

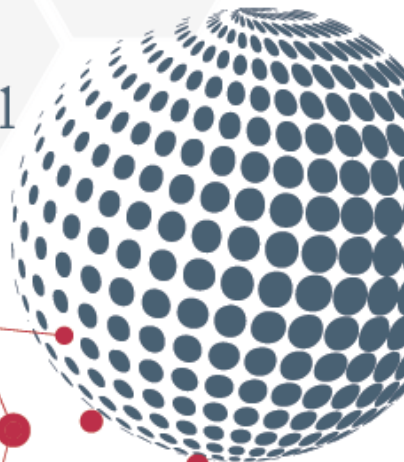
Gestione del rischio globale del diabetico di tipo 2:

un ruolo per i DPP4?

23 novembre 2019

Roma

Hotel Royal Santina



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

Quali obiettivi perseguire nel paziente in prevenzione primaria?

Simona Frontoni

University of Rome "Tor Vergata", Department of Systems Medicine
Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases
S. Giovanni Calibita Fatebenefratelli Hospital, Rome, Italy



TOR VERGATA
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA



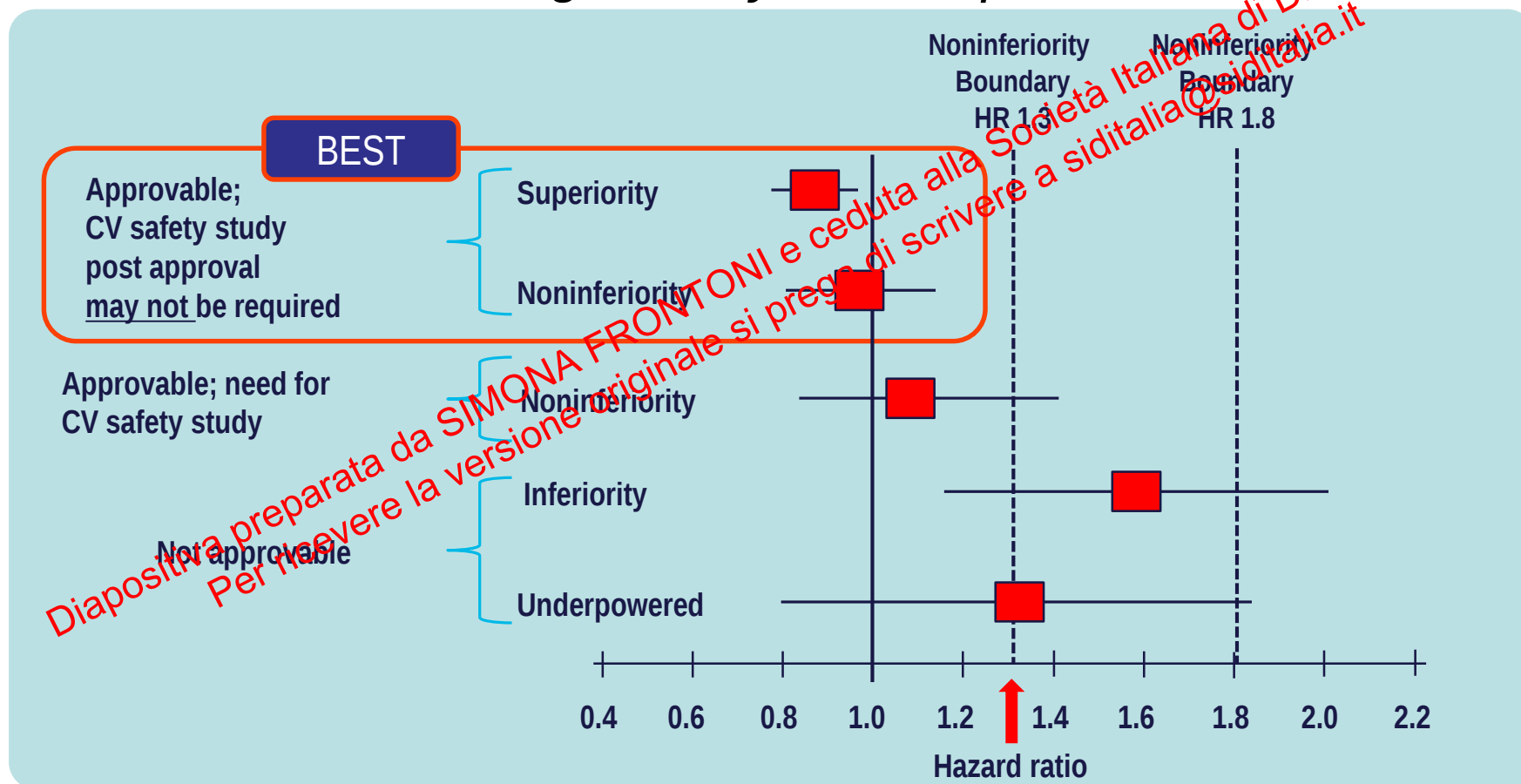
Simona Frontoni ha ricevuto compensi per
partecipazione a board da:

