



IL CROSS-TALK *cuore-rene*

FISIOPATOLOGIA
ED ASPETTI CLINICI

ROMA 15 MAGGIO 2019

Caso clinico

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

Ilaria Malandrucchio

UOC Endocrinologia e Diabetologia
Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina Roma



Ospedale San Giovanni Calibita
FATEBENEFRAELLI

La dr.ssa Ilaria Malandrucco dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche: Roche.

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

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

La nostra attenzione è rivolta

al paziente con diabete

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

ANAMNESI

Giancarlo paziente di **68 aa** ex operaio in pensione affetto:

- **DM 2** noto dall'età di 46 anni trattato con farmaci assunti per os per i primi 10 anni dalla diagnosi e successivamente in terapia insulinica basal bolus (MDI) associata alla metformina dal 2007 e in terapia con microinfusore (e metformina) dal 2009
- ipertensione arteriosa nota dall'età di 46 anni (diagnosticata in concomitanza della diagnosi di diabete)
- dislipidemia nota da 10 anni
- aterosclerosi carotidea con stenosi bilaterale del 40%
- retinopatia diabetica non proliferante
- polineuropatia sensitivo motoria simmetrica distale
- obesità (scarsa aderenza alla terapia medica nutrizionale)



ANAMNESI

A. Familiare:

- nonno affetto da diabete tipo 2
- padre deceduto a 70 anni per ictus
- fratello IMA all'età di 58 aa

A. Fisiologica:

- pensionato
- ex fumatore, ha fumato 20 sigarette al giorno per 30 anni fino a 12 anni fa
- pratica regolare attività di cammino

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

TERAPIA T-3

- **metformina 850mg** 1cp colazione, 1cp pranzo, 1 cp cena
- **insulina aspart** 41,4 UI/24h in infusione continua secondo lo schema:

FASCIA ORARIA	Infusione UI/h
00:00 - 06:00	2,00
06:00 - 10:00	1,80
10:00 - 12:00	1,20
12:00 - 15:00	1,90
15:00 - 21:00	2,00
21:00 - 24:00	2,10

- Bolli ai pasti secondo i rapporti I:CHO: (~52UI/die)

COLAZIONE	PRANZO	CENA
1:5.0	1:5.8	1:5.3

- Sensibilità insulinica 1:30 mg/dl

TERAPIA

- telmisartan 80mg 1 cp die
- nebivololo 5 mg 1 cp die
- atorvastatina 20 mg 1 cp die
- acido acetilsalicylico 100 mg 1 cp die

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

PARAMETRI T-3

- Peso: 98 Kg
- Altezza: 1,75 mt
- BMI: 32,0 kg/m²
- PA: 130/75mmHg
- FC: 68 bpm

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

ESAMI EMATOCHIMICI

PARAMETRO

Glicemia

HbA1c

GFR

creatinina

colesterolo totale

HDL

LDL

trigliceridi

microalbuminuria

Questa diapositiva preparata da ILARIA MALANDRUCCO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

ESAMI STRUMENTALI

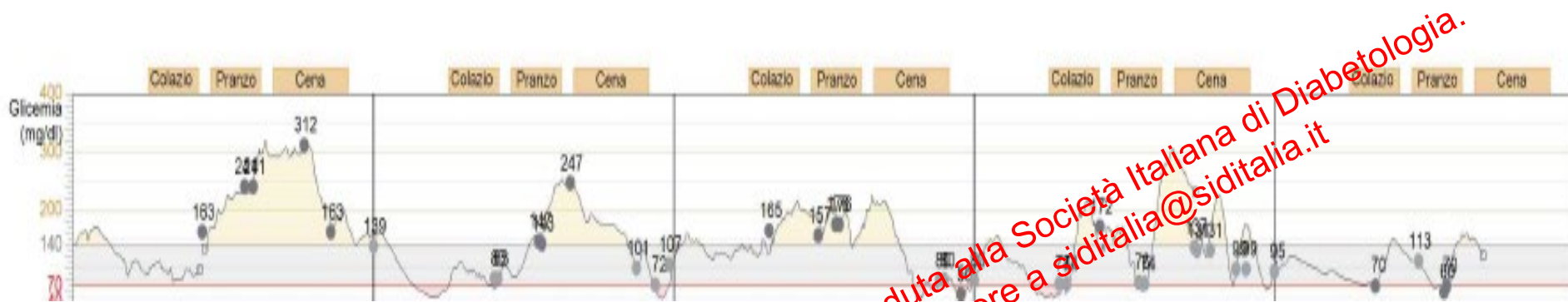
ECG: ritmo sinusale, FC 64 bpm, anomalie aspecifiche della ripolarizzazione ventricolare

ECOCARDIOGRAMMA COLOR DOPPLER: ipertrofia ventricolare sinistra di grado lieve, FE=60%

TEST ERGOMETRICO: negativo per ischemia inducibile dallo sforzo

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

MONITORAGGIO GLICEMICO CONTINUO



- ✓ Andamento glicemico estremamente variabile
- ✓ Ipoglicemie

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

Il nostro paziente...

giovane con lunga durata di malattia con scompenso glicemico

✓ Presenta comorbidità:

- obesità
- ipertensione
- dislipidemia

✓ Presenta complicanze:

- microalbuminuria e lieve riduzione GFR
- stenosi carotidea
- retinopatia diabetica non proliferante
- polineuropatia sensitivo motoria

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



Criticità...

- ✓ Stile di vita, pessima aderenza alla dieta
- ✓ Profilo glicemico estremamente variabile (iper-
ipoglicemie e ipercorrezioni)
- ✓ Diabete scompensato
- ✓ Si propone più volte di interrompere la terapia con
microinfusore (grande resistenza da parte del paziente)

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



Si attua un rinforzo educativo sullo stile di vita e si aumenta la terapia insulinica

TERAPIA T-0

- **metformina 850mg** 1cp colazione, 1cp pranzo, 1 cp cena
- **insulina aspart** 48,7 UI/24h in infusione continua secondo lo schema:

FASCIA ORARIA	Infusione UI/h
00:00 - 06:00	2,10
06:00 - 10:00	1,90
10:00 - 12:00	1,20
12:00 - 15:00	2,00
15:00 - 21:00	2,30
21:00 - 24:00	2,10

- Bolli ai pasti secondo i rapporti I:CHO: (~60UI/die)

COLAZIONE	PRANZO	CENA
1:4.8	1:5.5	1:5.0

- Sensibilità insulinica 1:25 mg/dl

ESAMI EMATOCHIMICI

PARAMETRO	T-3
Glicemia	210 mg/dl
HbA1c	9,3% 78 mmol/mol
GFR	80 ml/min
creatinina	1,0 mg/dl
colesterolo totale	165 mg/dl
HDL	50 mg/dl
LDL	67 mg/dl
trigliceridi	240 mg/dl
microalbuminuria	90 mg/gr

diapositiva preparata da MARIA M. ANDRUCCO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

HbA1c

HbA1c%

12
11,5
11
10,5
10
9,5
9
8,5
8
7,5
7
6,5
6

I 0

I +3

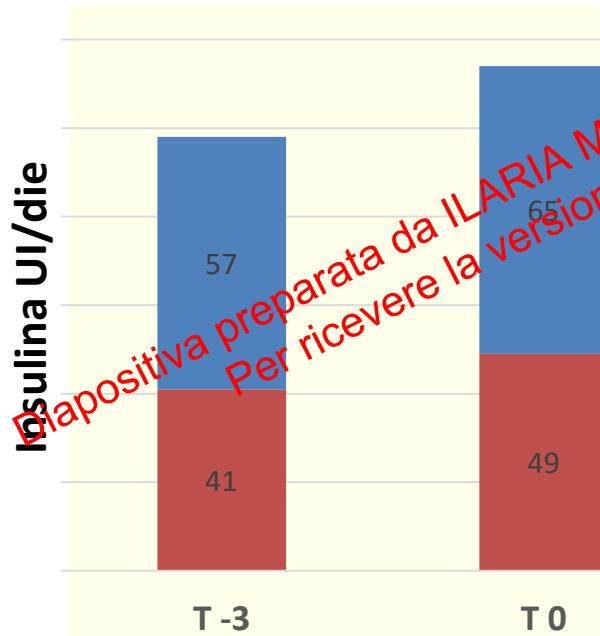
I +6

I +12

• • HbA1c%

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

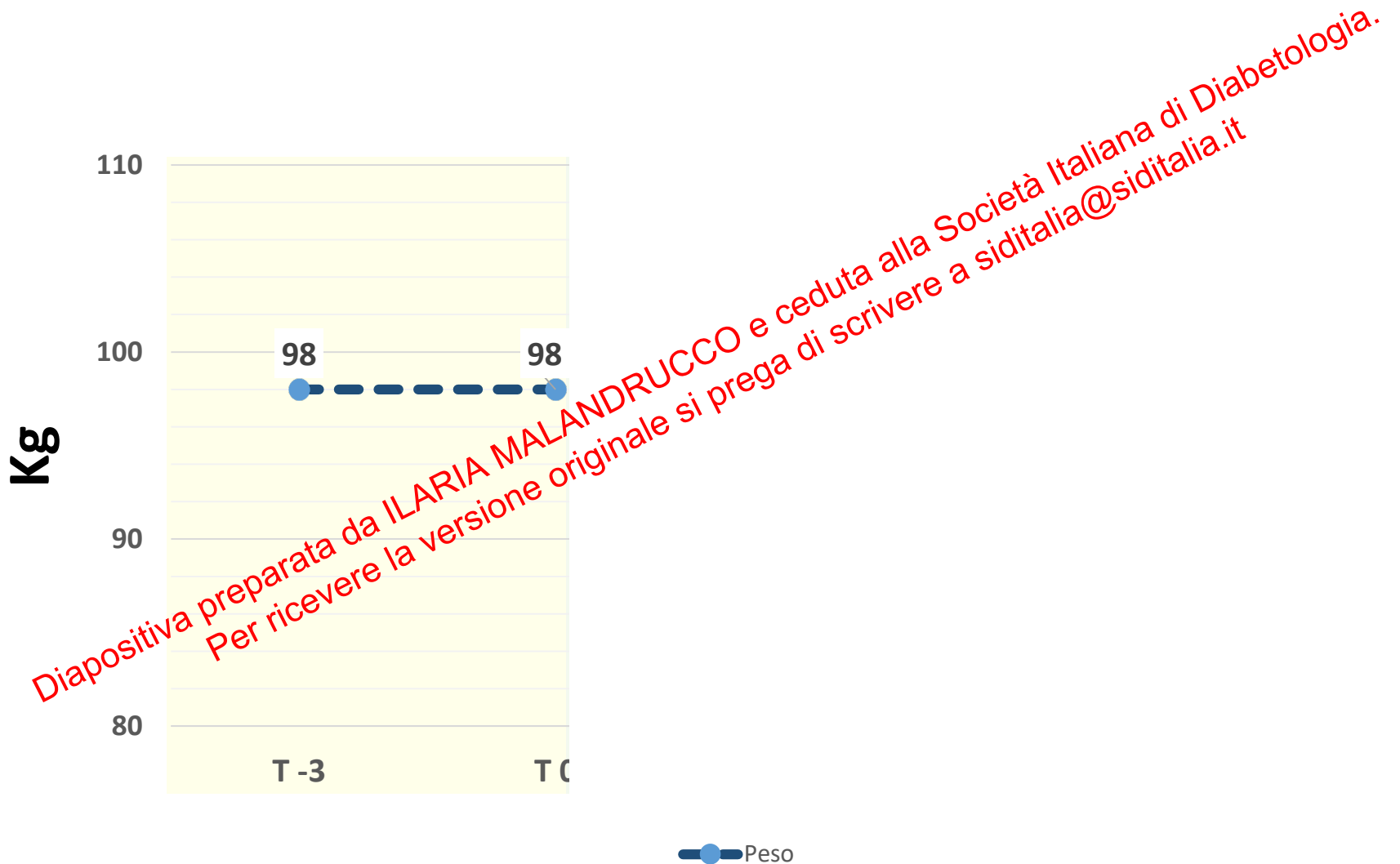
HbA1c e UI insulina die



■ Insulina basale ■ Insulina bolo

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

Peso



si modifica la **TERAPIA**

- **metformina 850mg** 1cp colazione, 1cp pranzo, 1 cp cena
- **insulina aspart** in infusione continua con microinfusore
- **dapagliflozin 10mg** 1cp colazione

