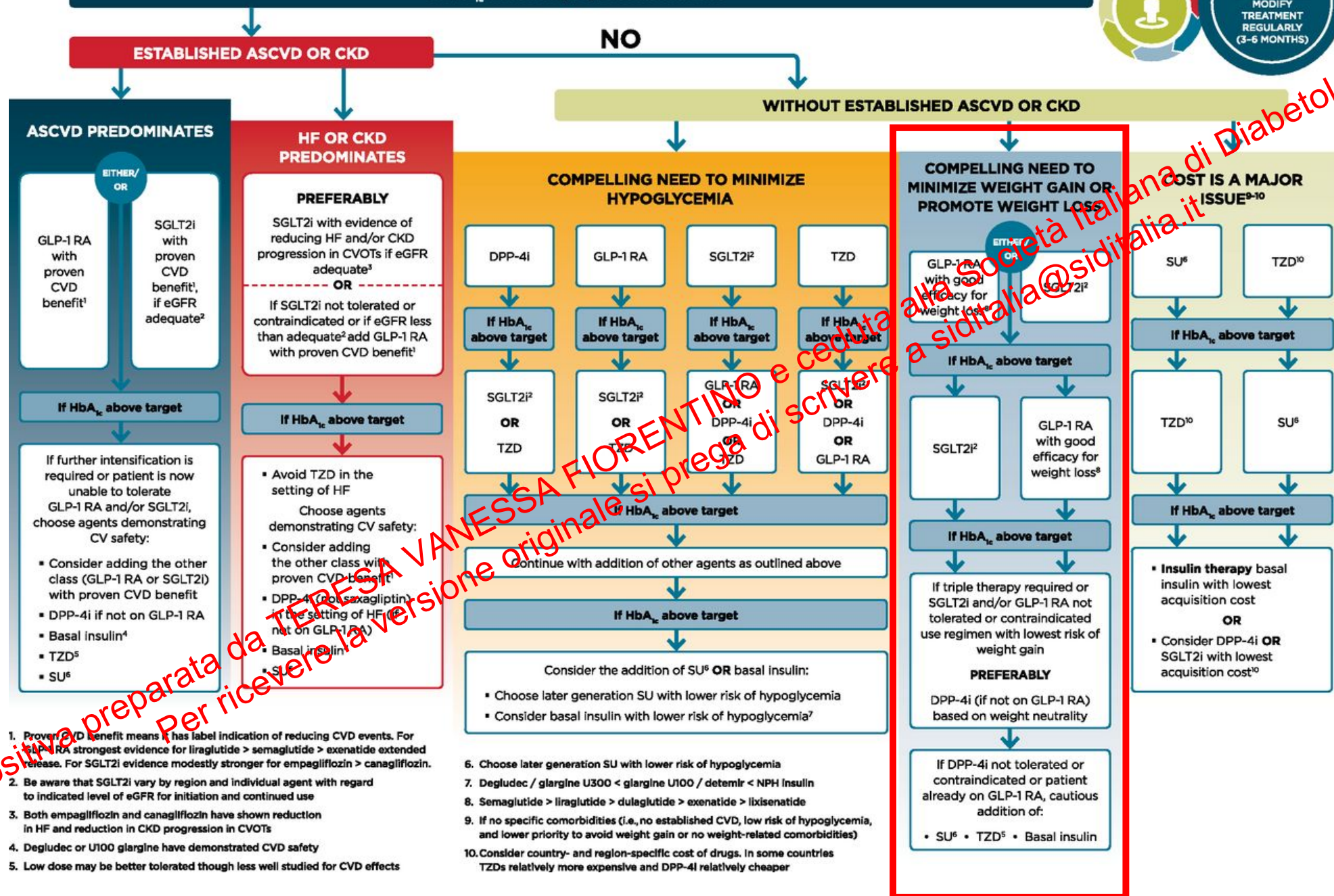


Quali sono gli obiettivi?

- Ridurre la glicemia a digiuno, post-prandiale e HbA1c senza aumentare il rischio di ipoglicemia
- Ridurre il peso corporeo
- Ridurre la pressione arteriosa e la volemia
- Migliorare la performance cardiaca
- Ridurre la micro-albuminuria e proteggere il rene
- Migliorare il profilo lipidico

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

FIRST-LINE therapy is metformin and lifestyle (including physical activity)
If HbA_{1c} above target proceed as below



1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.
2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs
4. Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety
5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects

6. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycemia
7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH Insulin
8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
9. If no specific comorbidities (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycemia, and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

MODIFICHE TERAPEUTICHE

Terapia in atto:

Esomeprazolo 20 mg 1 cpr ore 8.00

Metformina 1000 mg 1 cpr a pranzo e 1 cpr a cena

Irbesartan 300 mg 1cpr ore 8.00

Amlodipina 5 mg 1cpr ore 18.00

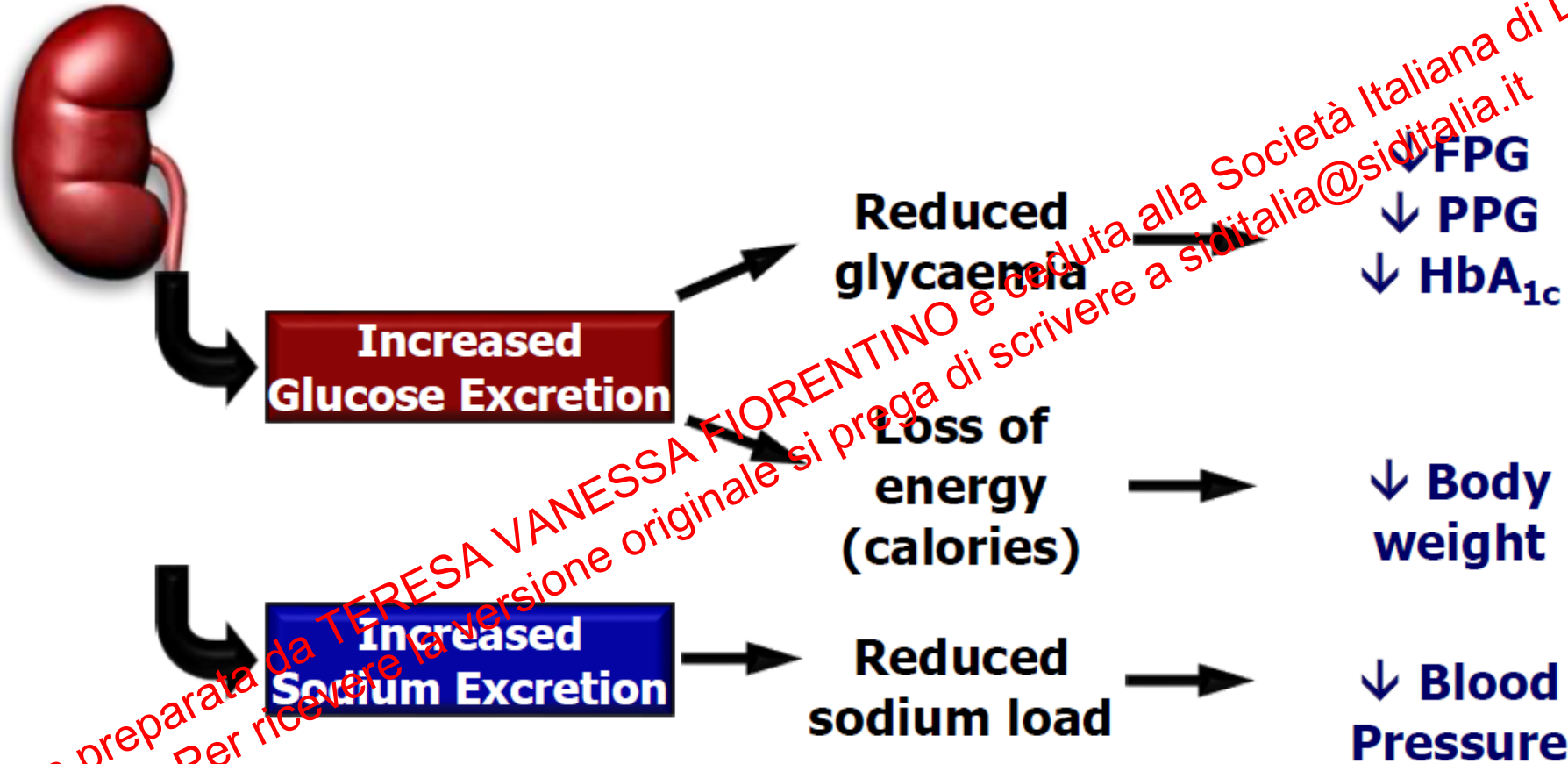
Simvastatina 20 mg 1 cpr ore 22.00

Introduce:

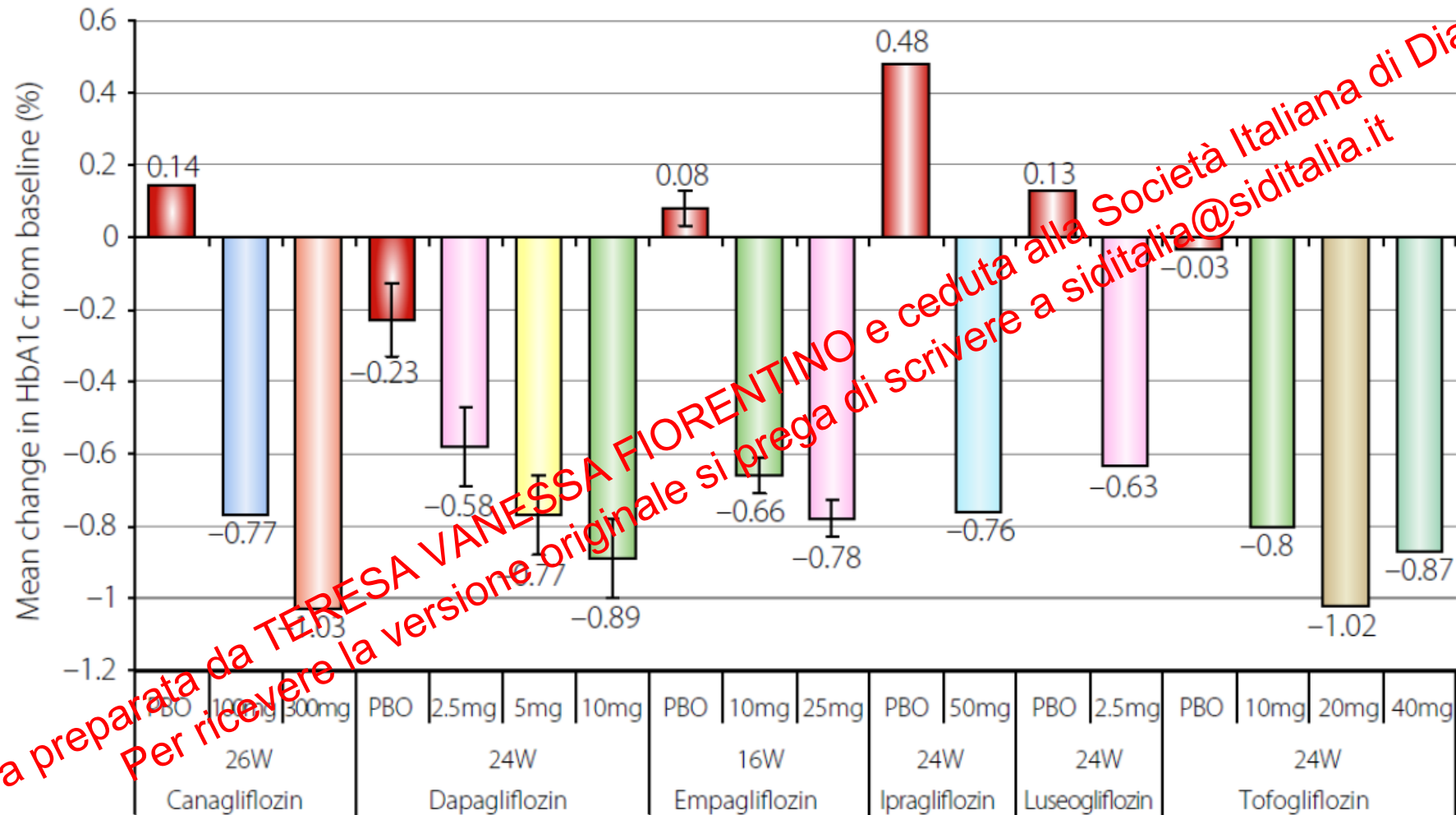
- Dapagliflozin 10 mg
- Idroclorotiazide 12,5 mg
- Ezetimibe + simvastatina 10/20 mg