MSD

Sanofi Aventis

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

Five hypothetical examples of possible HRs, and regulatory consequences



2012

2013

2014

2015

2016

2017

2018

2019

2020

SAVOR TIMI 53
Saxagliptin
AZ/BMS (7/'13)

EXAMINE
Alogliptin
Takeda (12/'13)

TECOS
Sitagliptin
Merck (1/'14)

ELIXA
Lixisenatide
Sanofi (5/'14)

CANVAS (interim)
Empagliflozin J&J
report @FDA ACM)

CANVAS (interim)³
Canagliflozin
J&J ('15)

AleCARDIO
Aleglitazar
Roche (5/'15)

CAROLINA²
interims analysis
Linagliptin
BI/Lilly (2016)

LEADER⁴
Liraglutide
Novo (1/'16)

SUSTAIN 6
Semaglutide
Novo (1/'16)

Omarigliptin
Merck (10/'17)

EXSCEL
Exenatide
BMS/AZ (3/'17)

CAROLINA
Linagliptin
BI/Lilly (9/'18)

NCT01455896
ITCA650
Intarcia (7/'18)

TAK-875
Takeda (12/'18)

CANVAS
Canagliflozin
J&J (6/'18)

C-SCADE 8
Empagliflozin
BI/Lilly (3/'18)

AlePREVENT
Aleglitazar
Roche (8/'18)

DECLARE
Dapagliflozin
BMS/AZ (04/'19)

REWIND
Dulaglutide
Lilly (4/'19)