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



TERAPIA T+3

- **metformina 850mg** 1cp colazione, 1cp pranzo, 1 cp cena
- **insulina aspart** 38,9 UI/24h in infusione continua secondo lo schema:

FASCIA ORARIA	Infusione UI/h
00:00 - 06:00	1,70
06:00 - 10:00	1,60
10:00 - 12:00	0,80
12:00 - 15:00	1,50
15:00 - 21:00	1,90
21:00 - 24:00	1,60

- **Boli ai pasti** secondo i rapporti I:CHO: (~48UI/die)

COLAZIONE	PRANZO	CENA
1:5.5	1:6.5	1:6.0

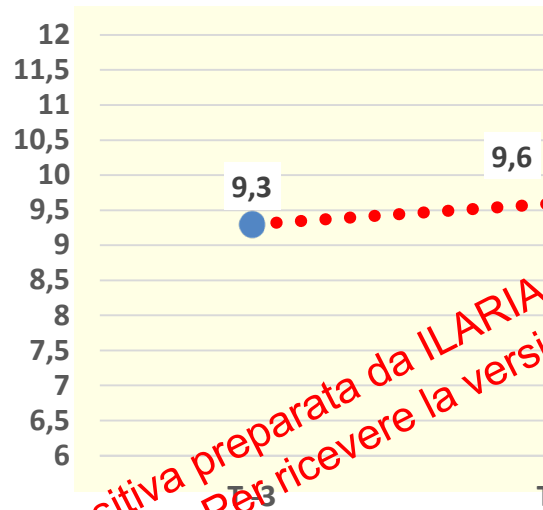
- Sensibilità insulinica 1:35 mg/dl

ESAMI EMATOCHIMICI

PARAMETRO	T-3	T-0
Glicemia	210 mg/dl	180 mg/dl
HbA1c	9,3% 78 mmol/mol	9,6% 81 mmol/mol
GFR	80 ml/min	87 ml/min
creatinina	1,0 mg/dl	0,9 mg/dl
colesterolo totale	165 mg/dl	170 mg/dl
HDL	50 mg/dl	48 mg/dl
LDL	67 mg/dl	78 mg/dl
trigliceridi	240 mg/dl	220 mg/dl
microalbuminuria	90 mg/gr	92 mg/gr

diapositiva preparata da ISARIA M. ANDRUCCO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

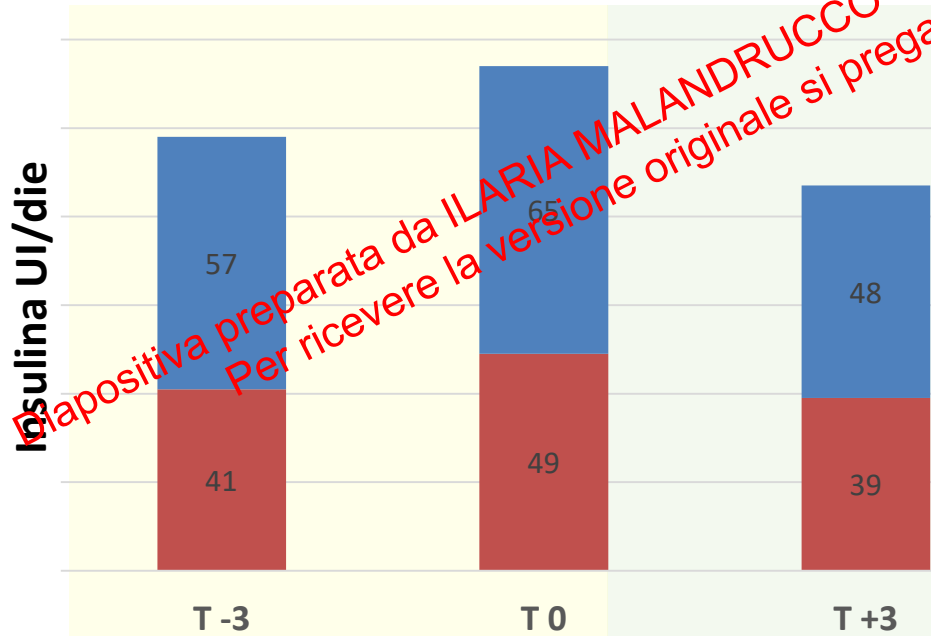
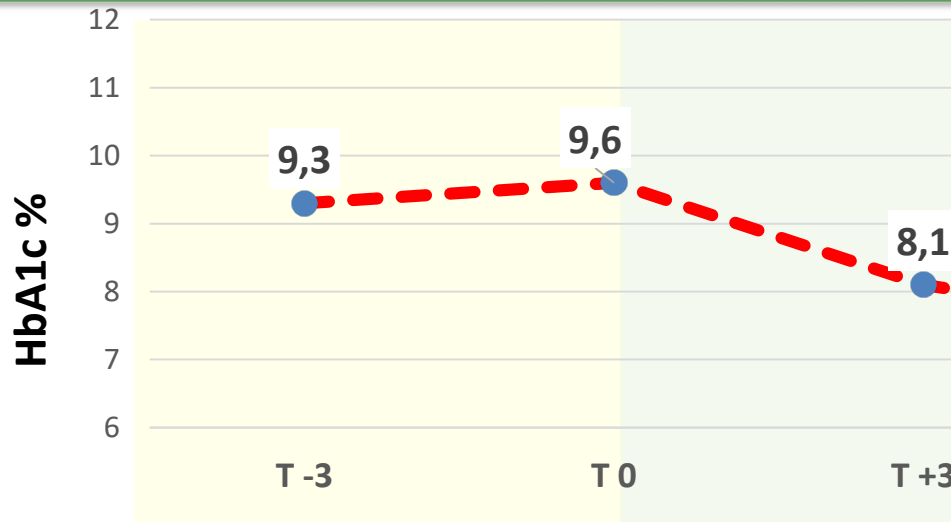
HbA1c