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

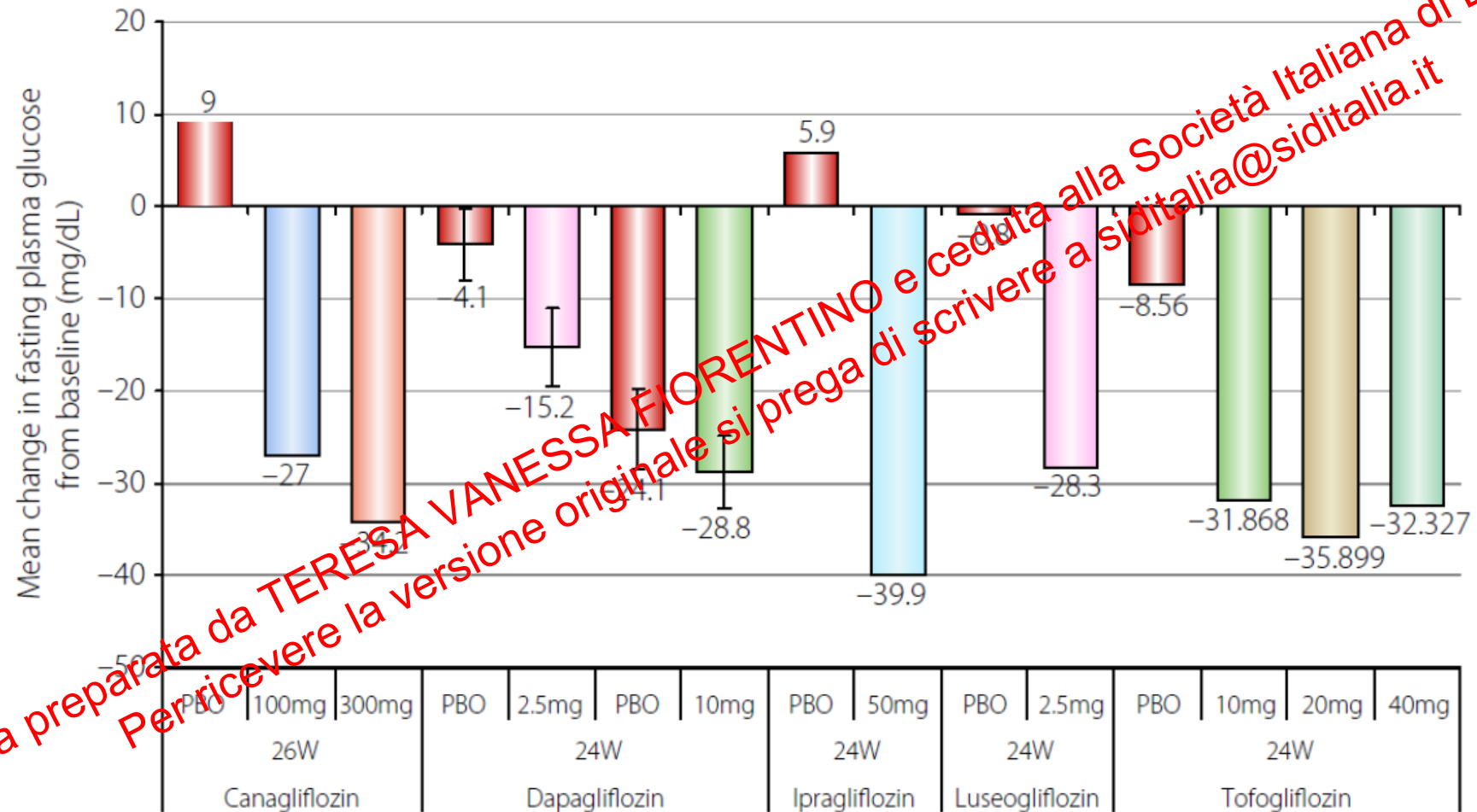
MECCANISMO DI AZIONE DEGLI INIBITORI DI SGLT-2



INIBITORI DI SGLT-2 E HbA1c



INIBITORI DI SGLT-2 E GLICEMIA A DIGIUNO



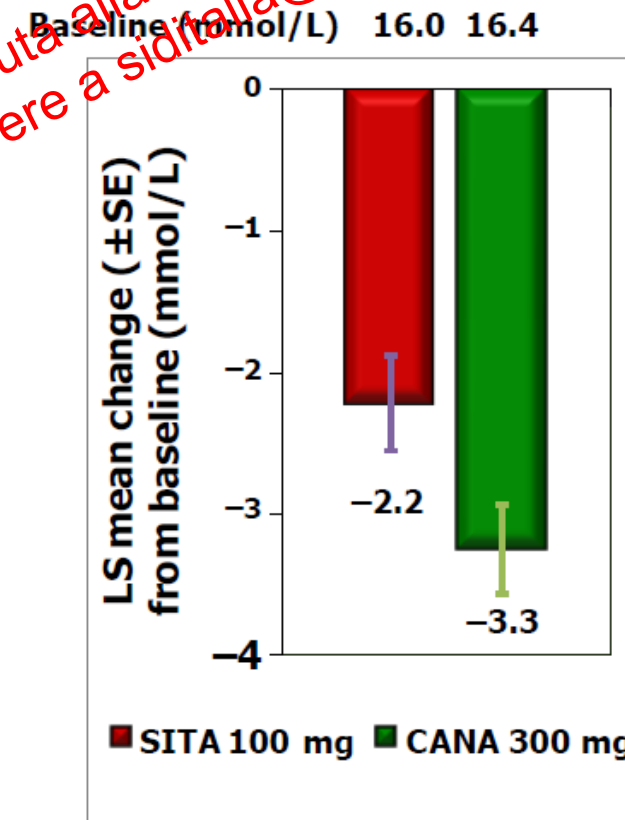
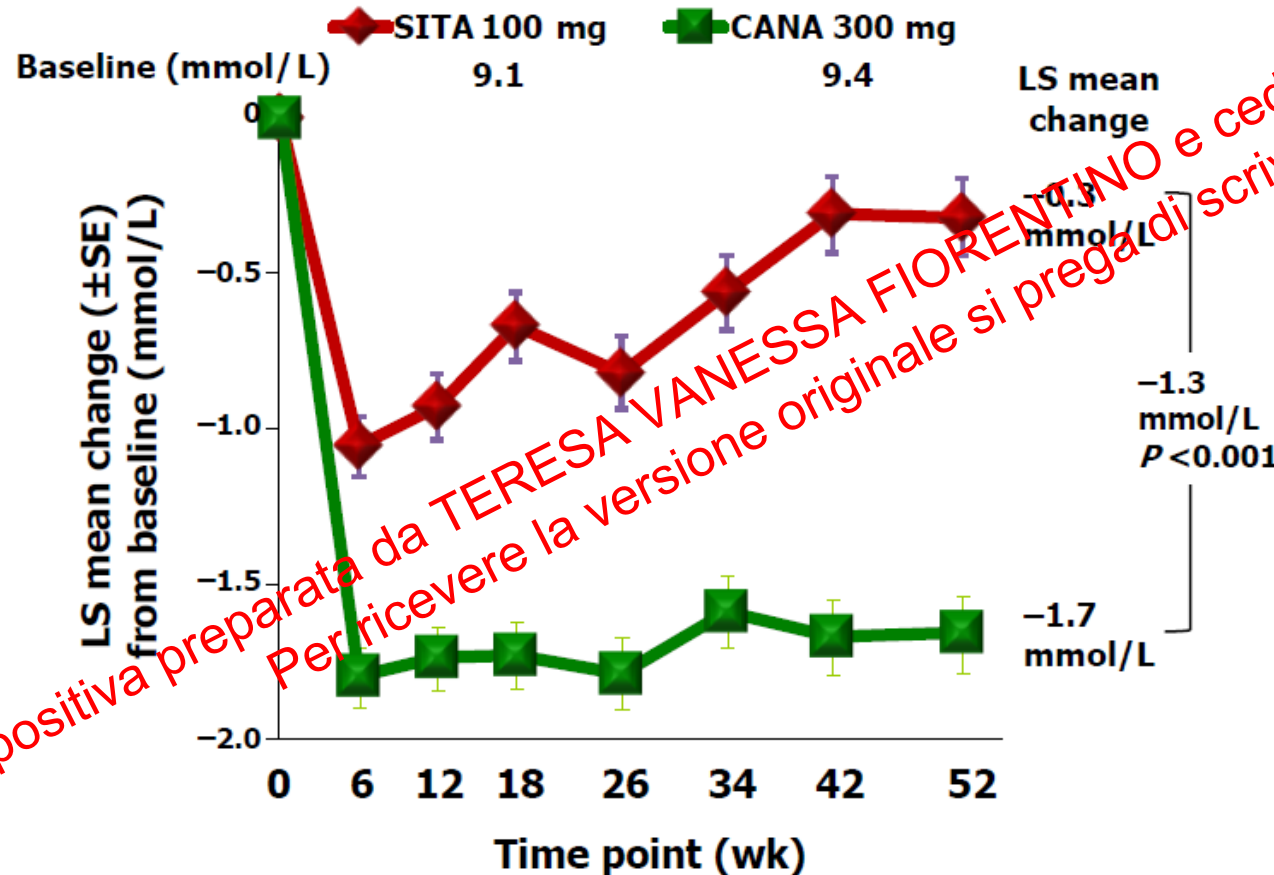
Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

INIBITORI DI SGLT-2 E GLICEMIA A DIGIUNO E POST-PRANDIALE

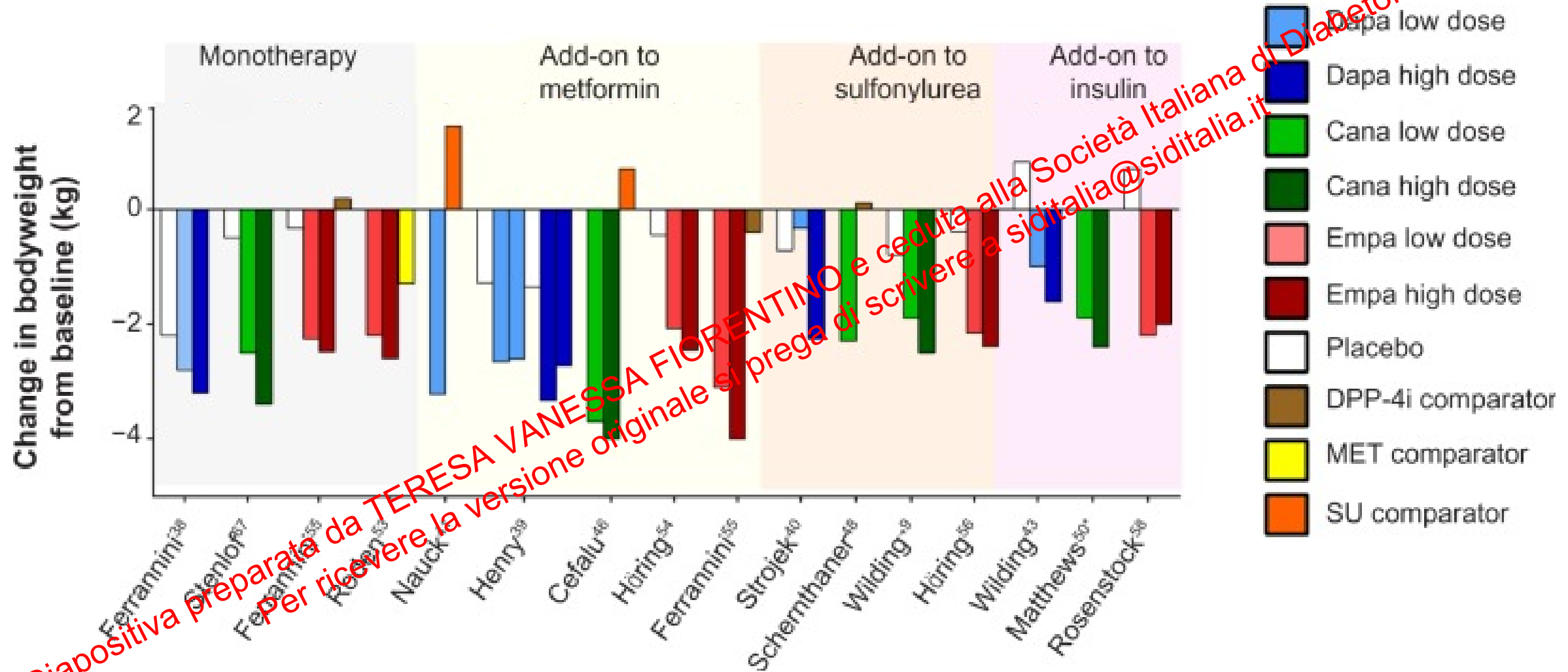
Efficacy of Canagliflozin vs. sitagliptin in T2DM patients inadequately controlled with metformin Plus Sulfonylurea: Change in FPG and PPG

FPG

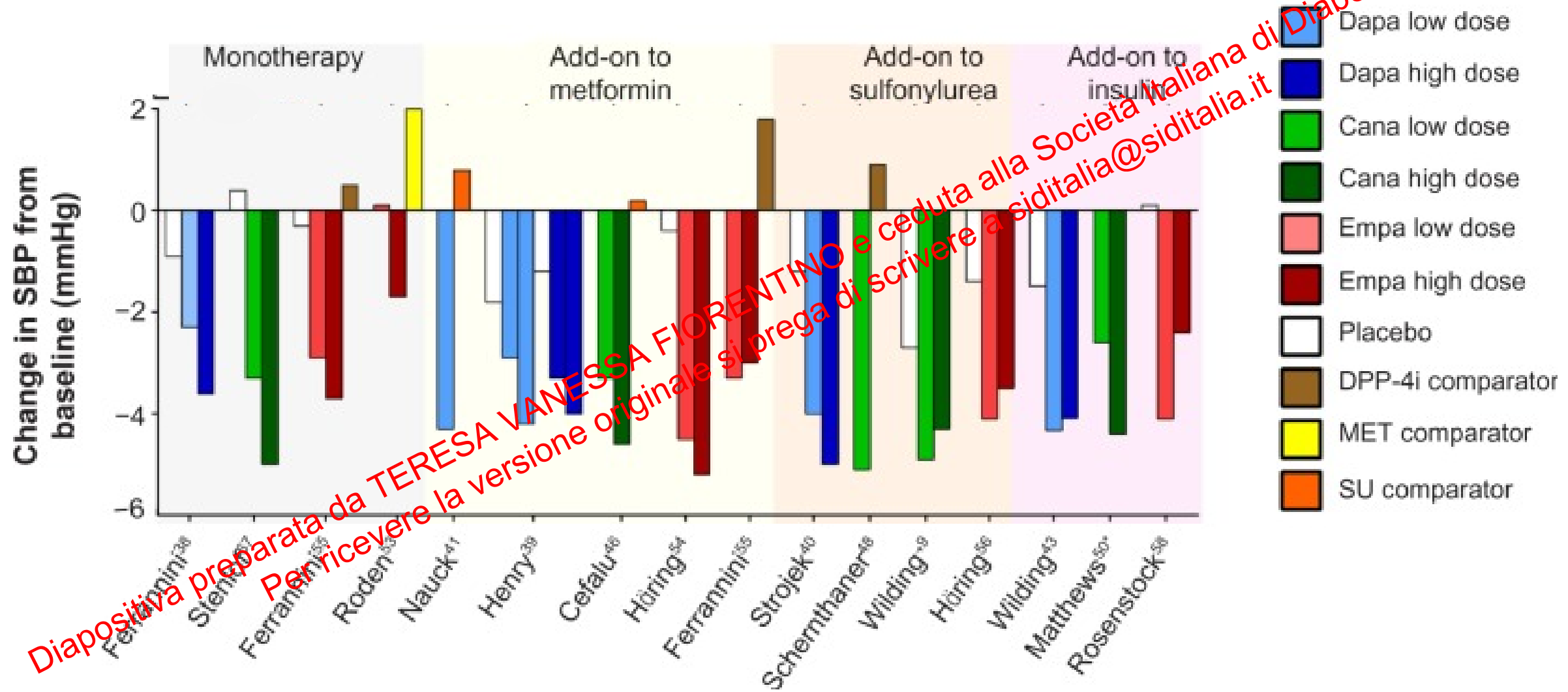
2-hour PPG (Week 52)