DPP4

GLP1

GPR40

SGLT2

PPARα/g

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

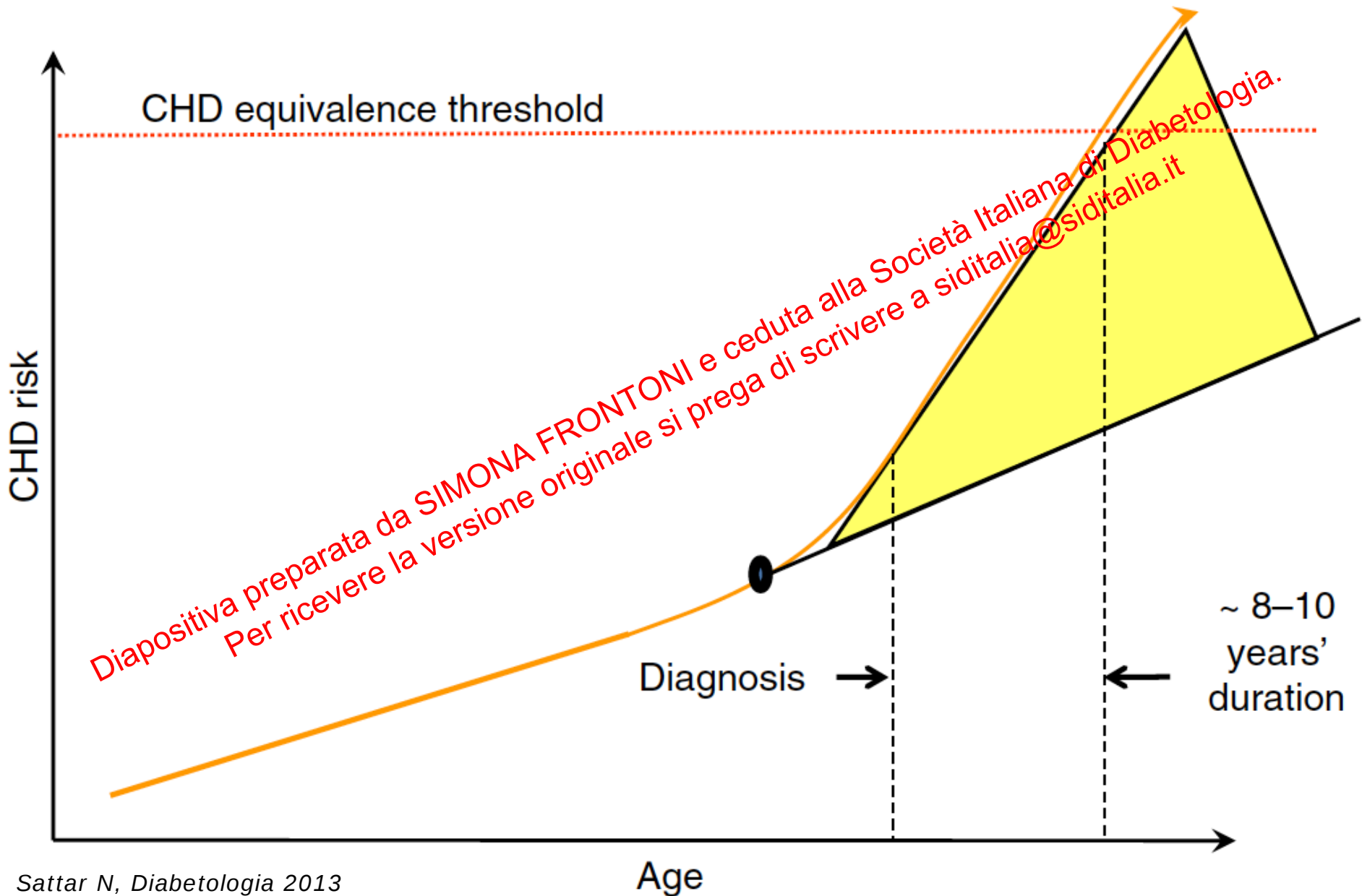
- Maggior numero di pazienti e in fase più avanzata di malattia (per raggiungere il livello <1.3).
- Grande maggioranza dei pazienti studiati in prevenzione secondaria e scarsamente rappresentativi della popolazione seguita nella vita reale nei centri di diabetologia
- Possiamo traslare i risultati nei pazienti a più basso rischio cardiovascolare che quotidianamente seguiamo nei nostri ambulatori?