● ● HbA1c%

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

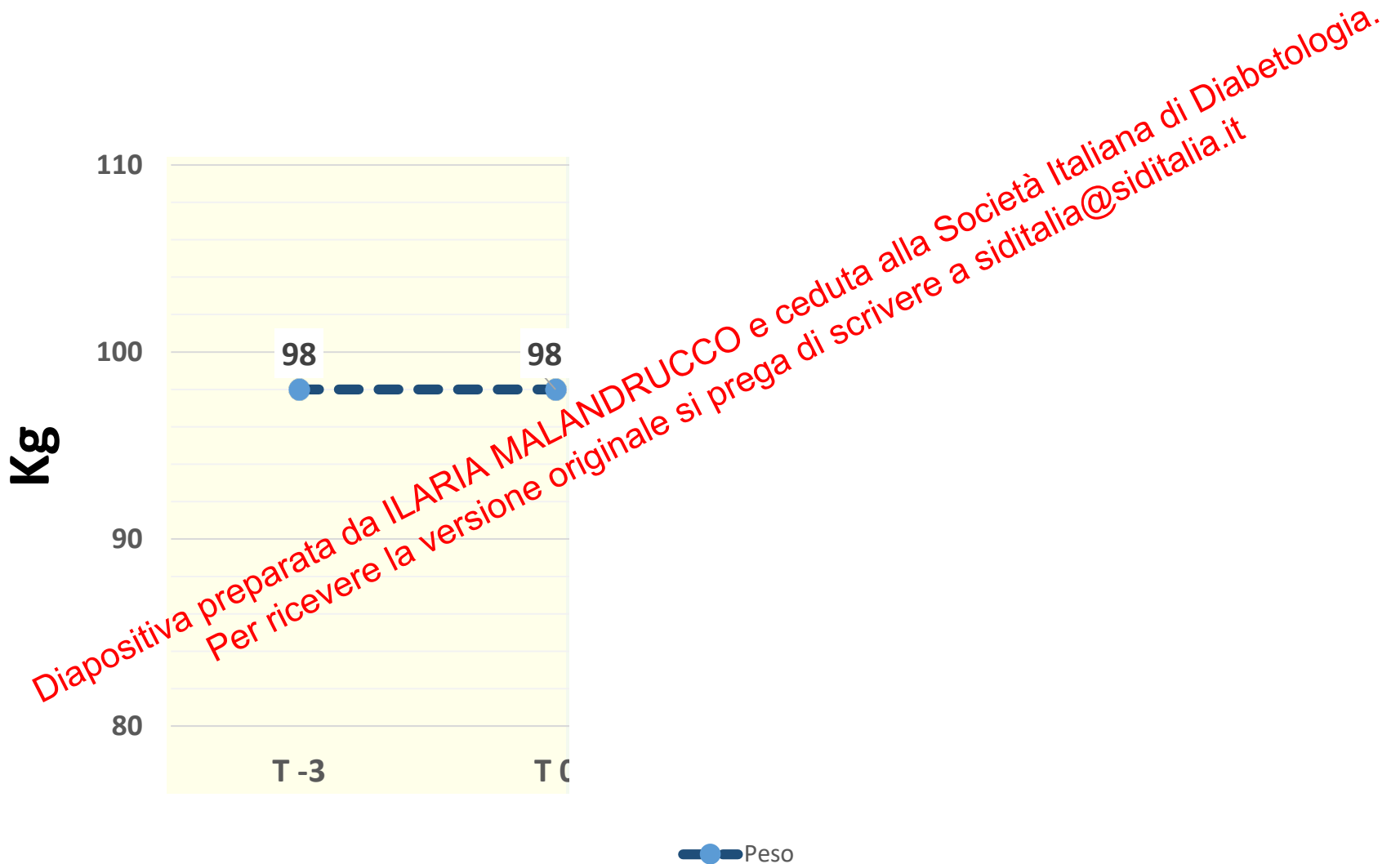
HbA1c e UI insulina die



■ Insulina basale ■ Insulina bolo

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

Peso



HbA1c

HbA1c%

12
11,5
11
10,5
10
9,5
9
8,5
8
7,5
7
6,5
6

I 0

I +3

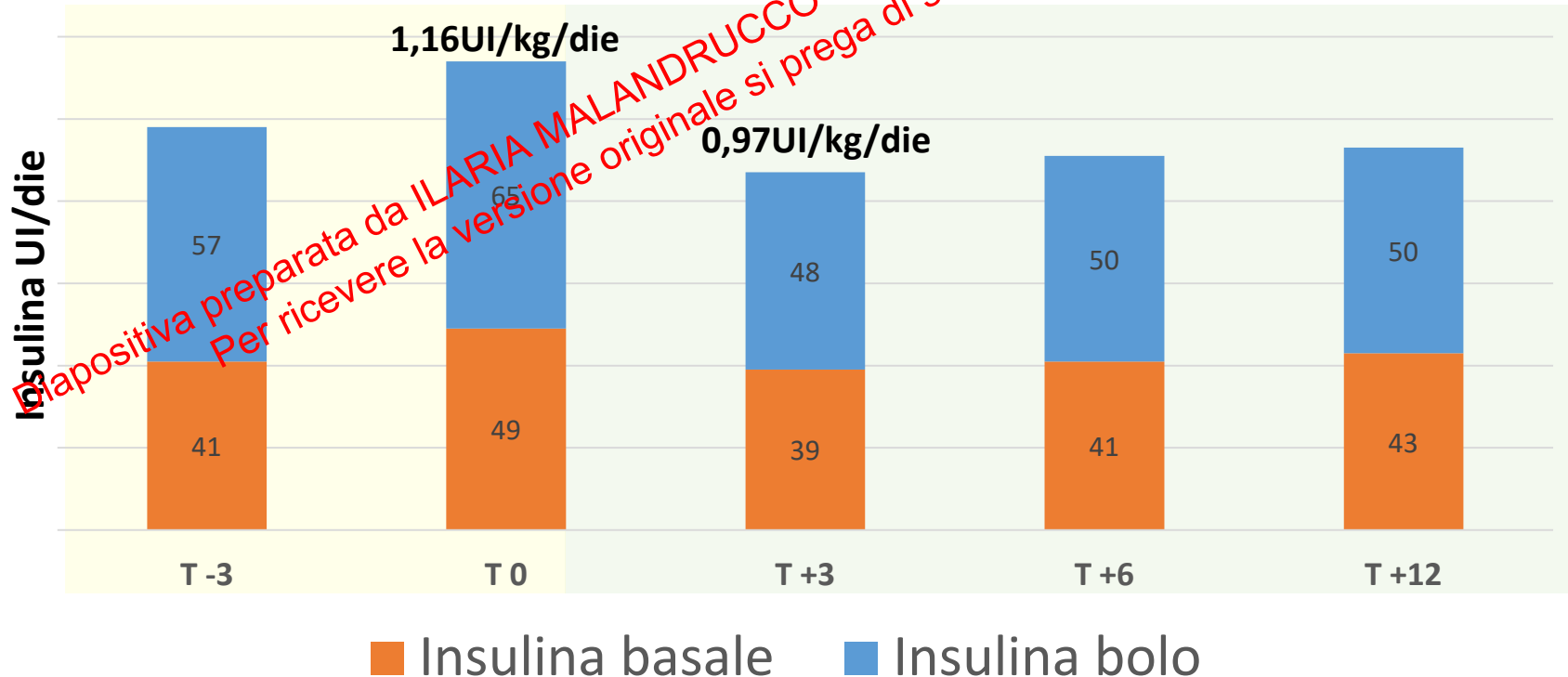
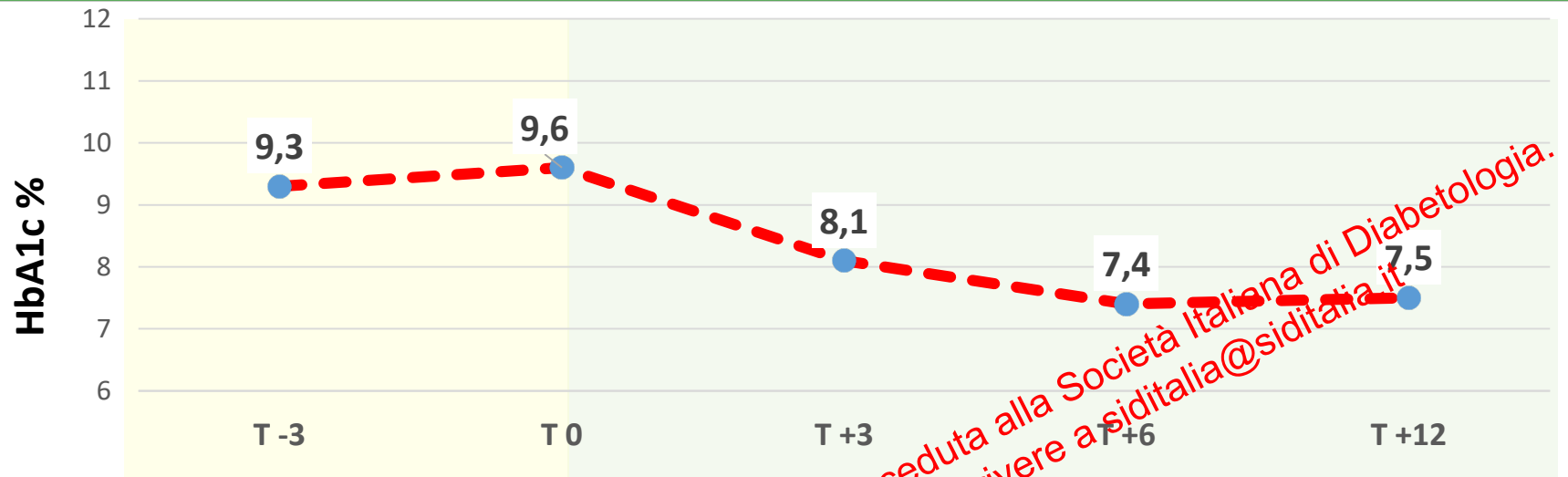
I +6