INIBITORI DI SGLT-2 E PESO CORPOREO



INIBITORI DI SGLT-2 E PRESSIONE ARTERIOSA



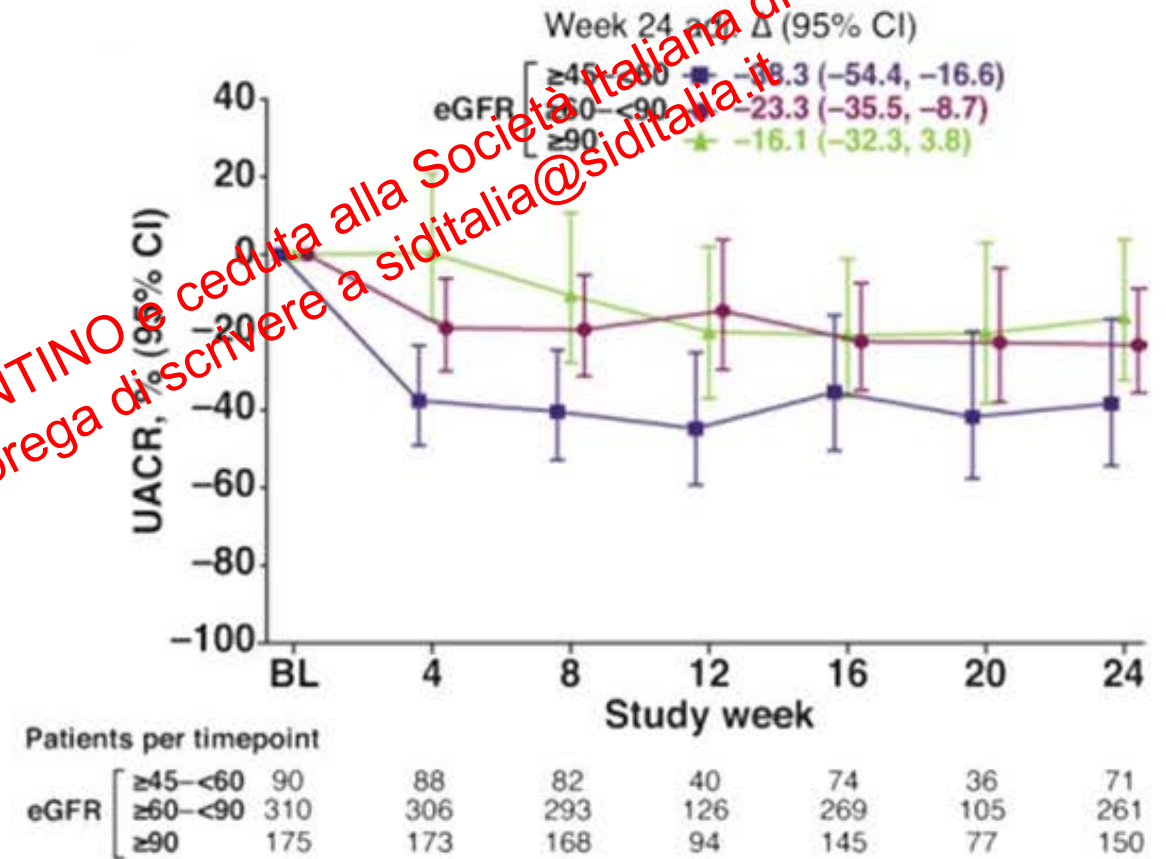
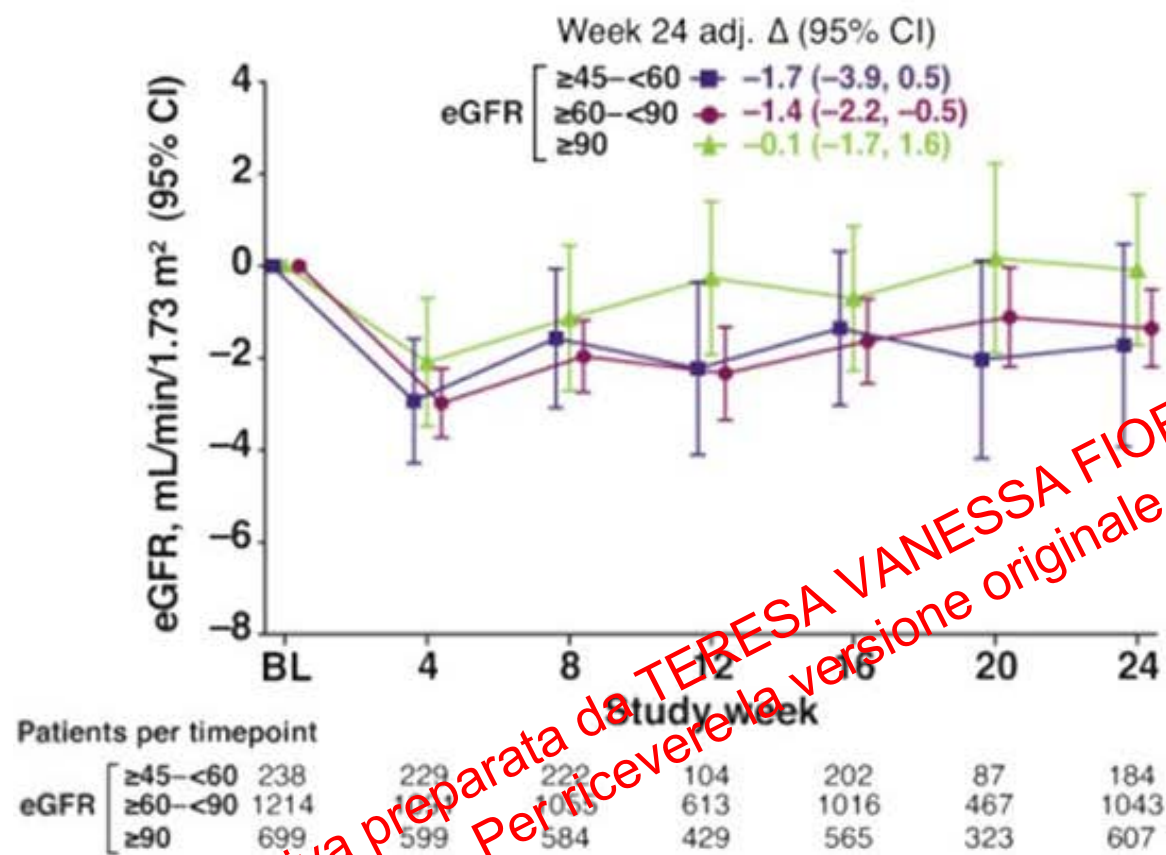
INIBITORI DI SGLT-2 E PROTEZIONE CARDIOVASCOLARE

	EMPA-REG OUTCOME ¹ (empagliflozin)	CANVAS Program ² (canagliflozin)	DECLARE-TIMI 58 ³ (dapagliflozin)
HHF	HR 0.65 (95% CI 0.50, 0.85) p=0.002*	HR 0.67 (95% CI 0.52, 0.87) [†]	HR 0.73 (95% CI 0.61, 0.88) [†]
CV death	HR 0.62 (95% CI 0.49, 0.77) p<0.001*	HR 0.87 (95% CI 0.72, 1.06) [†]	HR 0.98 (95% CI 0.82, 1.17) [†]
3P-MACE	HR 0.86 (95% CI 0.74, 0.99) p=0.04	HR 0.86 (95% CI 0.75, 0.97) p=0.02 [†]	HR 0.93 (95% CI 0.84, 1.03) p=0.17

1. Zinman B *et al.* *N Engl J Med* 2015;373:2117; 2. Neal B *et al.* *N Engl J Med* 2017;377:644; 3. Wiviott S *et al.* *N Engl J Med* 2019;380:347

INIBITORI DI SGLT-2 E FUNZIONALITA' RENALE

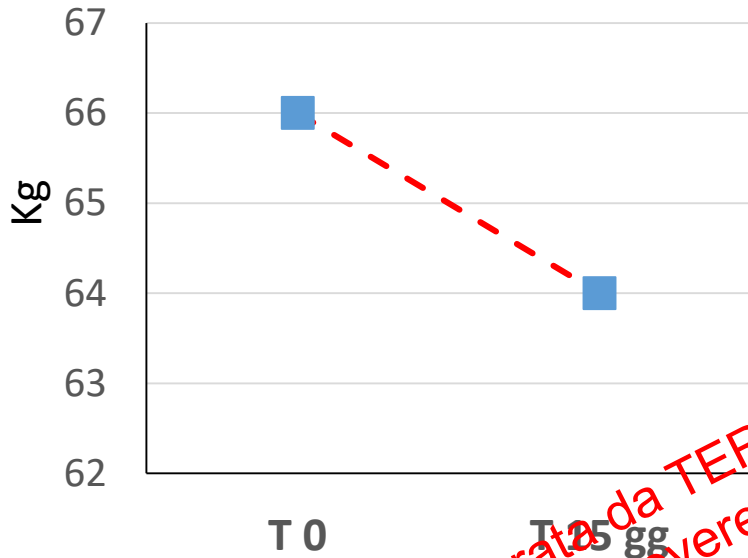
Results of a *post hoc* pooled analysis of 11 randomized phase 3 clinical trials with dapagliflozin vs placebo



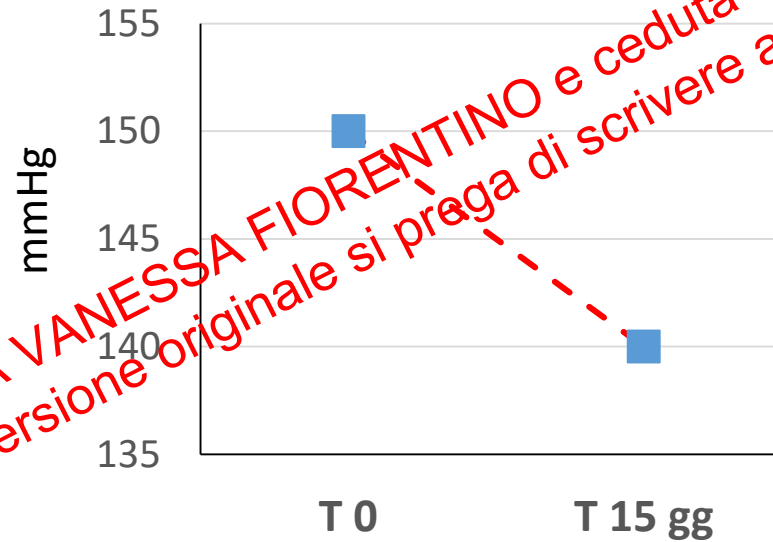
Al controllo clinico dopo 15 giorni

Marcato miglioramento della dispnea e dell'affaticamento.