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

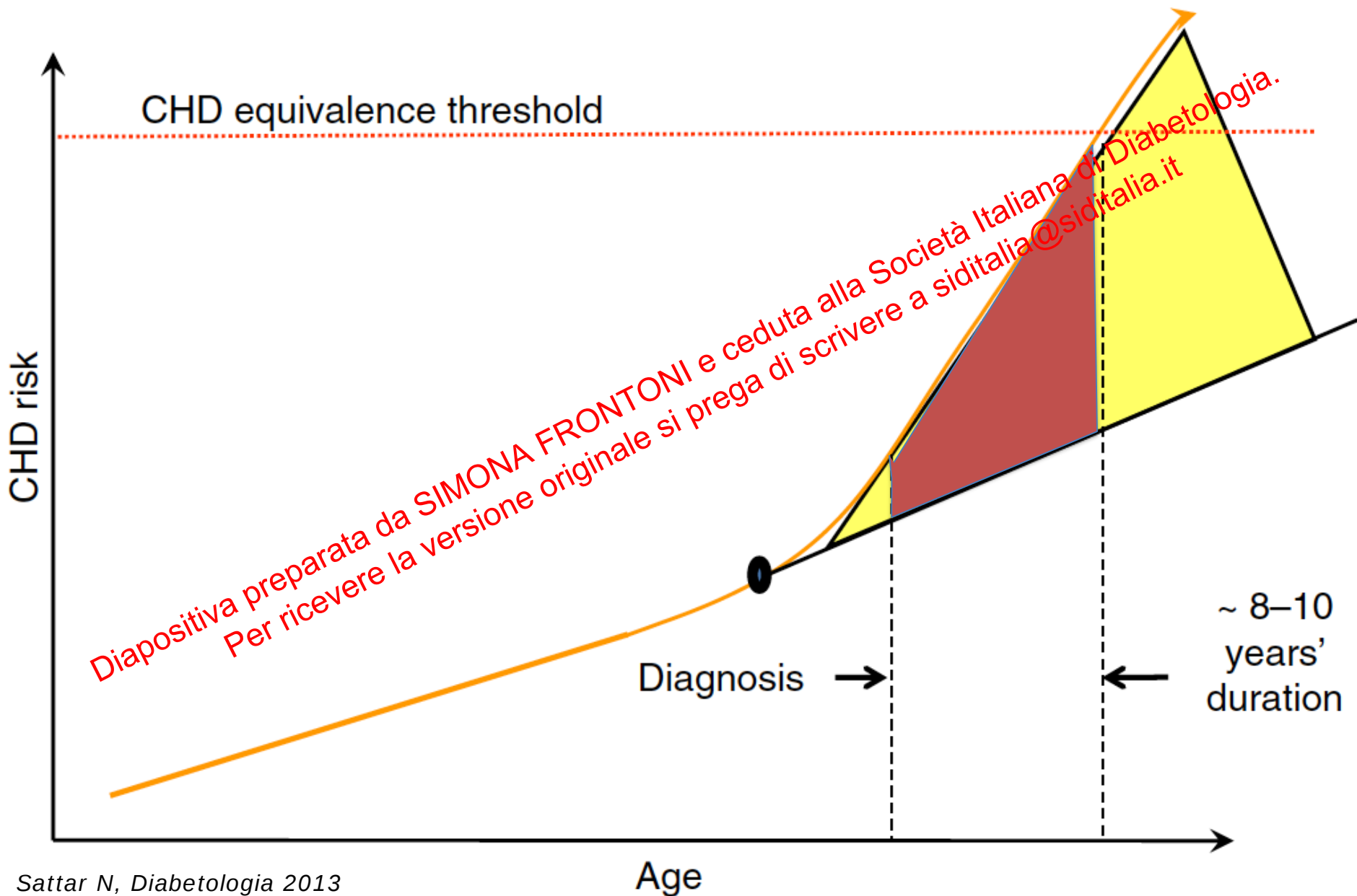
A conceptual look at vascular risk and its determinants before and during the course of type 2 diabetes



TOR VERGATA
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA



A conceptual look at vascular risk and its determinants before and during the course of type 2 diabetes