I +12

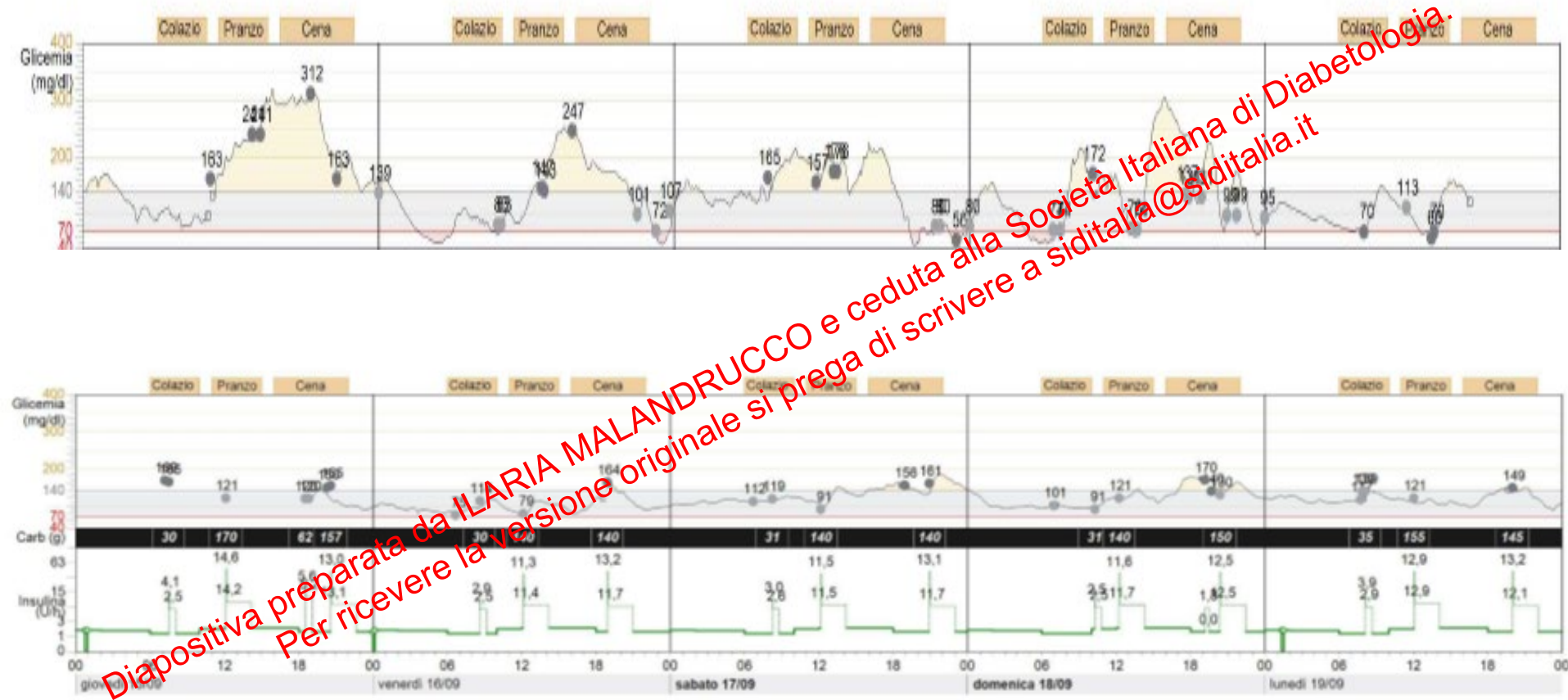
• • HbA1c%

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

HbA1c e UI insulina die

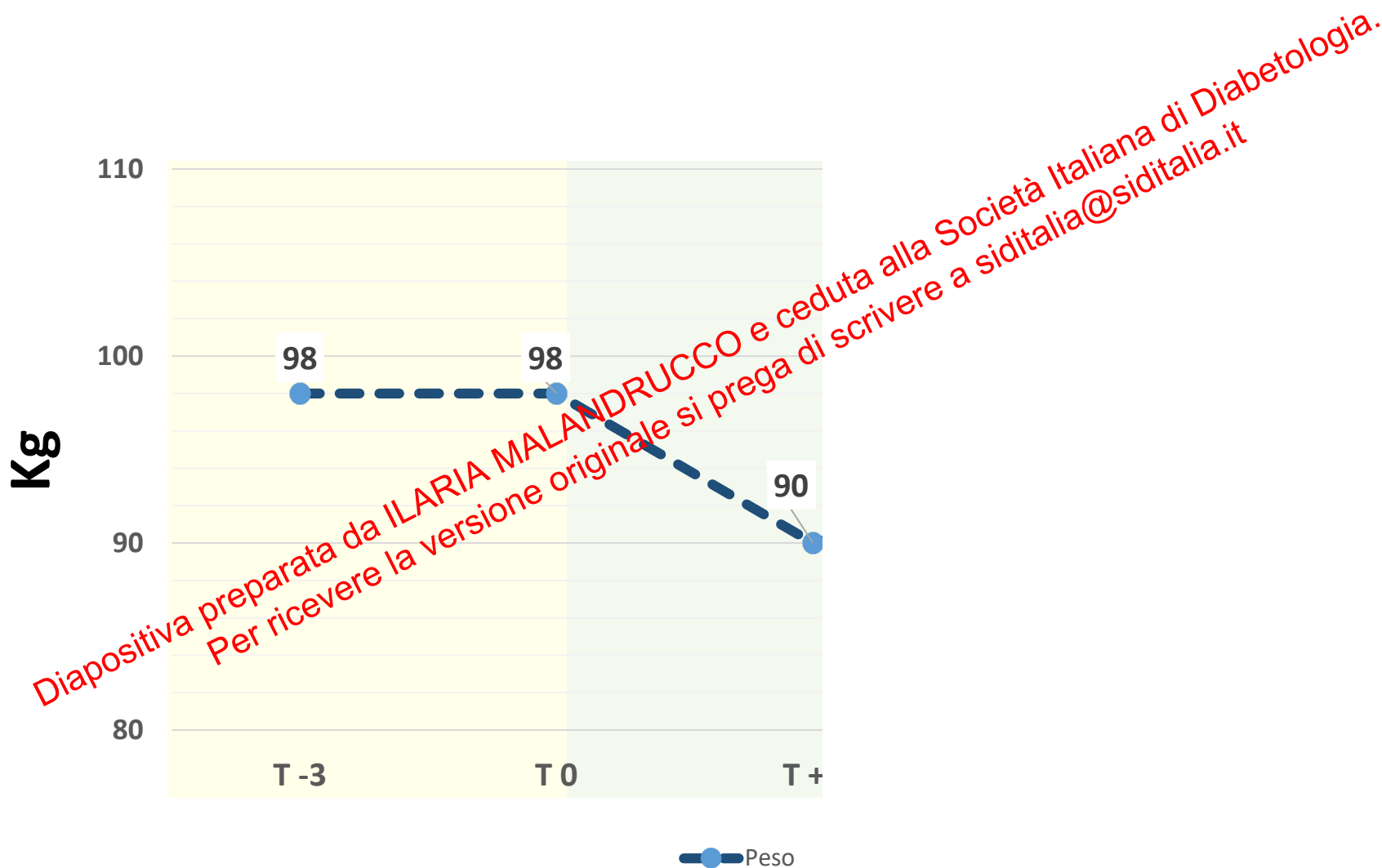


MONITORAGGIO GLICEMICO CONTINUO

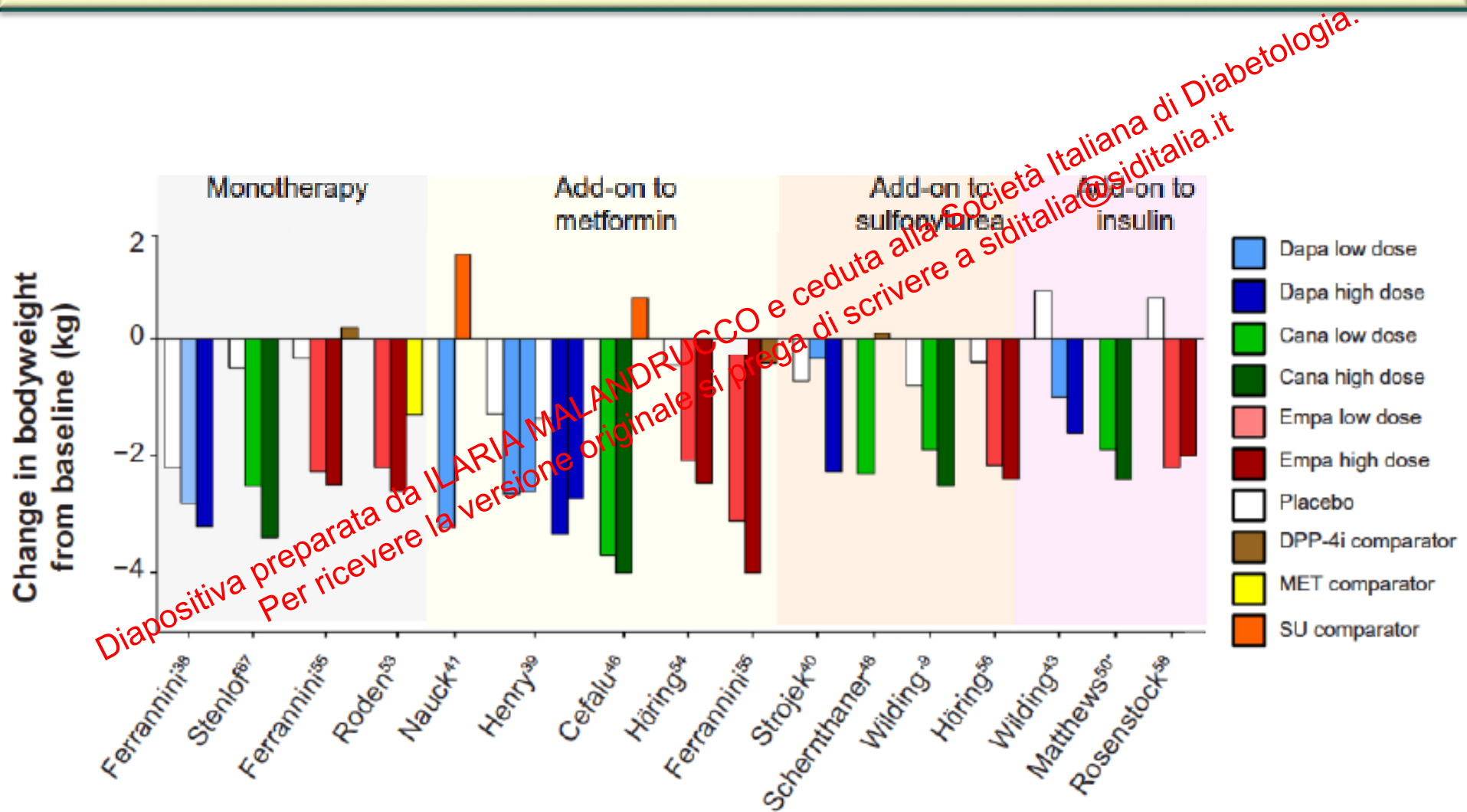


- ✓ Andamento glicemico migliorato
- ✓ Assenza di ipoglicemie

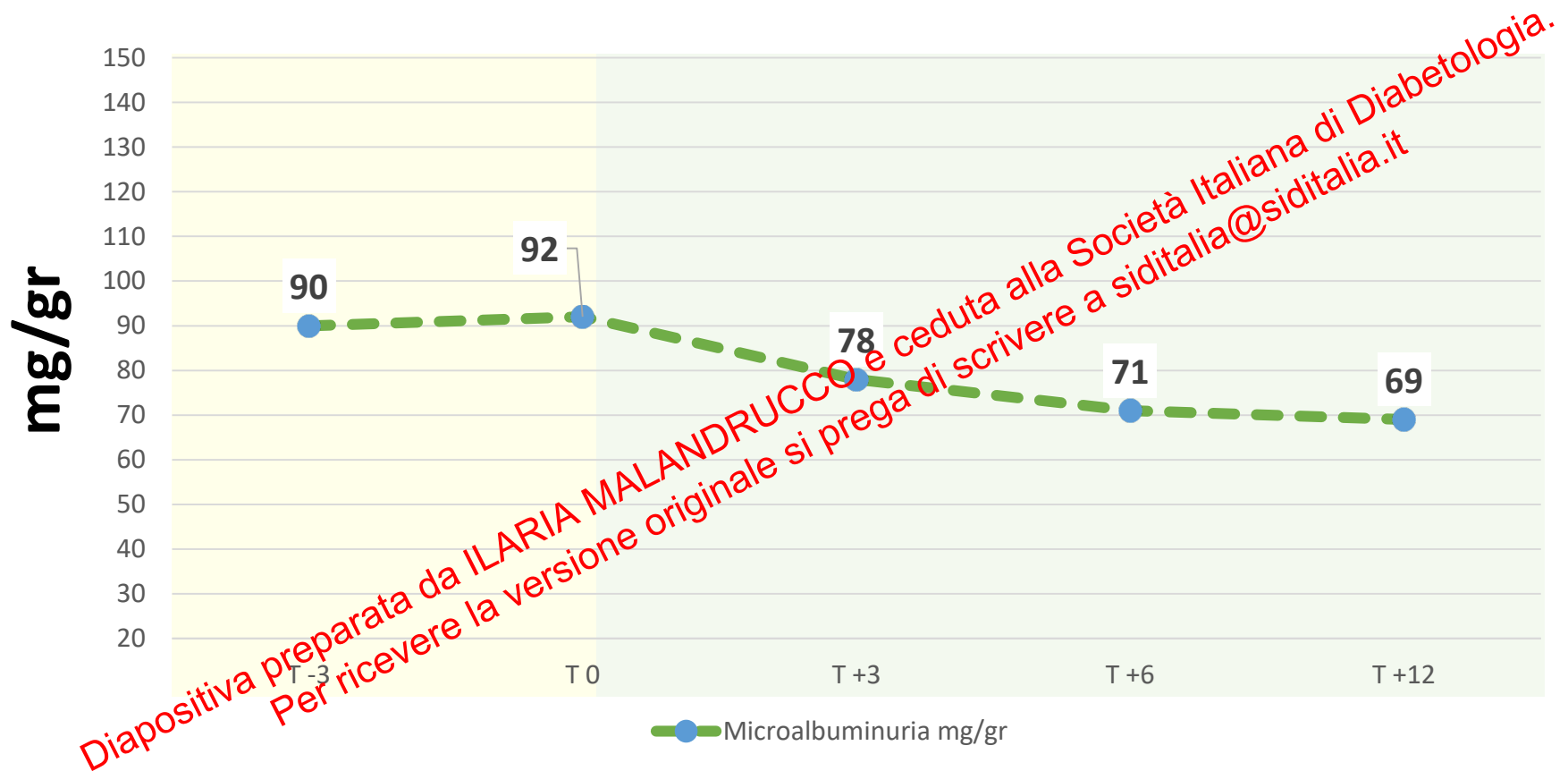
Peso



Effetto degli SGLT-2-i sul PESO



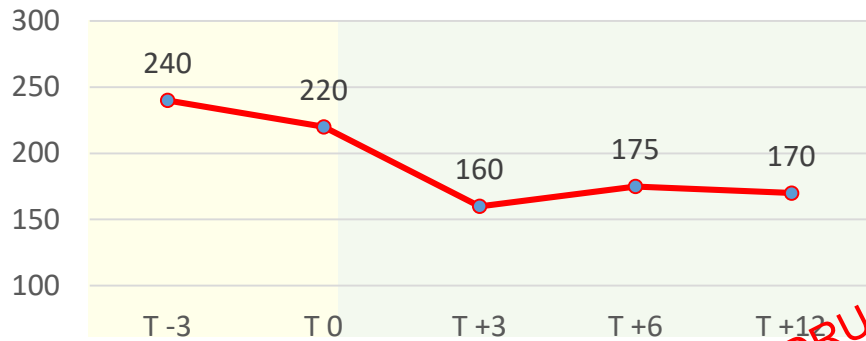
Microalbuminuria



GFR ml/min				
T-3	T 0	T+3	T+6	T+12
80	87	80	85	85

Profilo Lipidico

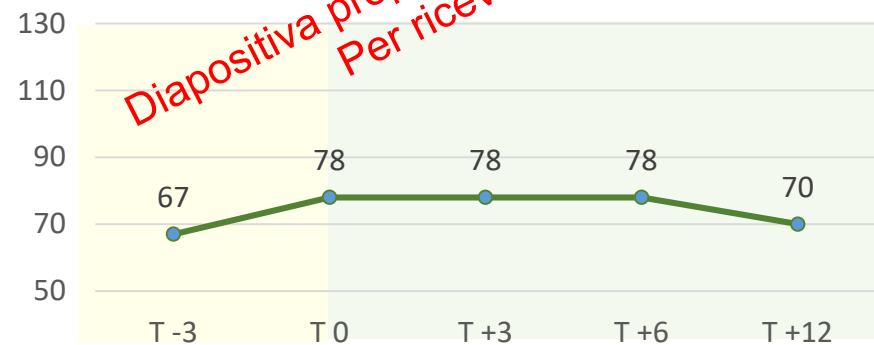
Trigliceridi (mg/dl)



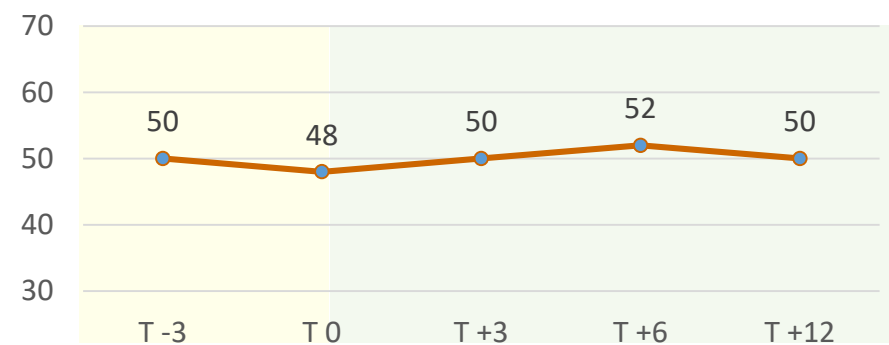
Colesterolo tot (mg/dl)