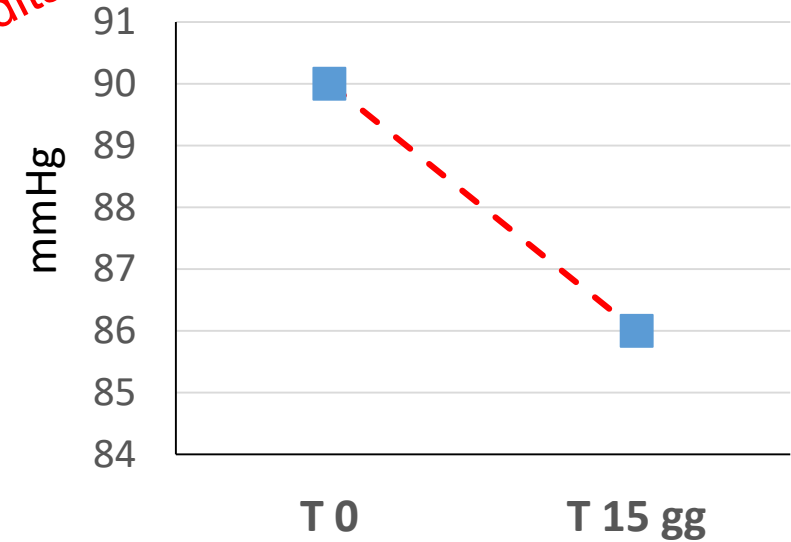
PESO



SBP



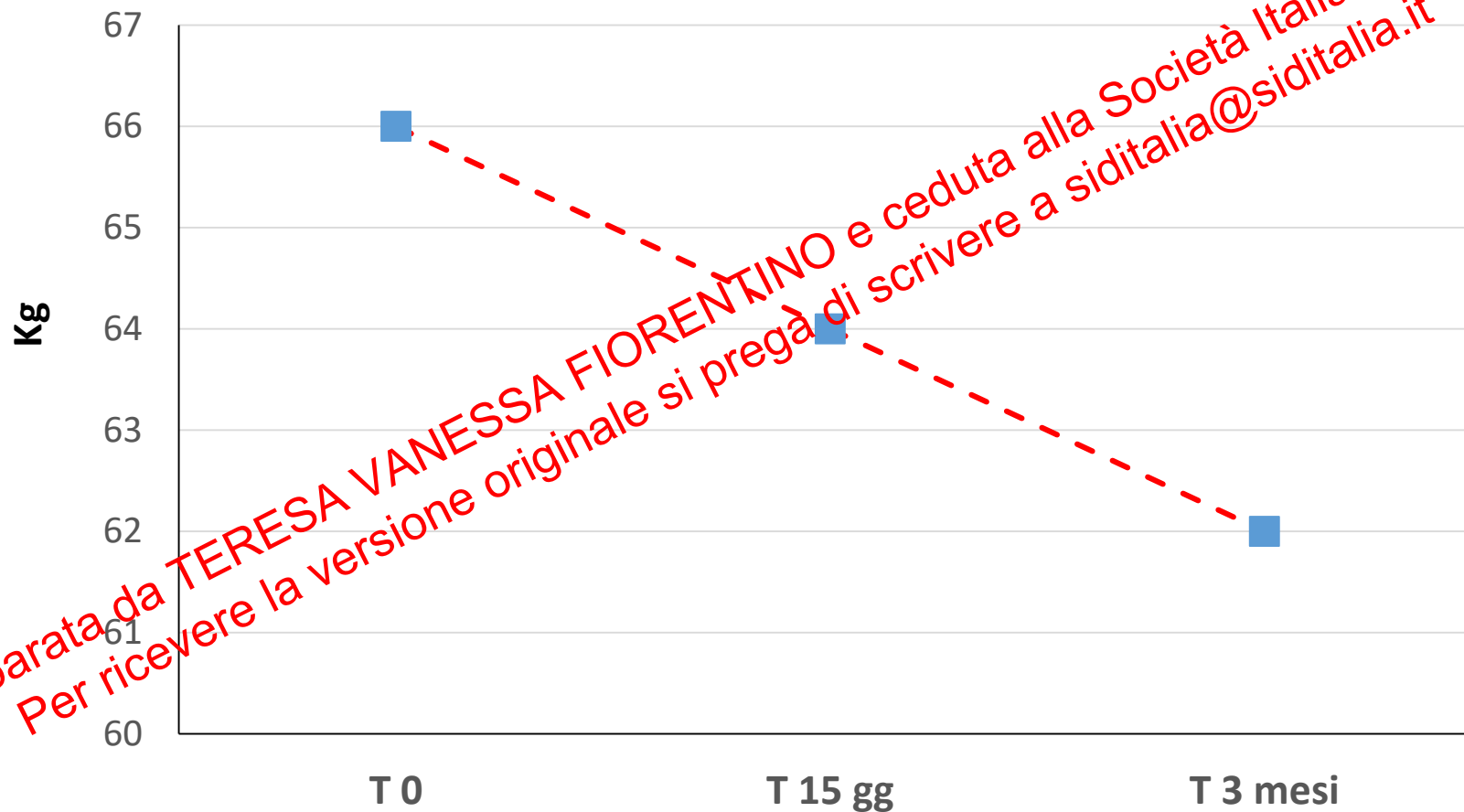
DBP



Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Dopo 3 mesi

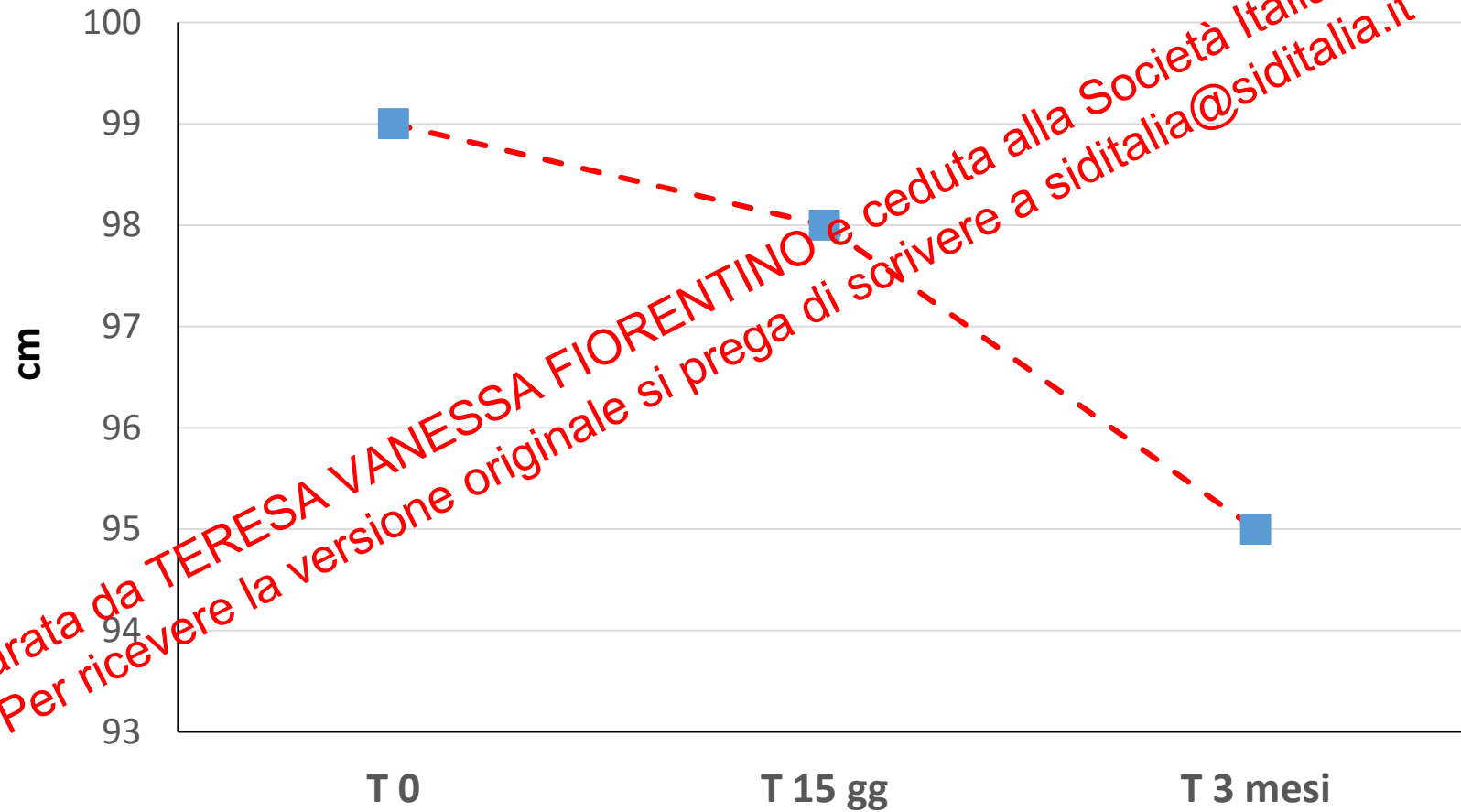
PESO



Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Dopo 3 mesi

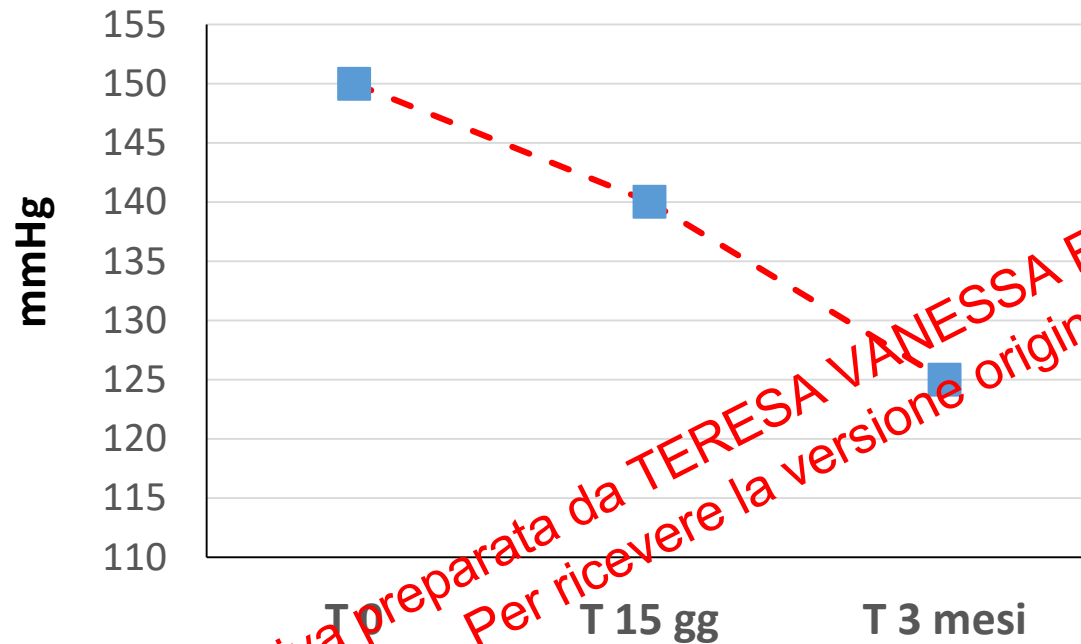
Circonferenza Addome



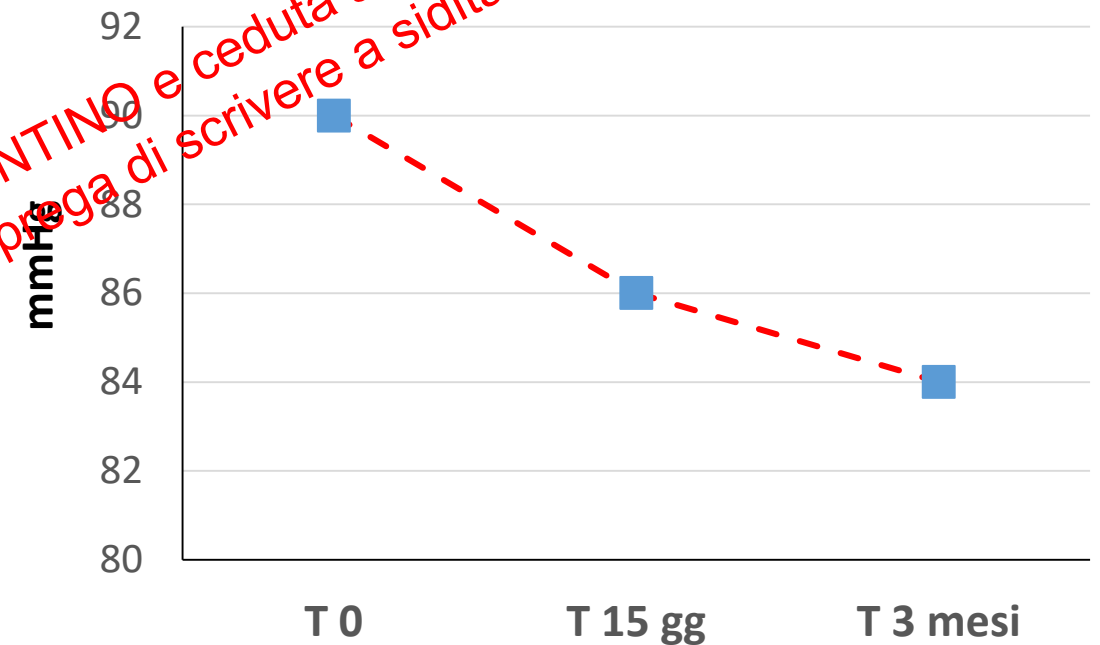
Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Dopo 3 mesi

SBP



DBP



Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Dopo 3 mesi

PROFILI GLICEMICI

GIUGNO 2019

Glicemia al mattino: 145 mg/dl

Glicemia prima di pranzo: 160 mg/dl

Glicemia dopo pranzo: 200 mg/dl

Glicemia prima di cena: 150 mg/dl

Glicemia dopo cena: 200 mg/dl

SETTEMBRE 2019

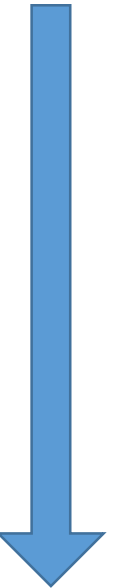
Glicemia al mattino: 110 mg/dl

Glicemia prima di pranzo: 120 mg/dl

Glicemia dopo pranzo: 150 mg/dl

Glicemia prima di cena: 115 mg/dl

Glicemia dopo cena: 150 mg/dl



Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Dopo 3 mesi

ESAMI EMATOCHIMICI (I)

	21 Giugno 2019	25 Settembre 2019
➡ Glicemia	150 mg/dl	118 mg/dl
Insulinemia	11 mU/L	5
➡ HbA1c	7.8 %	7.1 %
➡ HOMA-IR	4,07	1,46
Colesterolo totale	156 mg/dl	138 mg/dl
➡ Trigliceridi	164 mg/dl	140 mg/dl
➡ HDL	40 mg/dl	44 mg/dl
Colesterolo LDL calcolato	83 mg/dl	66 mg/dl