Lifestyle intervention

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

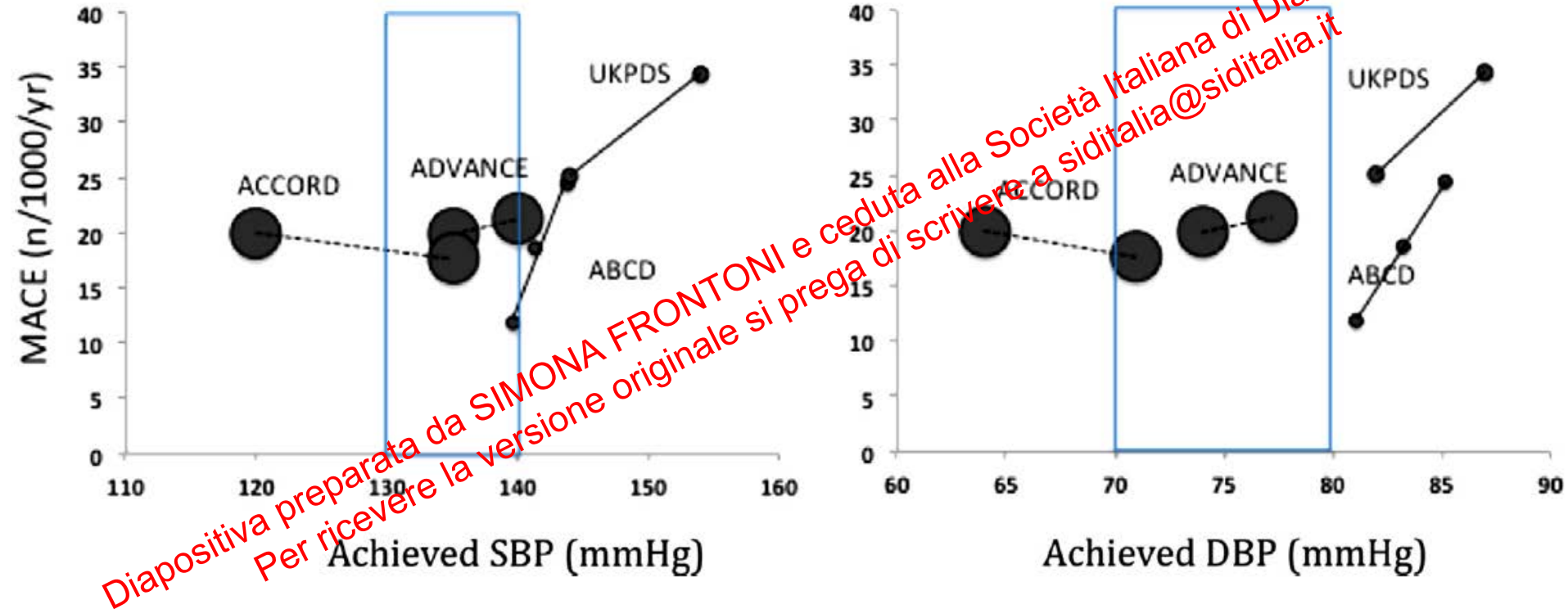
- Blood pressure
- LDL cholesterol
- Blood glucose
- ?

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

- Blood pressure
- LDL cholesterol
- Blood glucose
- ?

Livelli pressori raggiunti ed eventi cardiovascolari

studi ACCORD, ADVANCE, UKPDS e ABCD



STANDARD ITALIANI 2018

- ❑ Il trattamento antipertensivo nei pazienti con diabete ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione sistolica $<140\text{mmHg}$. (I A).
- ❑ In alcune categorie di pazienti (recente diagnosi di ipertensione, giovani, elevato rischio di ictus, pazienti con albuminuria, pazienti con ipertensione e uno o più fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi) obiettivo da raggiungere PA sistolica $<130\text{mmHg}$. (II A).
- ❑ Obiettivo $<130/80\text{mmHg}$ è raccomandato nei soggetti con diabete con micro e macroalbuminuria. (III B).
- ❑ Nei soggetti con diabete anziani obiettivo $<150/90\text{ mmHg}$ se ben tollerato (I A).