LDL-colesterolo (mg/dl)



HDL-colesterolo (mg/dl)



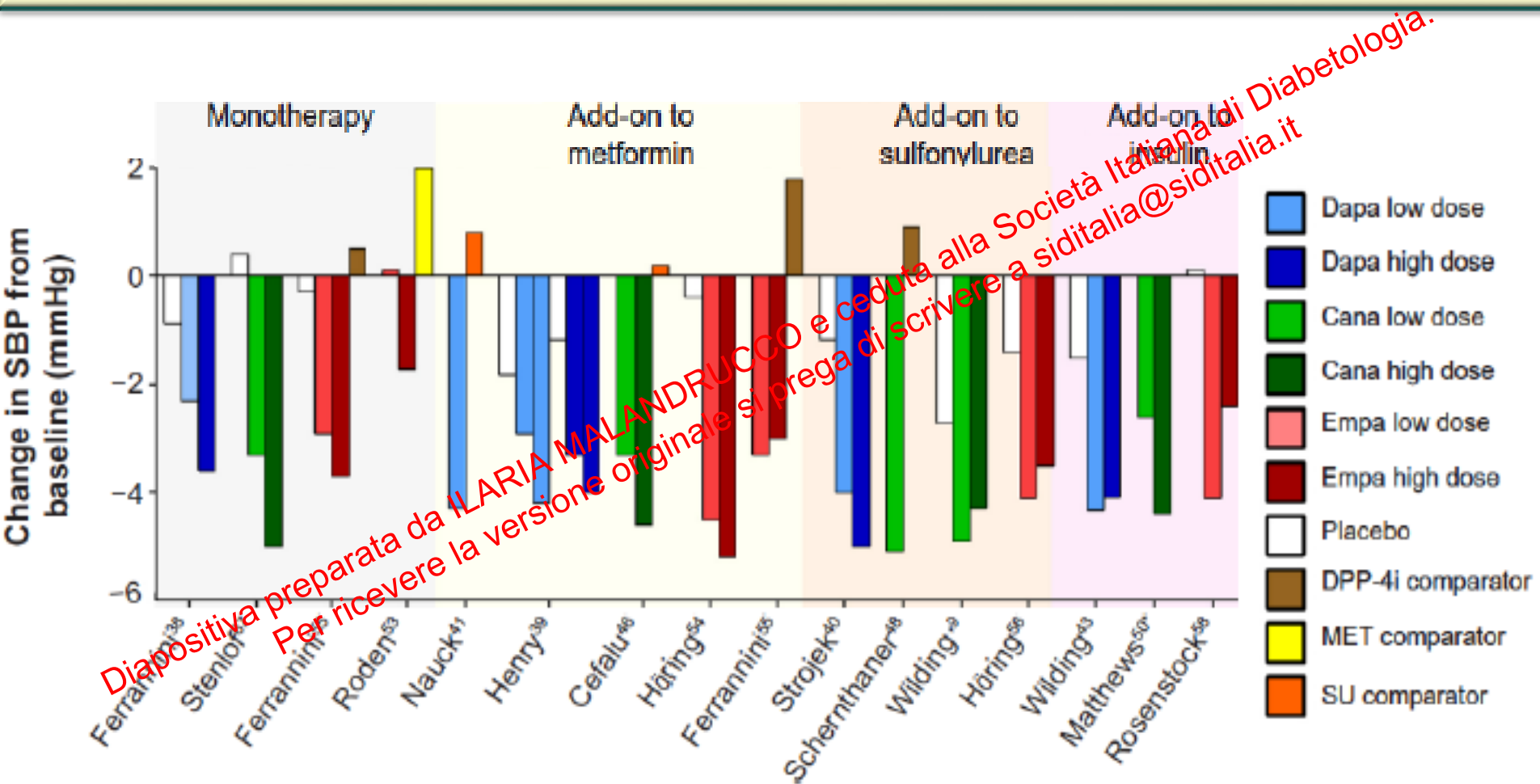
Diapositiva preparata da ILARIA MALANDRUCCO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Pressione Arteriosa

PAS/PAD mmHg				
T-3	T 0	T+3	T+6	T+12
130/80	120/75	125/75	130/80	120/75

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

Effetto degli SGLT-2-i sulla PA



Acido Urico

Uricemia mg/dl				
T-3	T 0	T+3	T+6	T+12
5,5	5,7	6,0	5,6	6,1

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

Quali considerazioni possiamo fare?

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

Risultati ottenuti

«misurabili sul nostro paziente»

✓ Miglioramento del compenso glicemico

- Riduzione dell'HbA1c
- Miglioramento del profilo glicemico
- Riduzione delle iperglicemie
- Riduzione delle ipoglicemie
- Riduzione delle UI di insulina

✓ Riduzione del peso

✓ Riduzione della microalbuminuria



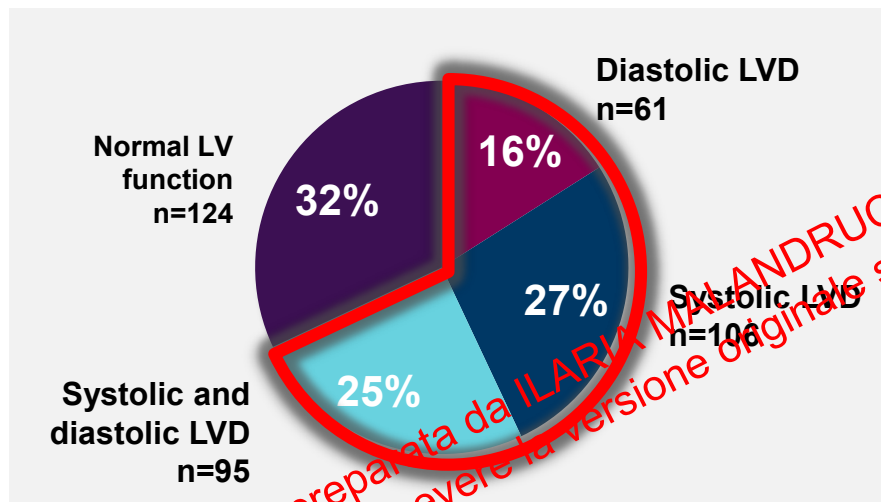
Diapositiva preparata da ILARIA MALANDRUCCO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Risultati non «misurabili sul singolo paziente»

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

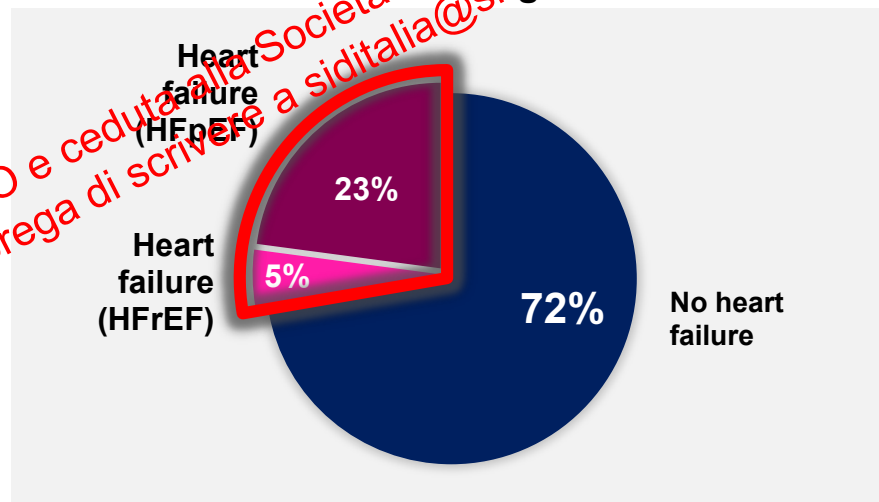
Myocardial damage leading to LV dysfunction and HF is an early and often undetected complication of T2D^{1,2}

68% of patients with T2D had evidence of LV dysfunction 5 years after T2D diagnosis¹



Patients had no evidence of inducible ischaemia

Undiagnosed HF was detected in 28% of patients* with diabetes (n=581) during cardiac screening²



HF is an early and forgotten complication of T2D patients^{1,2}

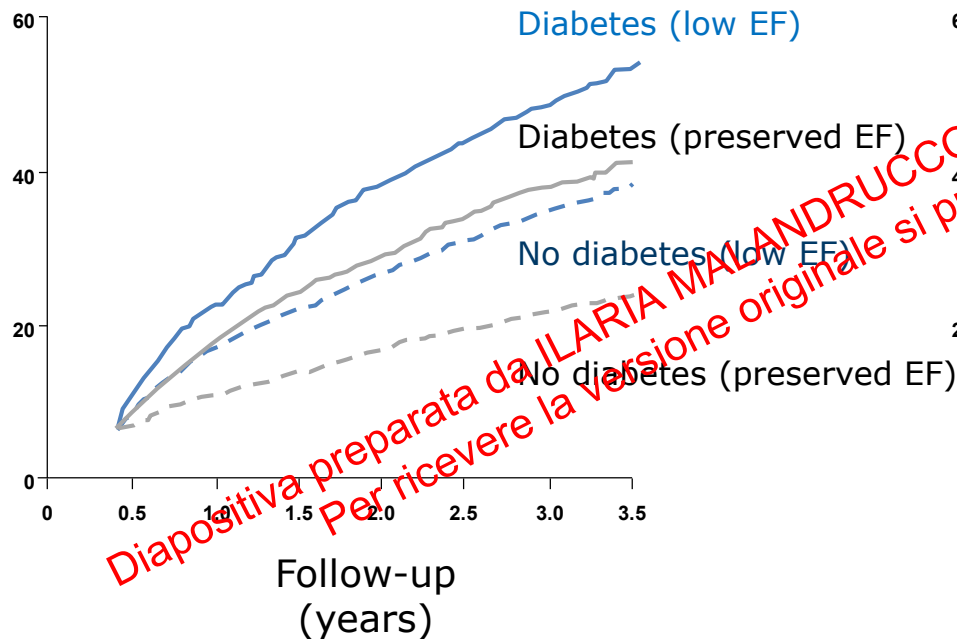
*Western European cohort.

HF, heart failure; HFpEF, HF with preserved ejection fraction; HFrEF, HF with reduced ejection fraction; LV, left ventricular; LVD, LV dysfunction; T2D, type 2 diabetes.

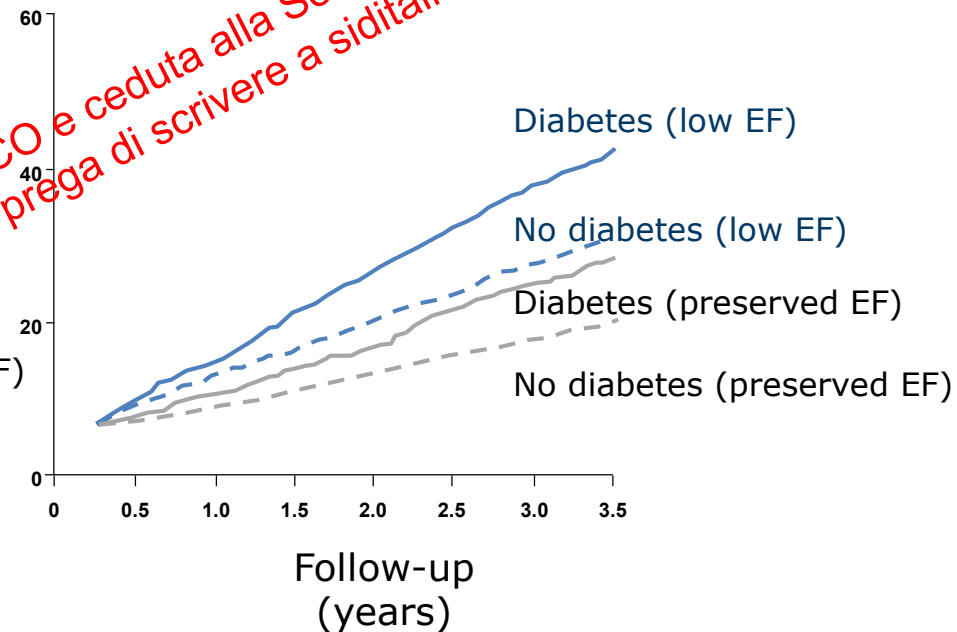
1. Faden G, et al. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;101:309-316. 2. Boonman-de Winter LJ, et al. *Diabetologia.* 2012;55:2154-2162.