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Dopo 3 mesi

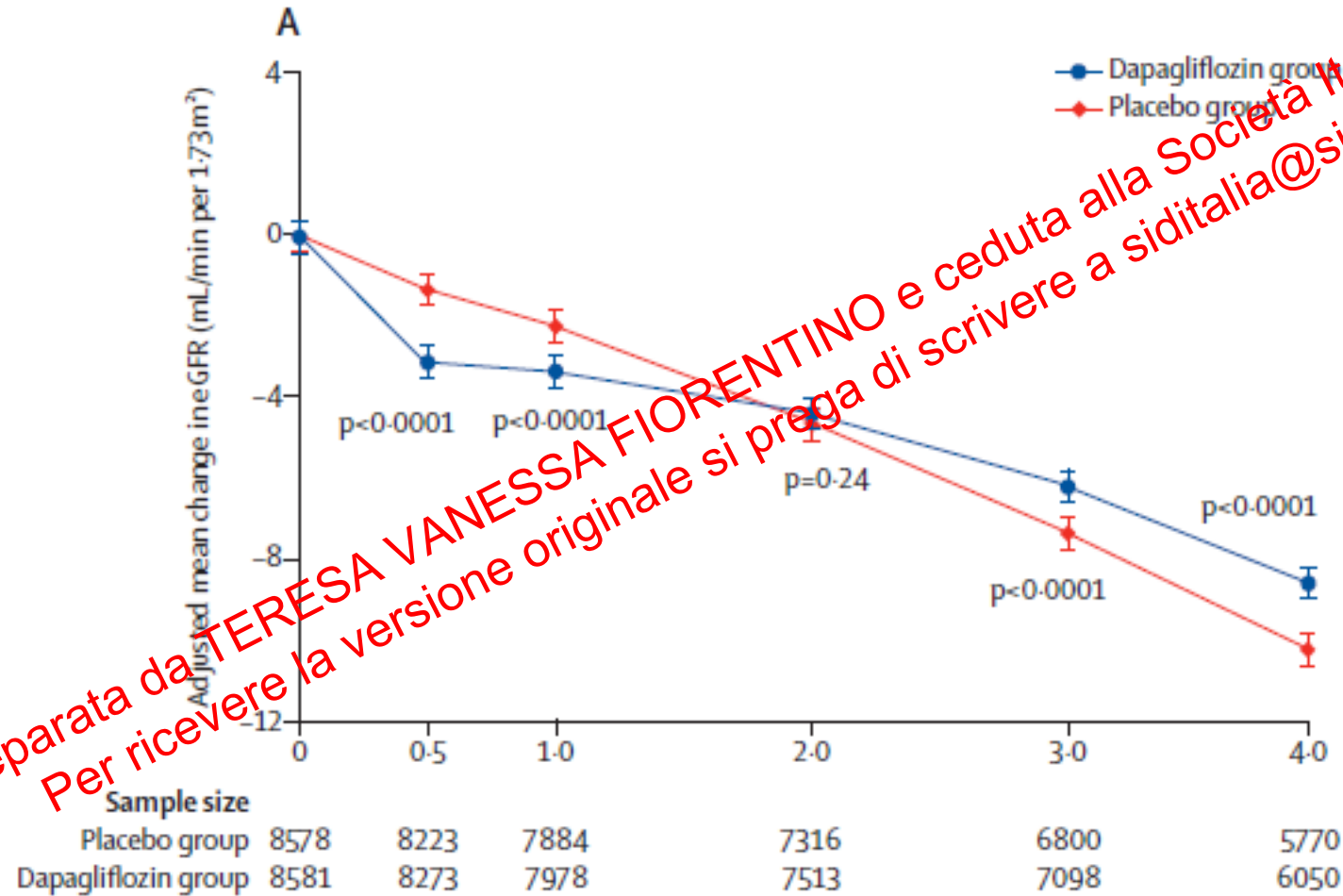
ESAMI EMATOCHIMICI (II)



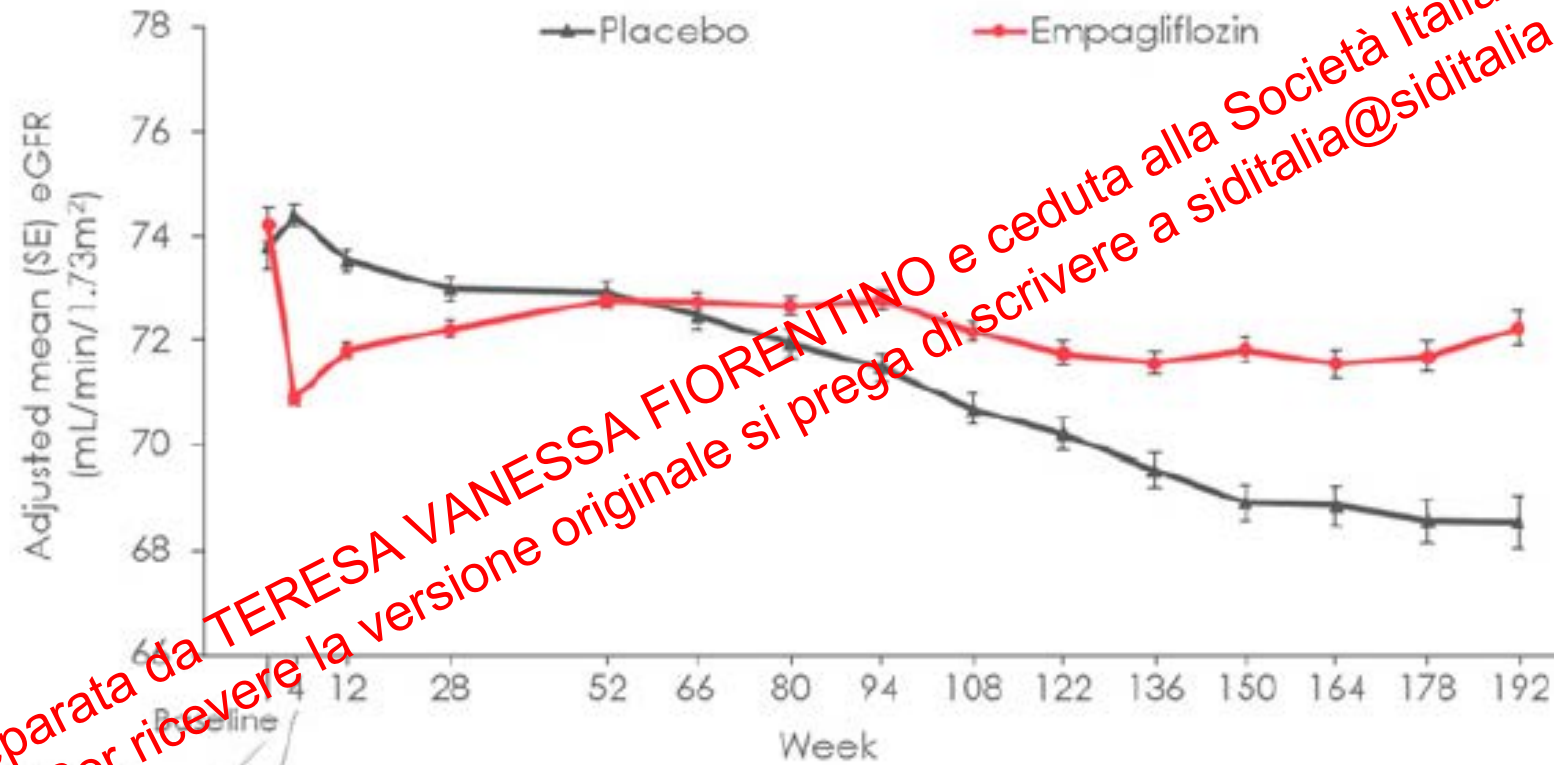
	21 Giugno 2019	25 Settembre 2019
Creatinina	0,65	0,71
eGFR (EPI-CKD)	96 ml/min/1,73m2	92 ml/min/1,73m2
Albuminuria	92 mg/g	60 mg/g

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial.



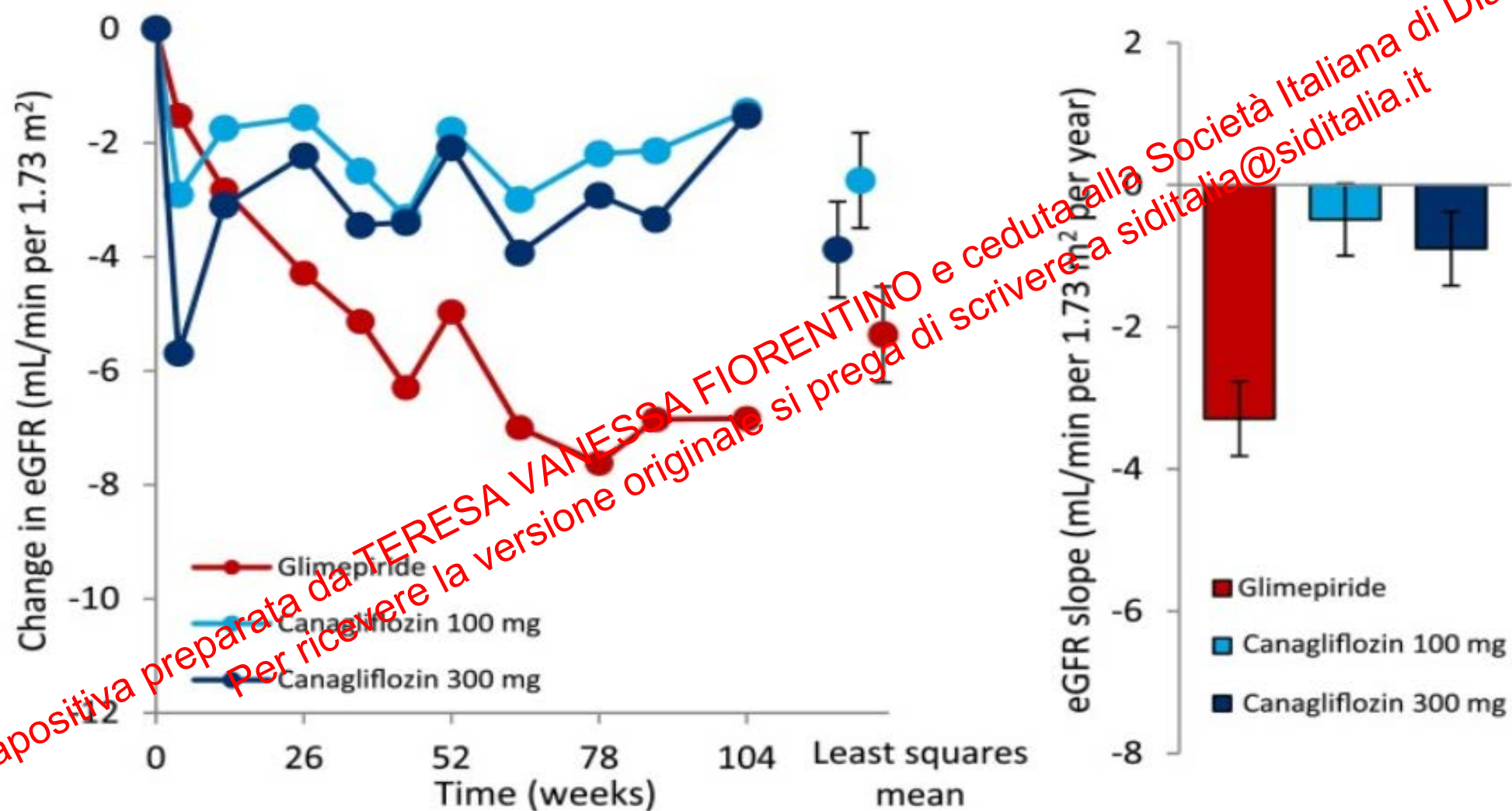
Empagliflozin and Kidney Function Decline in Patients with Type 2 Diabetes: A Slope Analysis from the EMPA-REG OUTCOME Trial



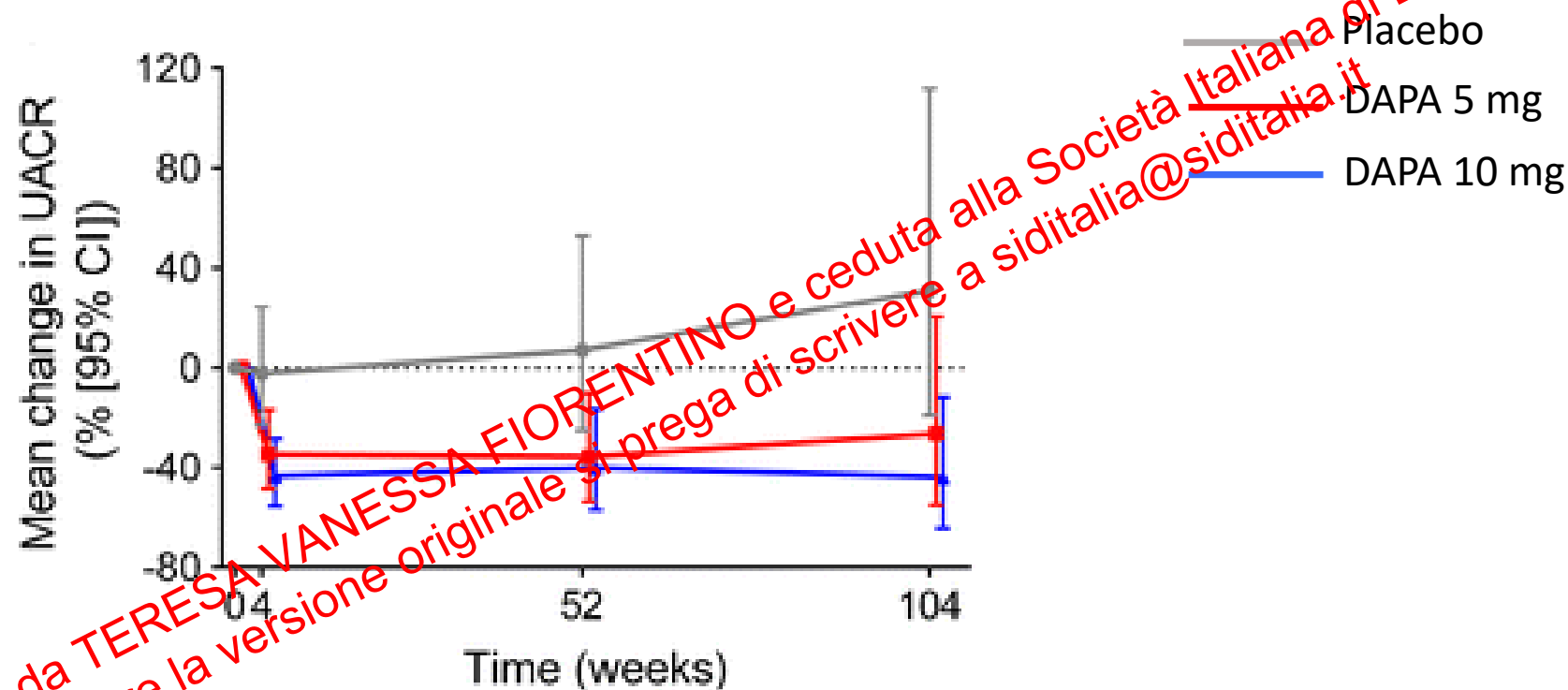
Patients analyzed	2323	2295	2267	2205	2121	2064	1927	1981	1763	1479	1262	1123	977	731	448
Placebo	2323	2295	2267	2205	2121	2064	1927	1981	1763	1479	1262	1123	977	731	448
Empagliflozin	4644	4578	4533	4451	4318	4225	4018	4131	3710	3103	2654	2387	2087	1623	1037