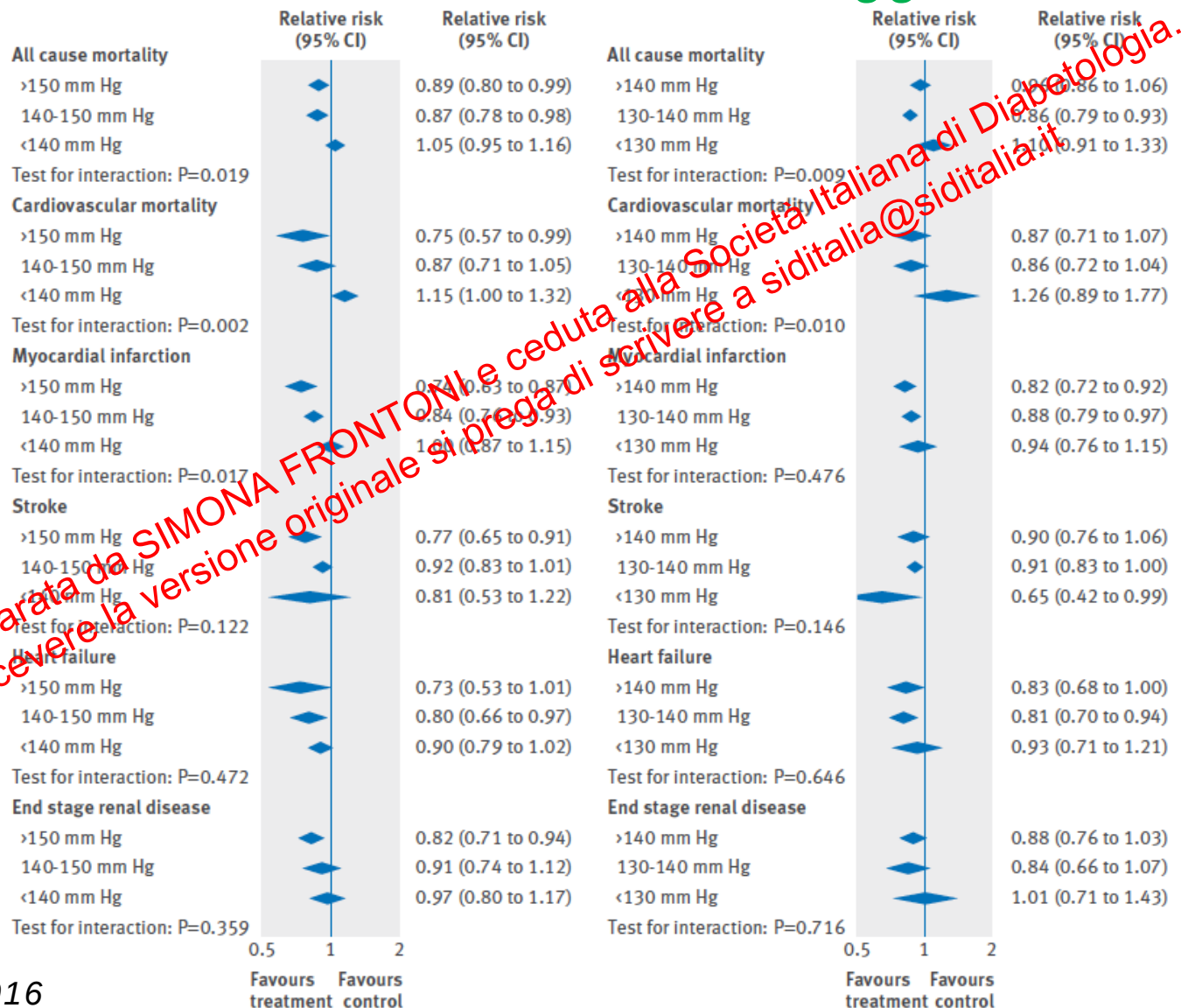
Benefici del trattamento antipertensivo nei pazienti diabetici con PAS > 140 mmHg



Metanalisi 49 studi (73.000 pazienti)

Basale

Raggiunta



Controllo pressorio precoce ed eventi cardiovascolari in diabetici con ipertensione di recente diagnosi



n: 15665 T2DM

- ipertensione di recente diagnosi
- assenza di malattie cardiovascolari

AL BASALE			
n. Pz	5158	7409	3098
PA media	133,1/79,6	135,9/81,7	145,3/82,3
DOPO 12 MESI			
PA media	122,2/73,7	131,7/79,0	145,9/83,0