Diabetes increases the risk of CV events and death, in both HFrEF and HFpEF

CV death or hospitalization due to HF
(Cumulative incidence, %)



All-cause mortality
(Cumulative incidence, %)

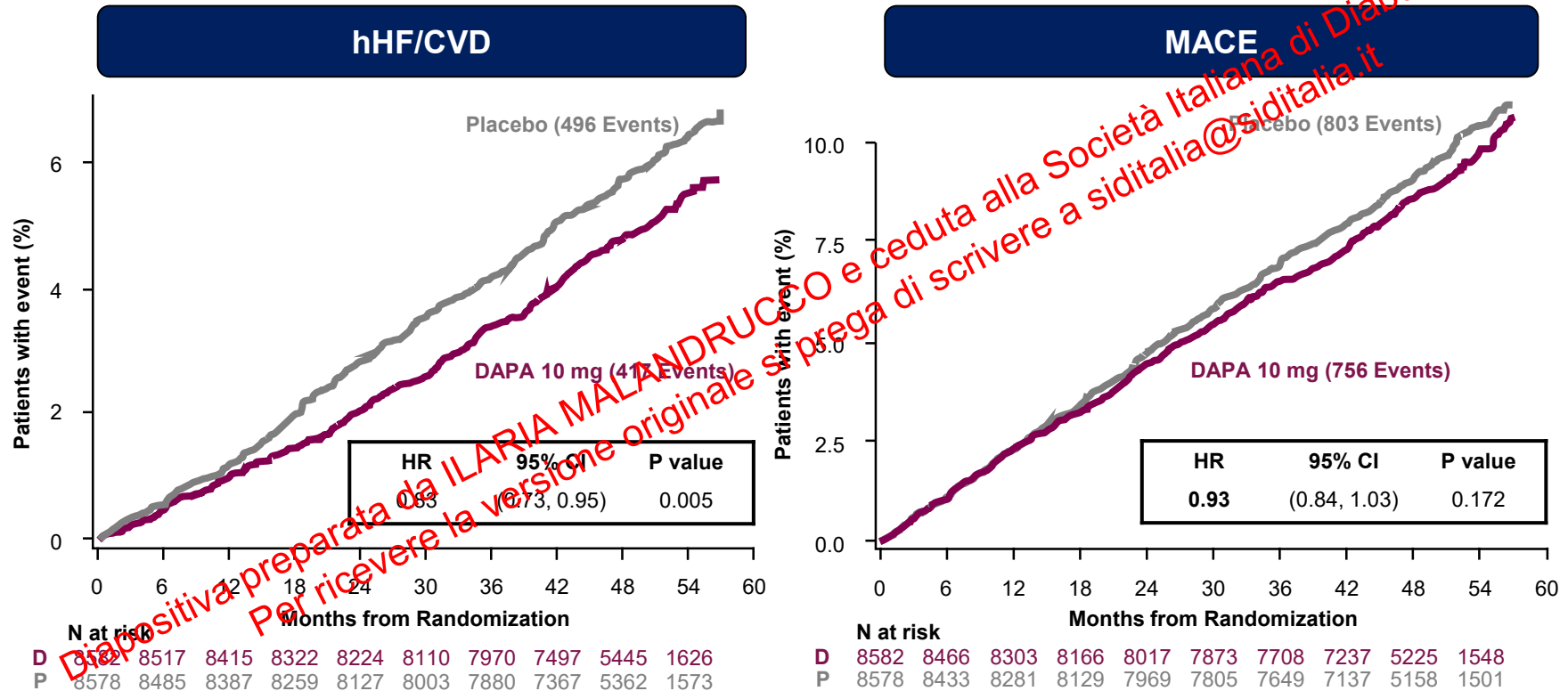


Risultati non «misurabili sul singolo paziente»

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



In this low CV risk population, dapagliflozin patients had a significant reduction of hHF/CV death and fewer MACE events compared to placebo

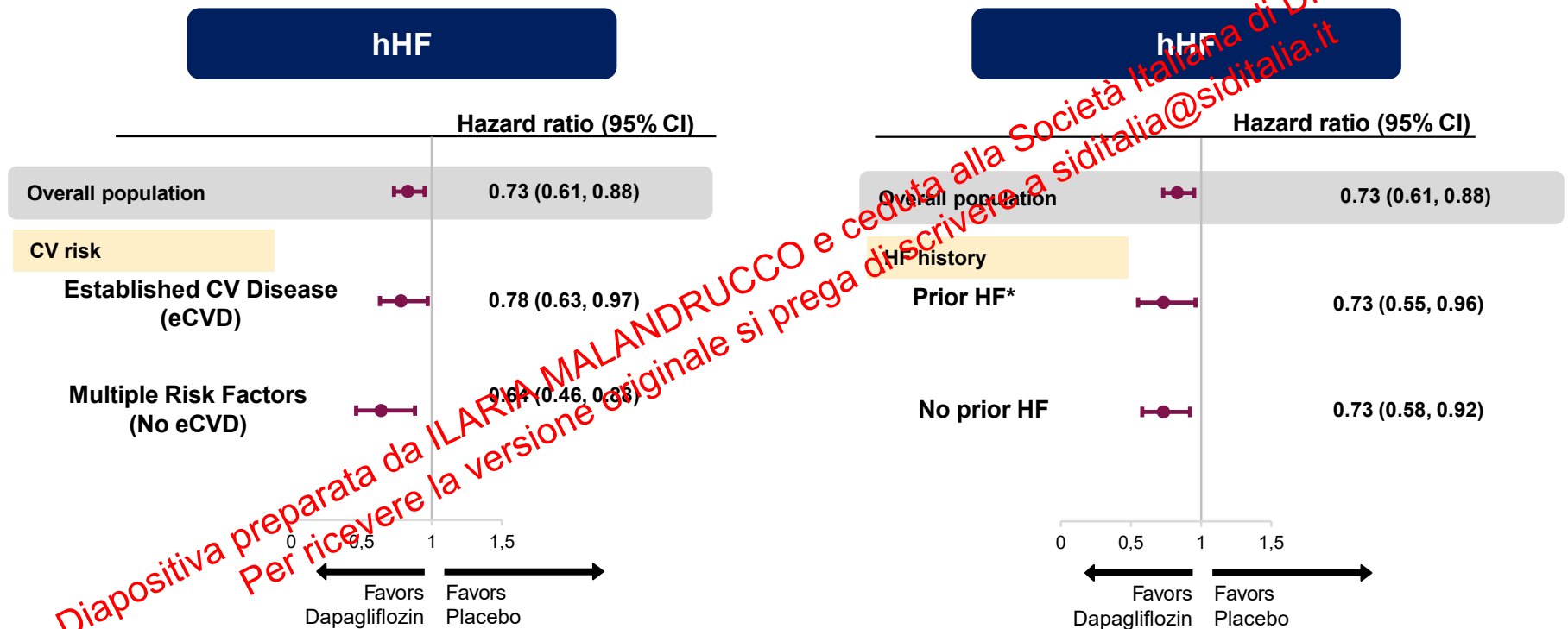


N at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period. 2-sided p-value is displayed; HR, CI, and p-value are from cox proportional hazard model.

CV, cardiovascular; Dapa, dapagliflozin; hHF, hospitalization for heart failure; MACE, major adverse cardiac event

Wiviott SD et al. Online ahead of print. *N Engl J Med*. 2018

Dapagliflozin prevents hHF consistently across a broad range of T2D patients regardless of history of eCVD or HF



*10% of patients in DECLARE had prior HF

CONCLUSIONE

Il piano di cura personalizzato per il nostro paziente prevede azioni che portano a dei risultati, alcuni sono «misurabili» sul singolo paziente, altri «non misurabili» sul singolo paziente