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Canagliflozin slows the progression of eGFR decline in patients with type 2 diabetes



Dapagliflozin reduces albuminuria over 2 years in patients with type 2 diabetes



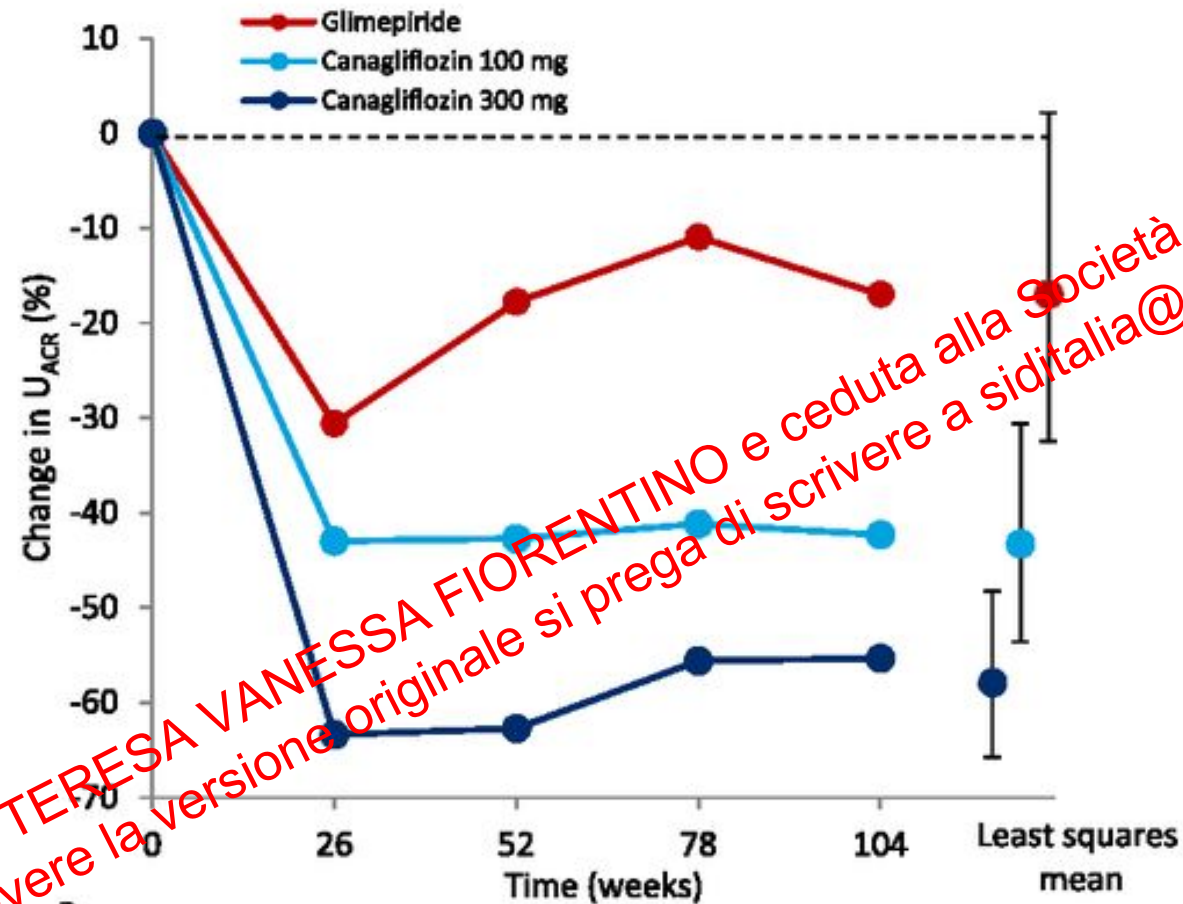
Patients per time point	
Placebo	56 49
DAPA 5 mg	53 50
DAPA 10 mg	56 52

31
39
40

25
20
29

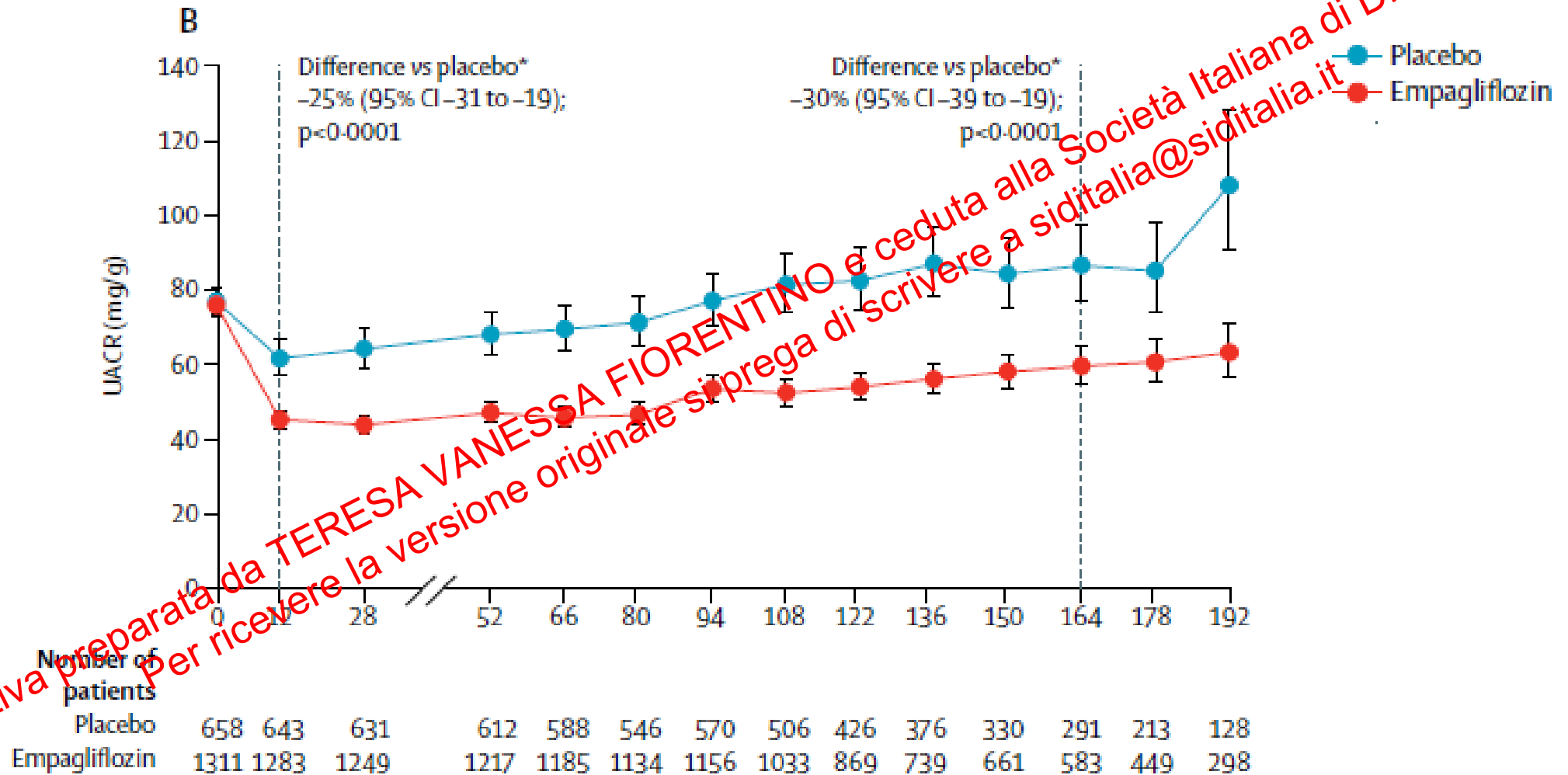
BL UACR, mg/mmol
78.9
82.2
68.3

Canagliflozin reduces albuminuria over 2 years in patients with type 2 diabetes



	n				
Glimepiride	65	65	57	52	45
Canagliflozin 100 mg	68	68	64	56	52
Canagliflozin 300 mg	66	66	63	52	45

Empagliflozin reduces the urinary albumin-to-creatinine ratio: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised



Dopo 3 mesi

ESAMI EMATOCHIMICI (II)

	21 Giugno 2019	25 Settembre 2019
AST (UI/L)	25	22
ALT (UI/L)	30	22
GGT (UI/L)	30	27

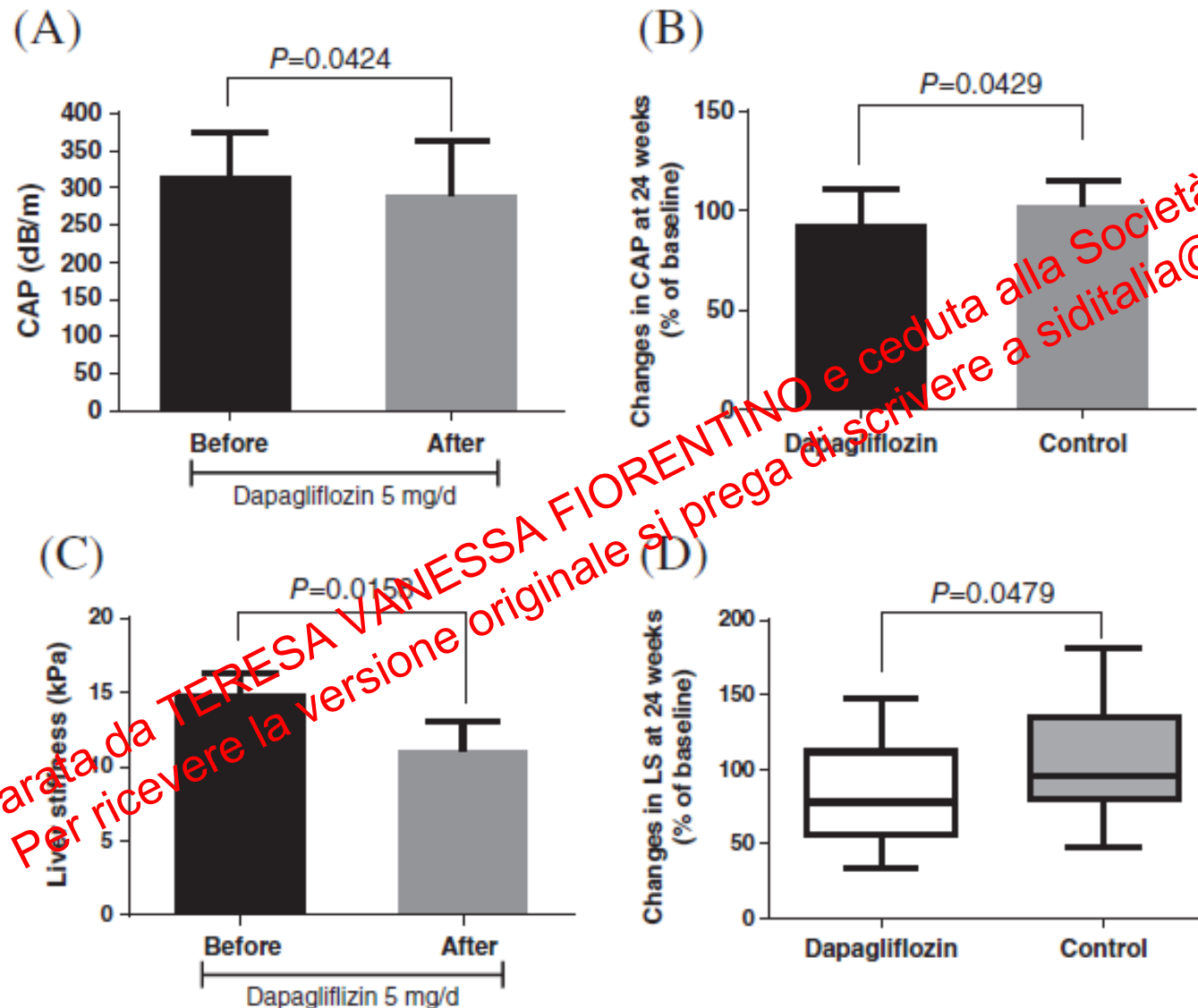
Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

EFFECT OF DAPAGLIFLOZIN ON HEPATIC STEATOSIS: FIBROSCAN RESULTS

	21 Giugno 2019	Settembre 2019
CAP dB/m	304	287
Liver stiffness (LsM) kPa	6,1	4,3

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Effect of SGLT-2 inhibitors on hepatic steatosis and fibrosis



Dopo 3 mesi

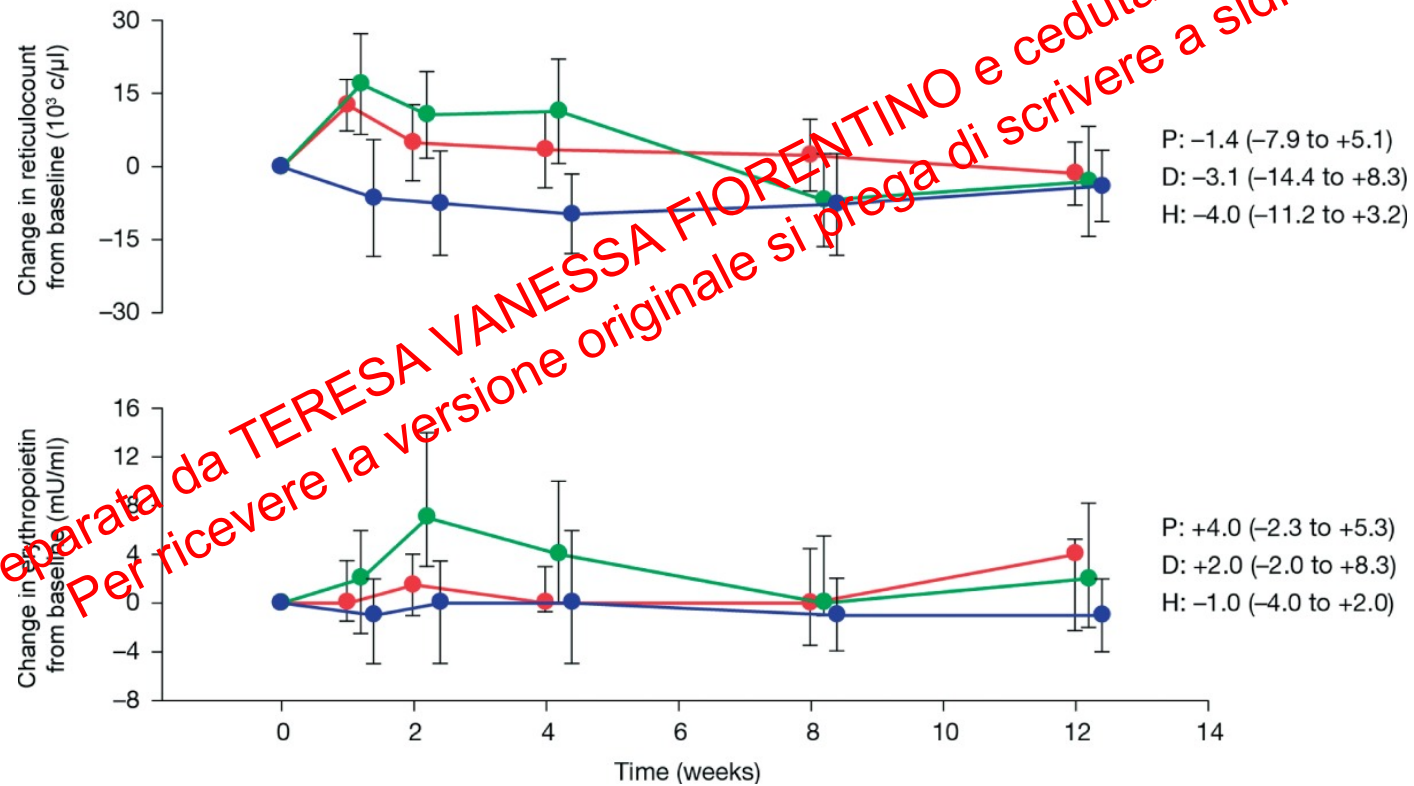
ESAMI EMATOCHIMICI (III)

	21 Giugno 2019	21 Settembre 2019
Pro-BNP	160 pg/ml	153 pg/ml
hsPCR	3,23 mg/L	2,01 mg/L
Acido urico	6,5 mg/dl	5 mg/dl
Albumina	4,4 g/dl	4.5 g/dl
Globuli rossi	$5,17 \times 10^6/\mu\text{L}$	$5.44 \times 10^6/\mu\text{L}$
Hb	14,6 g/dl	15 g/dl
Ht	44,3 %	47.3 %
Reticolocali	$24,5 \times 10^9/\text{L}$	$59.1 \times 10^9/\text{L}$



Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Effetti emoreologici degli inibitori di SGLT-2



Dopo 3 mesi

ECOCARDIOGRAMMA

Normali dimensioni dell'atrio e ventricolo sinistro. Non grossolane alterazioni della cinetica. **FE 50%**

Ipertrofia del SIV. Ipertrofia ventricolare sinistra e alterato rilasciamento diastolico.

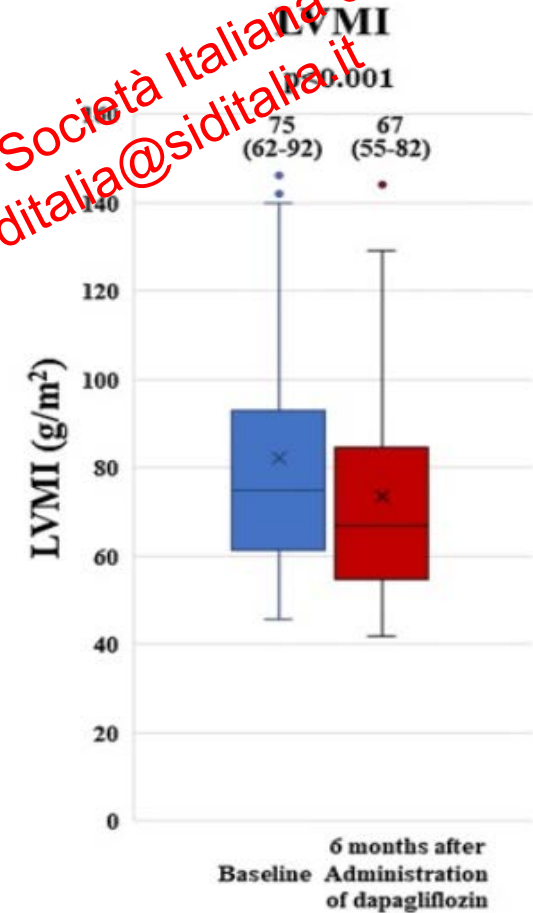
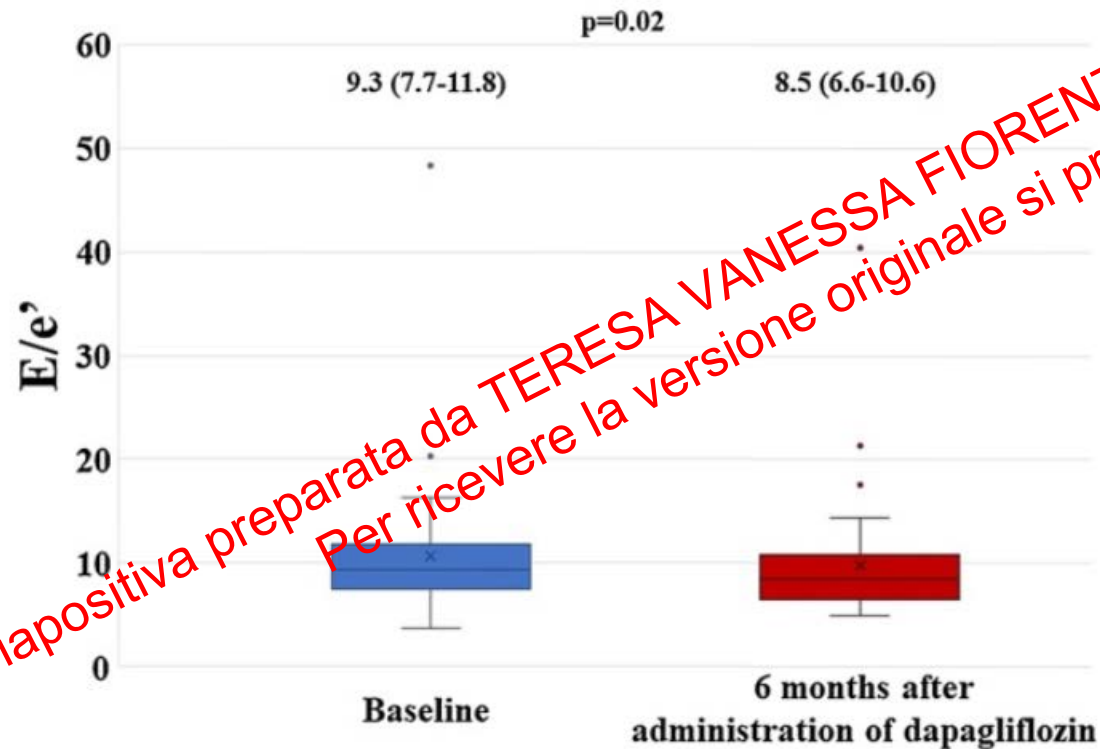
Insufficienza mitralica di grado lieve-moderato. Insufficienza tricuspidalica lieve con valori di PAPS 24 mmHg.

PARAMETRI ECOCARDIOGRAFICI	21 giugno	25 Settembre
Setto IV	1,2 cm (v.n. 0,6-1,1)	1,2 cm
Parete posteriore	1,2 cm (v.n. 0,6-1,1)	1 cm
FE	48%	50%
Massa ventricolare sx	158 gr (v.n. 66-150)	149 gr
Massa ventricolare indicizzata	102 gr/m2 (v.n. <95)	92 gr/m2
TAPSE	23 mm	22 mm
PAPS	45 mmHg	24 mmHg

Impact of dapagliflozin on left ventricular systolic and diastolic function

Echocardiographic parameters

LV end-diastolic volume, mL	74.2 (55.1–104.1)	68.5 (54.8–93.8)	0.270
LV end-systolic volume, mL	24.7 (17.0–54.5)	20.5 (15.2–57.1)	0.105
LVEF, %	62.3 (49.3–68.3)	63.6 (55.3–71.0)	0.011



Definition of heart failure



Heart failure is a clinical syndrome caused by a **structural and/or functional cardiac abnormality**, resulting in a reduced cardiac output and/or elevated intracardiac pressures at rest or during stress

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Global disease burden of heart failure



>60 million patients worldwide have heart failure¹



#1 reason for hospitalisation in patients aged >65 years, with 24% of patients re-hospitalised within 30 days of discharge^{2,3}



Approximately **50% of patients** diagnosed with heart failure will **die within 5 years**⁴

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Lancet* 2017;390:1211; 2. Azad N et al. *J Geriatr Cardiol* 2014;11:329; 3. Krumholz HM et al. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:407; 4. Mozaffarian D et al. *Circulation* 2016;133:e38

Heart failure is classified by left ventricular ejection fraction

HF with reduced EF: LVEF <40%¹

- Occurs due to **loss of systolic function**^{1,2}
- Myocardial injury** (e.g. myocardial infarction) causes LV remodelling, with dilatation and impaired contractility

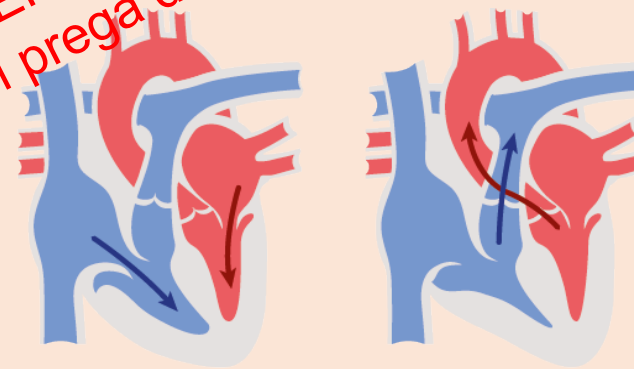


HFrEF

Stretched and dilated chambers (dilated heart)

HF with preserved EF: LVEF ≥50% and elevated natriuretic peptides¹

- More **challenging to diagnose** than HFrEF¹
- Heterogeneous pathophysiology**, e.g. hypertension, diabetes, obesity
- Characterised by **endothelial dysfunction, arterial stiffening and LV abnormalities**



HFpEF

Typically stiffened and thickened chambers (hypertrophied heart)

HF with mid-range EF: LVEF 40–49%¹

Appears to resemble HFpEF with the key exceptional characteristic of ischaemia, in which it resembles HFrEF⁶

Type 2 diabetes is a common comorbidity in patients with heart failure



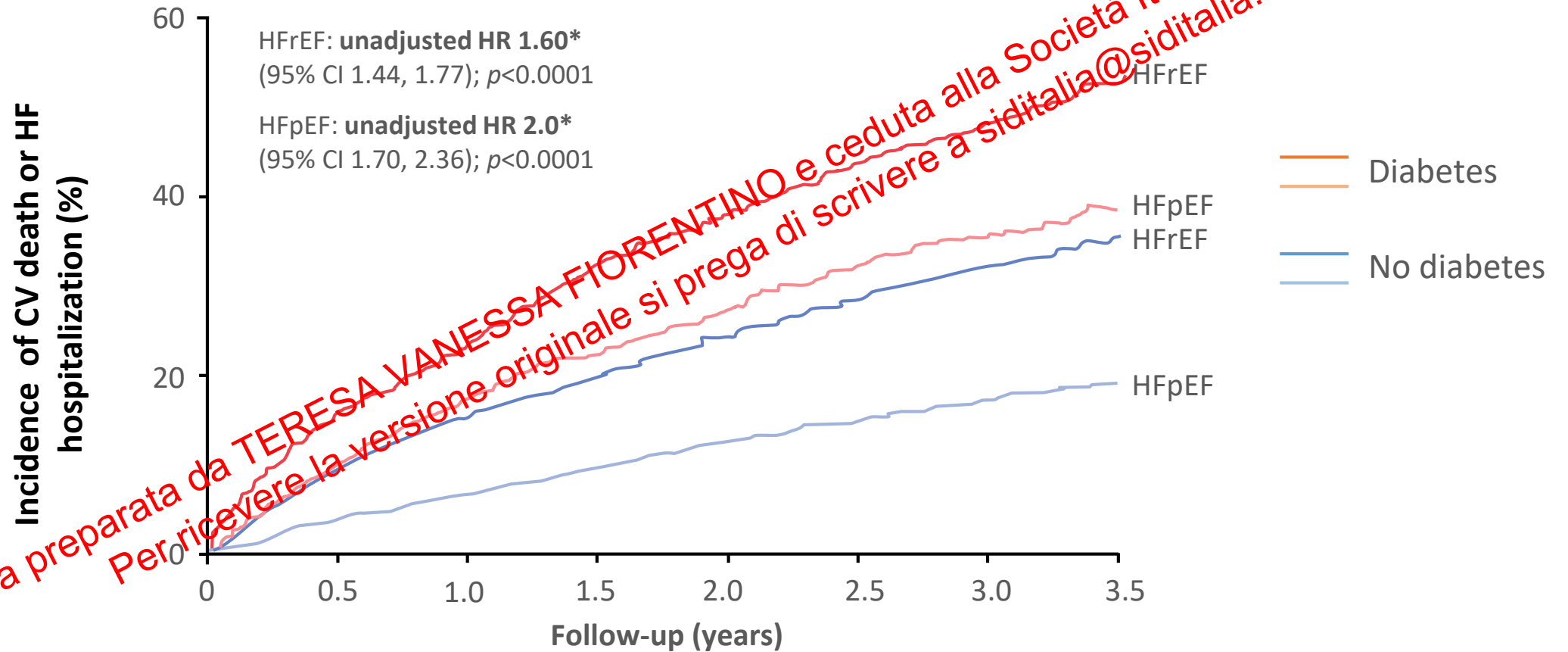
~30% of patients with heart failure also have diabetes¹