*La centralità del paziente è il **cuore** del piano di cura personalizzato*



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

*Il **cuore** del paziente è al centro del piano di cura personalizzato*

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

Grazie per l'attenzione



Definition of Heart Failure Classifications: DECLARE HF Subgroup Analysis

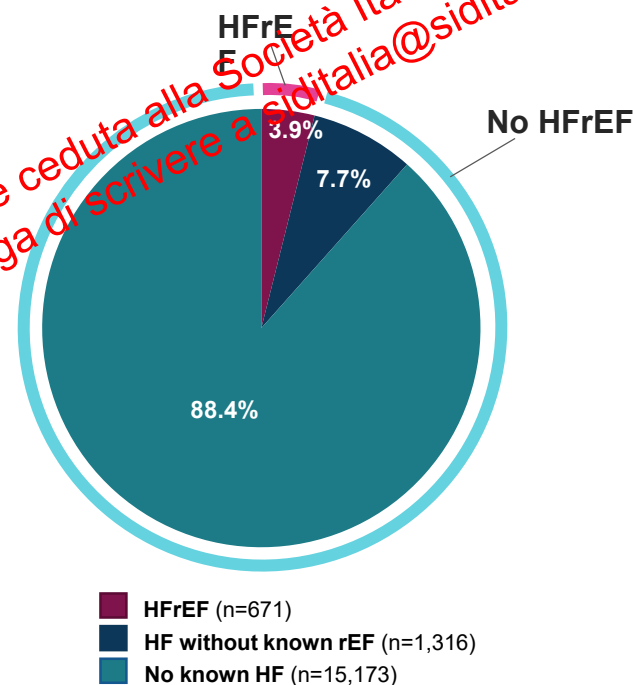
HFrEF

- Documented EF <45% or severe/moderate left ventricular systolic dysfunction

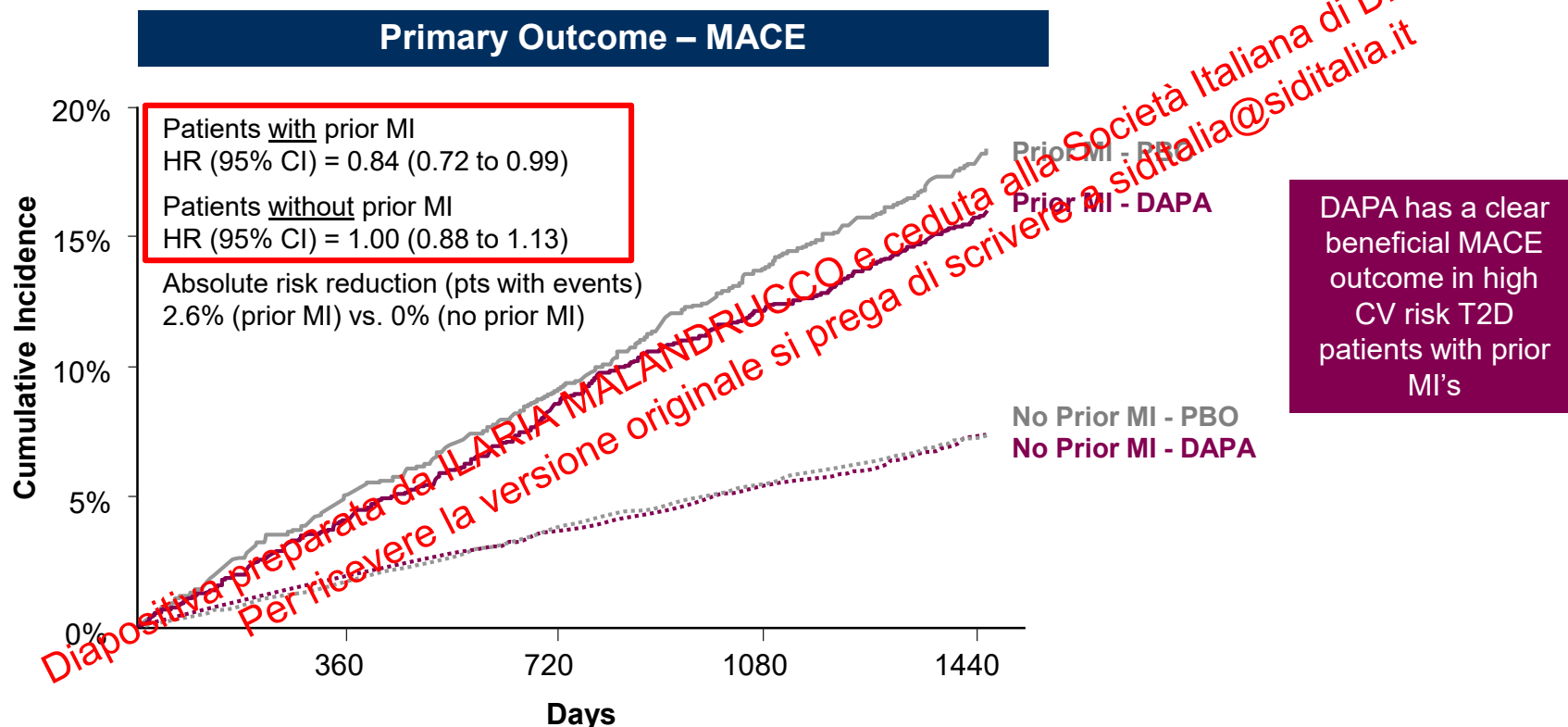
No HFrEF

- HF without known reduced EF
 - History of HF and EF $\geq 45\%$
 - History of HF and no documented EF
- No history of HF
 - EF $\geq 45\%$
 - No documented EF

DECLARE Patient Population



In high CV risk T2D patients with prior MI, dapagliflozin reduced MACE by 16% with a 4-year NNT of 39



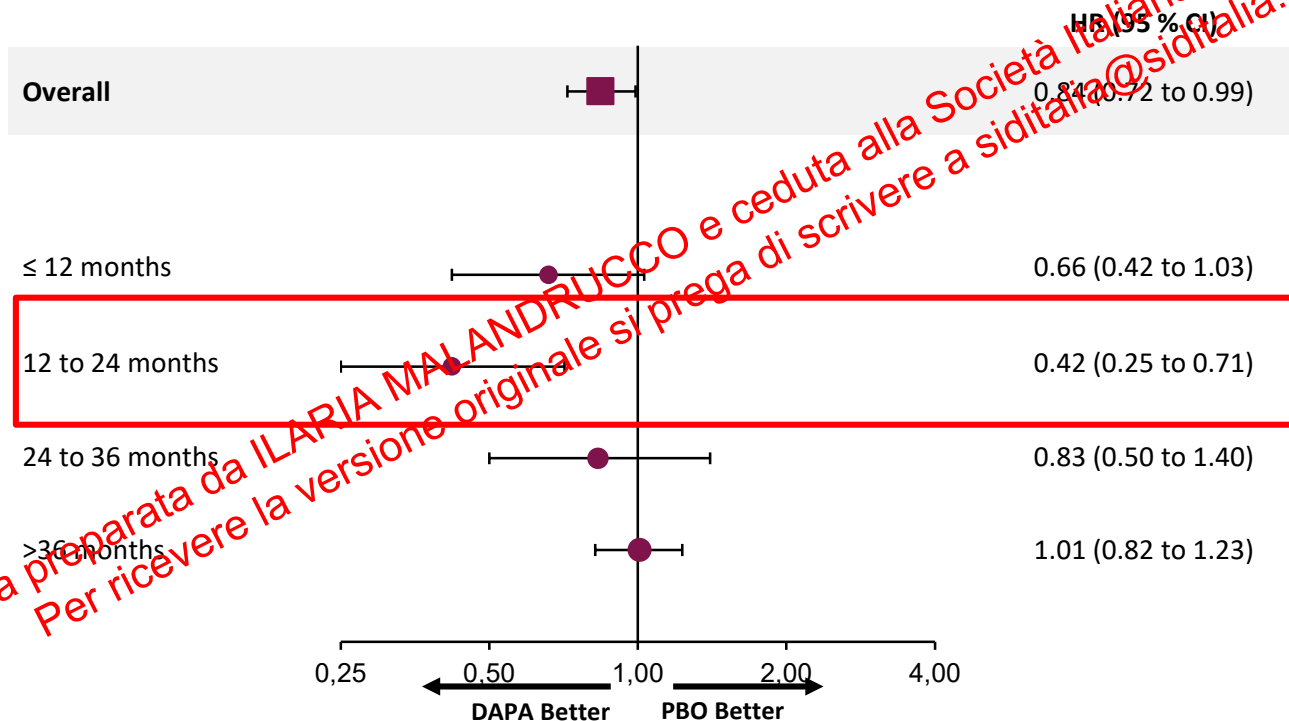
Prior MI was a prespecified subgroup of interest in DECLARE TIMI-58.

CV = cardiovascular; DAPA = dapagliflozin; HR = hazard ratio; MACE = major adverse cardiovascular events; MI = myocardial infarction; NNT = number needed to treat; PBO = placebo; T2D = type 2 diabetes.

Furtado RHM et al. Online ahead of print. *Circulation*. 2019.

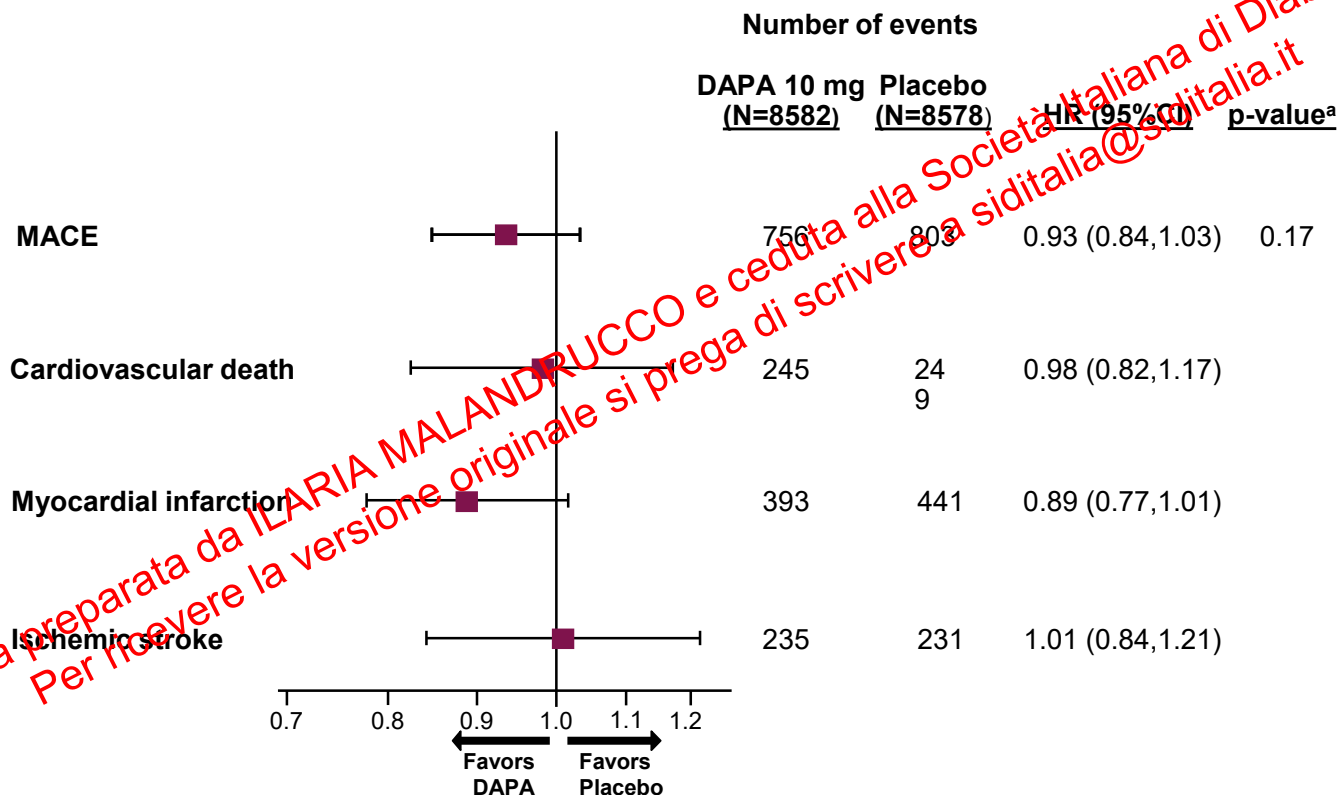
This benefit of dapagliflozin in reducing MACE was greatest in the first 24 months of a prior MI

MACE – stratified by time from last MI



“exclusion of patients with prior MI within the first 8 weeks after index-event does not allow for understanding of the effects of SGLT2i in patients with MI during the acute”

Primary Endpoint: Composite of MACE and the Individual Components

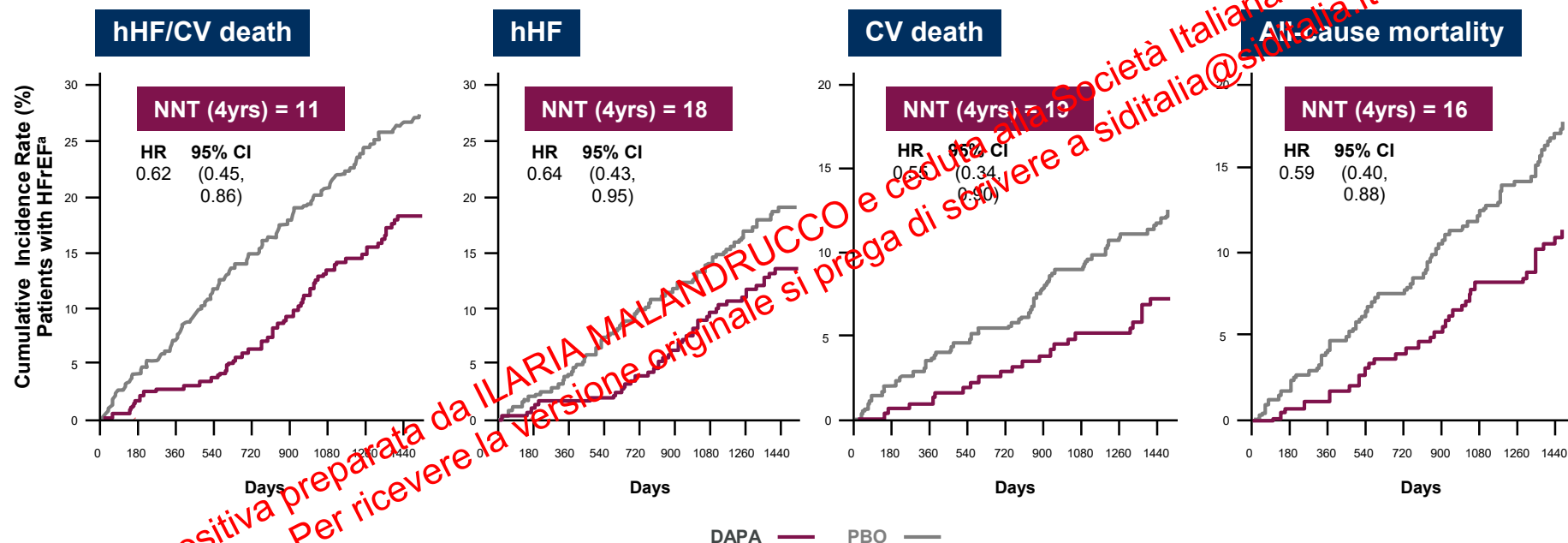


^aTwo-sided p-value is shown for the primary efficacy outcome of MACE; p-value for noninferiority was p<0.001.