2.5x higher rate of chronic heart failure in patients with T2D compared with those without T2D²

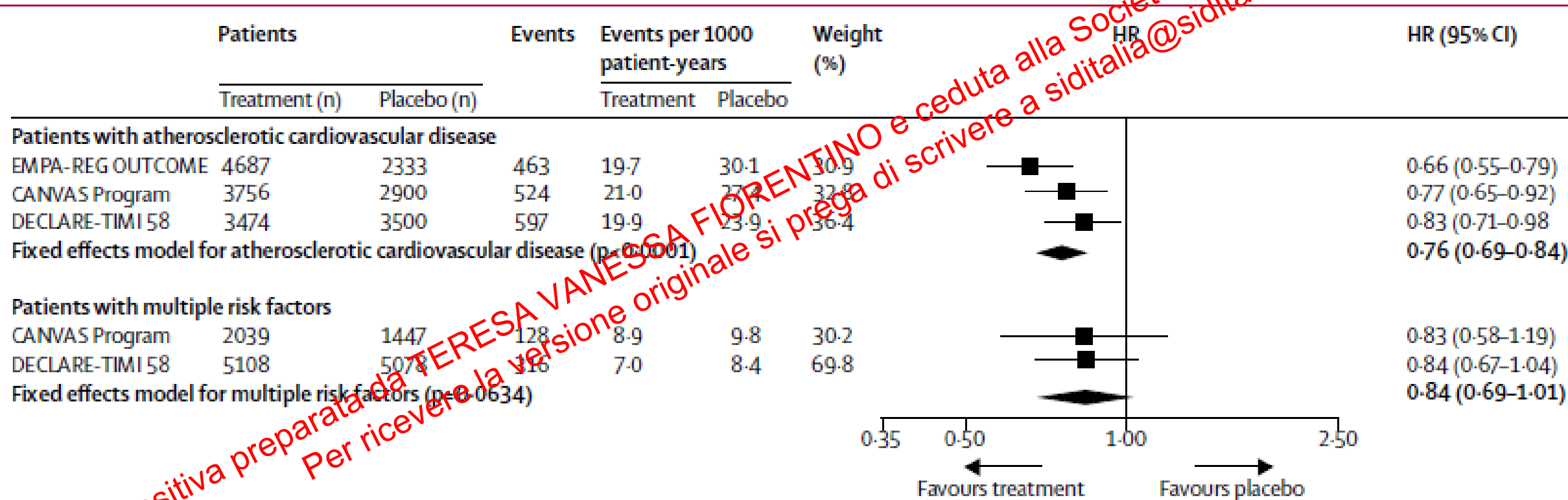
1. van Deursen VM et al. Eur J Heart Fail 2014;16:103;
2. Nichols G et al. Diabetes Care 2004;27:1879

Patients with heart failure and diabetes have a worse prognosis than those without diabetes



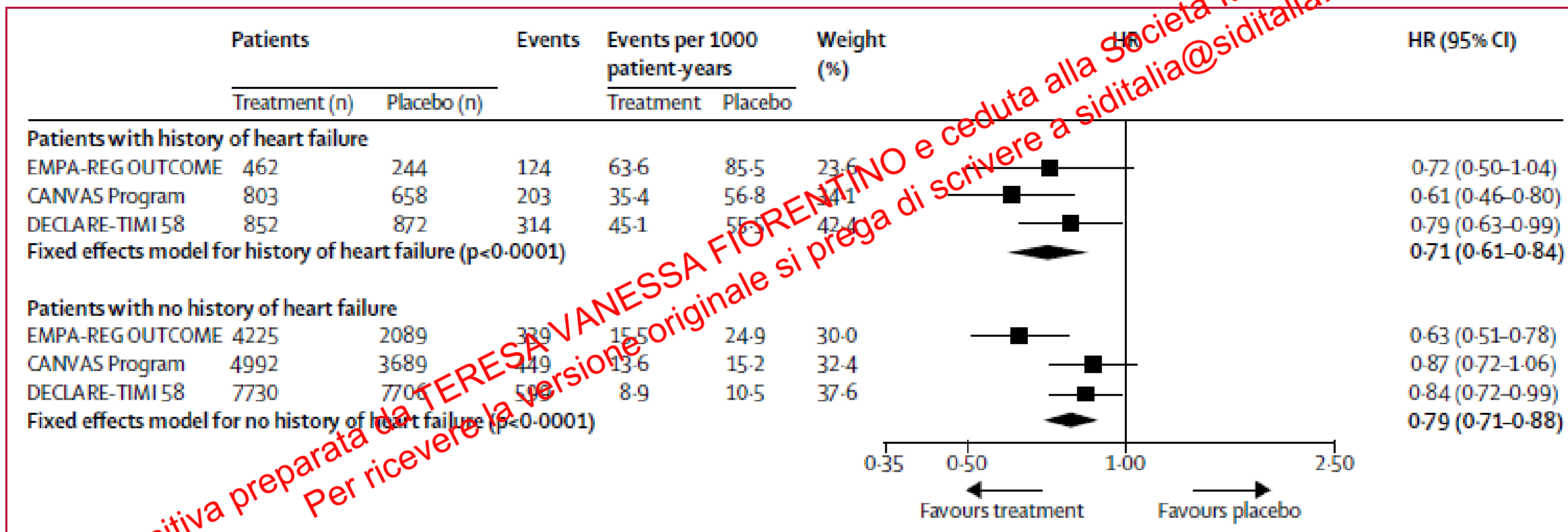
Gli inibitori di SGLT-2 prevengono lo scompenso cardiaco indipendentemente dal rischio CV

Results of a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials



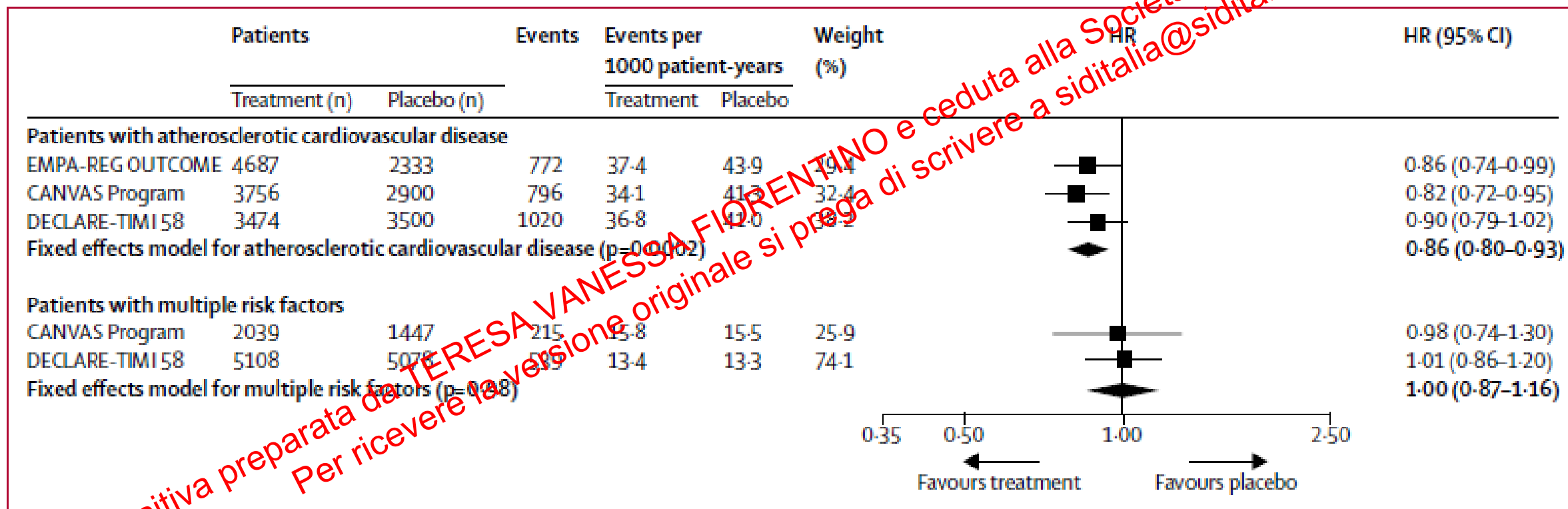
Gli inibitori di SGLT-2 prevengono lo scompenso cardiaco indipendentemente da precedente storia di HF

Results of a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials



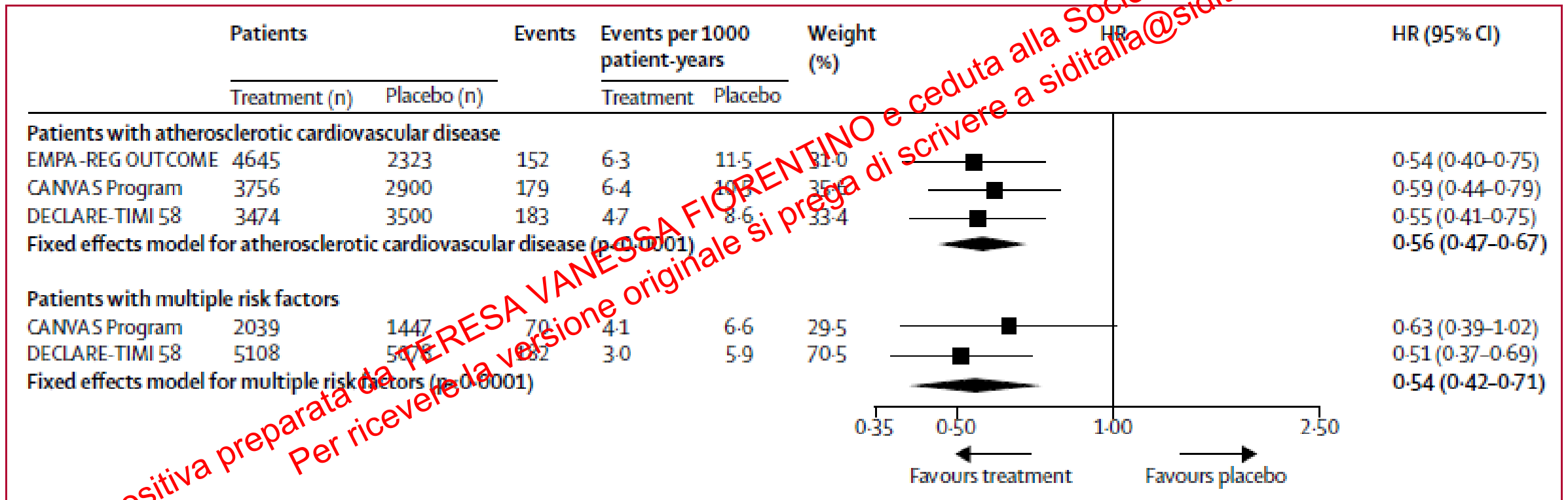
La terapia con inibitori di SGLT-2 riduce il rischio di eventi cardiovascolari

Results of a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials



Gli inibitori di SGLT-2 hanno un effetto nefro-protettivo indipendentemente dal rischio CV

Results of a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials



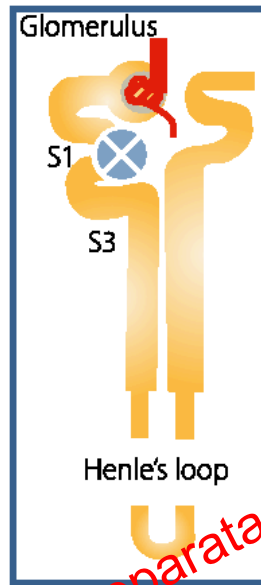
Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Potential mechanisms for the beneficial effect of SGLT2-i on CV outcomes

A primary site of action

Inhibition of glucose reabsorption in the S1 portion of the proximal renal tubular cells

SGLT2 inhibitors



↑ Increased response
↓ Decreased response

Metabolic effects

- Glucose loss in urine ↑
- PG ↓
- HbA1c ↓
- glucose toxicity ↓
- Urinary loss of uric acid ↑
- fat tissue weight ↓

Hemodynamic effects

- Osmotic diuresis ↑
- Short-term Na⁺ loss ↑
- Loop diuretic action ↑
- Body weight and blood pressure ↓
- TGF ↑ glomerular hyperfiltration ↓

Improvement of fatty liver

Liver

FA oxidation
Ketogenesis

Lipolysis

Fat tissue

Fat mass ↓
Body weight ↓
Blood pressure ↓

ketone bodies ↑

Cardio-renal protection

Erythropoietin → Hematocrit ↑

TG ↓
HDL-c ↑
Serum uric acid ↓

Glucose deficiency metabolism

- Insulin resistance ↓
- glucagon ↑
- inflammation ↓

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



IL CROSS-TALK

cuore **rene**

FISIOPATOLOGIA
ED ASPETTI CLINICI



**Grazie per
l'attenzione**

Diapositiva preparata da TERESA VANESSA FIORENTINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it