DAPA, dapagliflozin; MACE, major adverse cardiovascular events.

Wiviott SD et al. Online ahead of print. *New Engl J Med*. 2018.

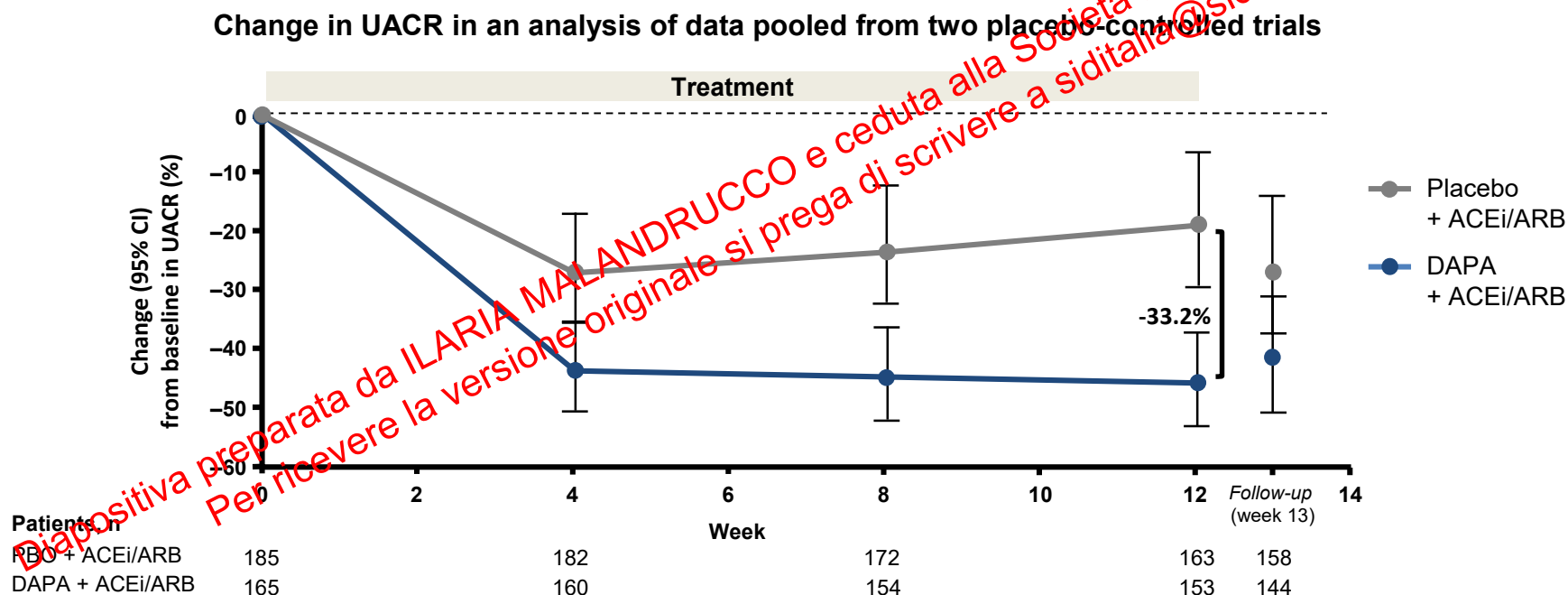
The CV benefits of dapagliflozin appear early in T2D patients with HFrEF^a



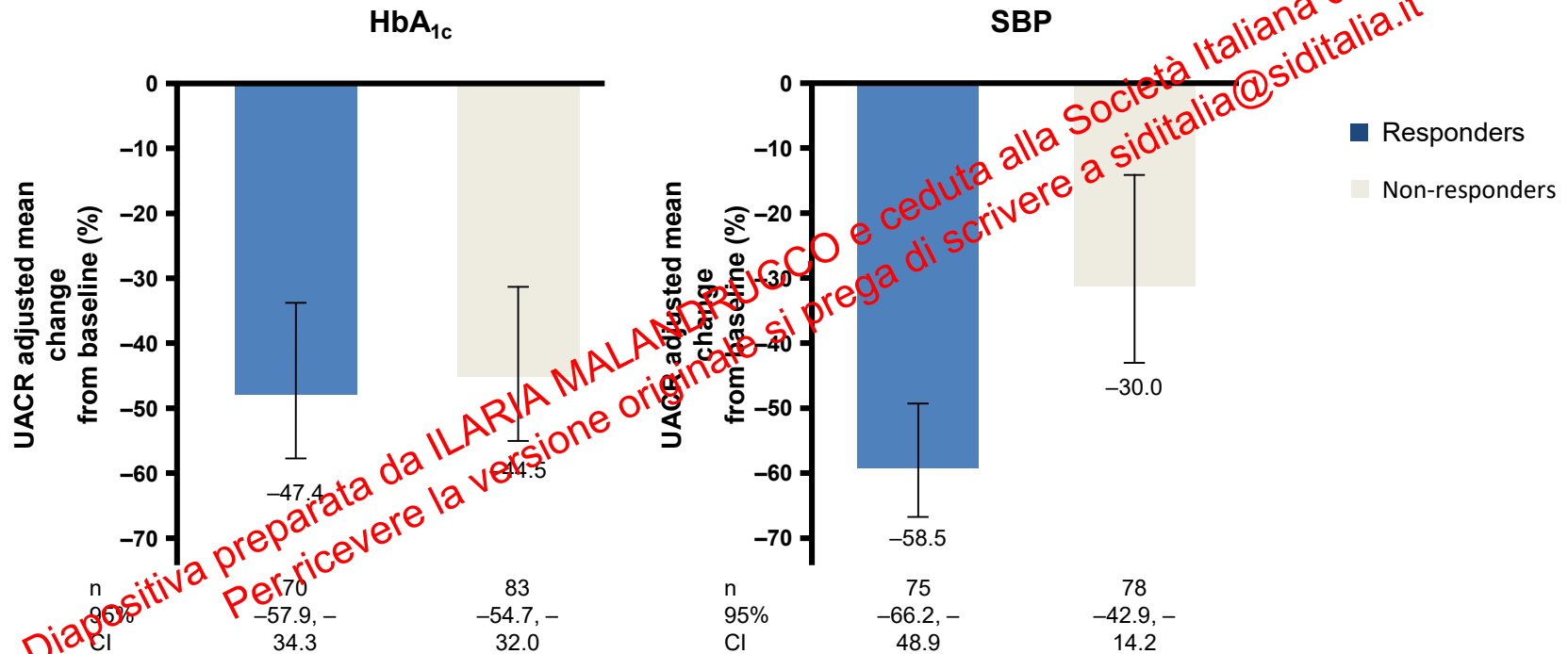
^aDefined as EF <45% or severe/moderate LV systolic dysfunction, with or without history of HF. CV = cardiovascular; DAPA = dapagliflozin; EF = ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; hHF = hospitalization for heart failure; HR = hazard ratio; LV = left ventricular; NNT = number needed to treat; PBO = placebo; T2D = type 2 diabetes; yrs = years.

Dapagliflozin Reduces Albuminuria in Patients with Diabetes and Hypertension on Top of ACEi/ARB Therapy

- Dapagliflozin reduces albuminuria in T2DM patients with hypertension receiving ACE inhibitors or an ARB – without increasing the frequency of renal adverse events

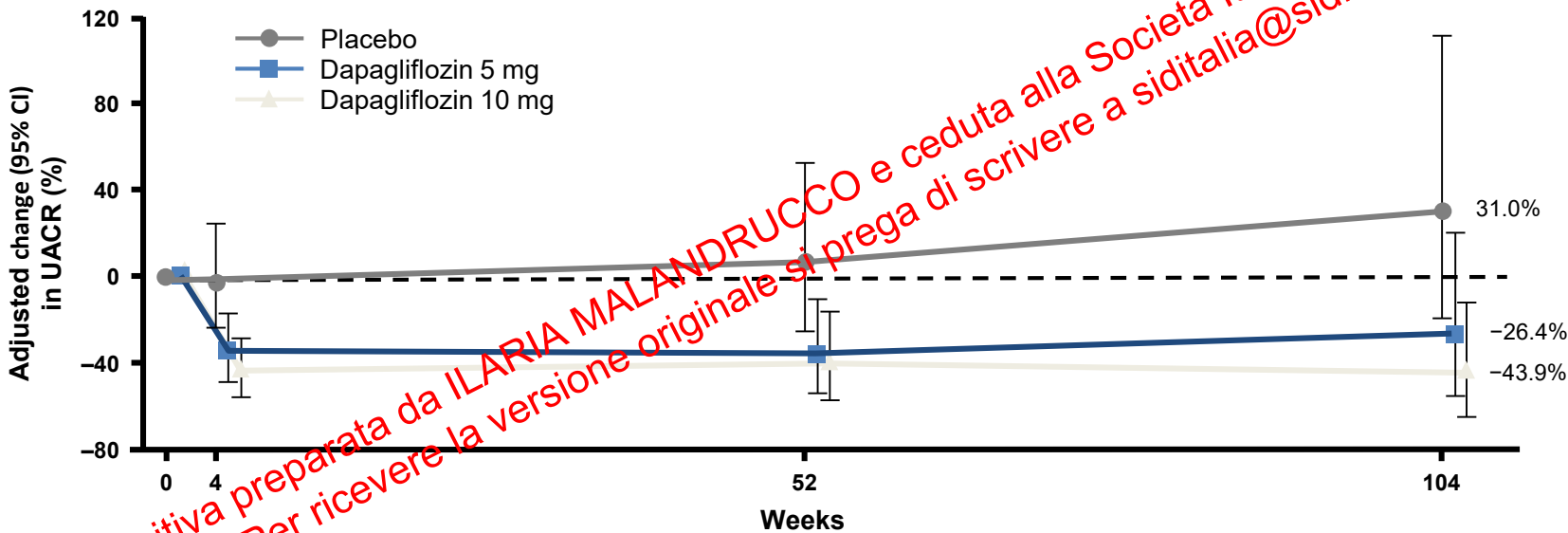


Effects of Dapagliflozin on Albuminuria Appear to be Independent of HbA_{1c} and Systolic Blood Pressure Effects



Dapagliflozin Reduces Albuminuria in CKD Stage 3

- This post-hoc analysis included 166 patients with CKD stage 3 and increased albuminuria (≥ 3.4 mg/mmol)



Patients			
PBO	56	49	
DAPA 5 mg	53	50	
DAPA 10 mg	56	52	
		31	
		39	
		40	
			25
			20
			29