Controllo pressorio precoce ed eventi cardiovascolari in diabetici con ipertensione di recente diagnosi



DOPO 12 MESI

PA	<130/80	130-139/80-89	≥140/90
% Pz	32,9	47,3	19,8

DOPO 3,2 ANNI

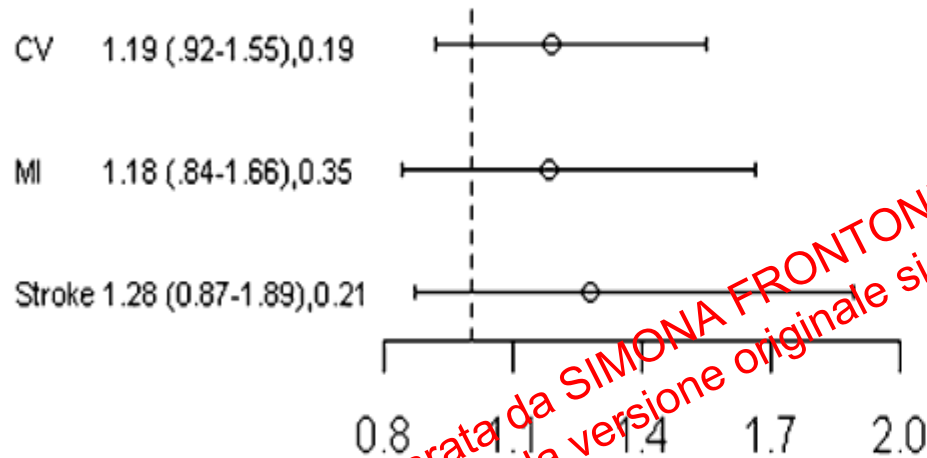
				<i>P</i>
Eventi card.vasc. maggiori (eventi/1000 persone/anno)	4,75	9,02	6,94	0,03
Infarto del miocardio (eventi/1000 persone/anno)	2,76	2,76	4,32	0,03
Stroke (eventi/1000 persone/anno)	2,11	2,50	3,01	0,31

Il controllo non adeguato della PA nel primo anno dopo la diagnosi di ipertensione aumenta significativamente la probabilità di eventi cardiovascolari maggiori e di infarto del miocardio nei tre anni successivi

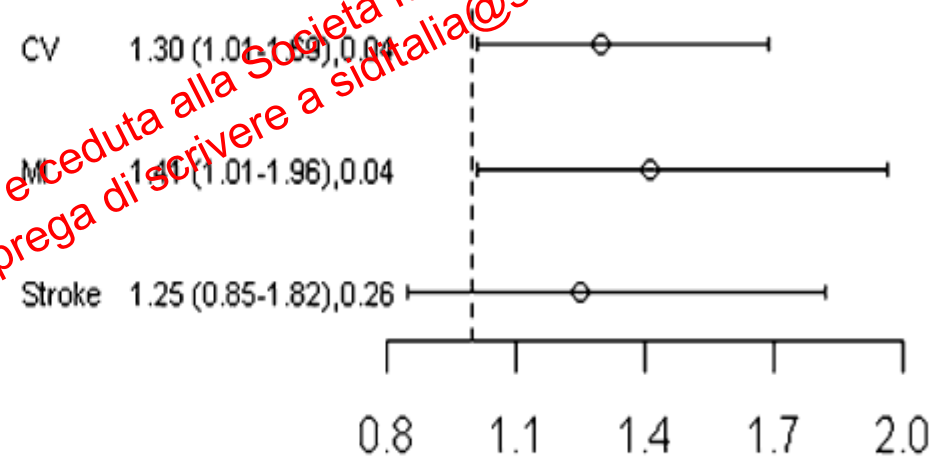
Controllo pressorio precoce ed eventi cardiovascolari in diabetici con ipertensione di recente diagnosi



Event RR (95%CI) 130/80+ vs. <130/80



Event RR (95%CI) 140/90+ vs. <140/90



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

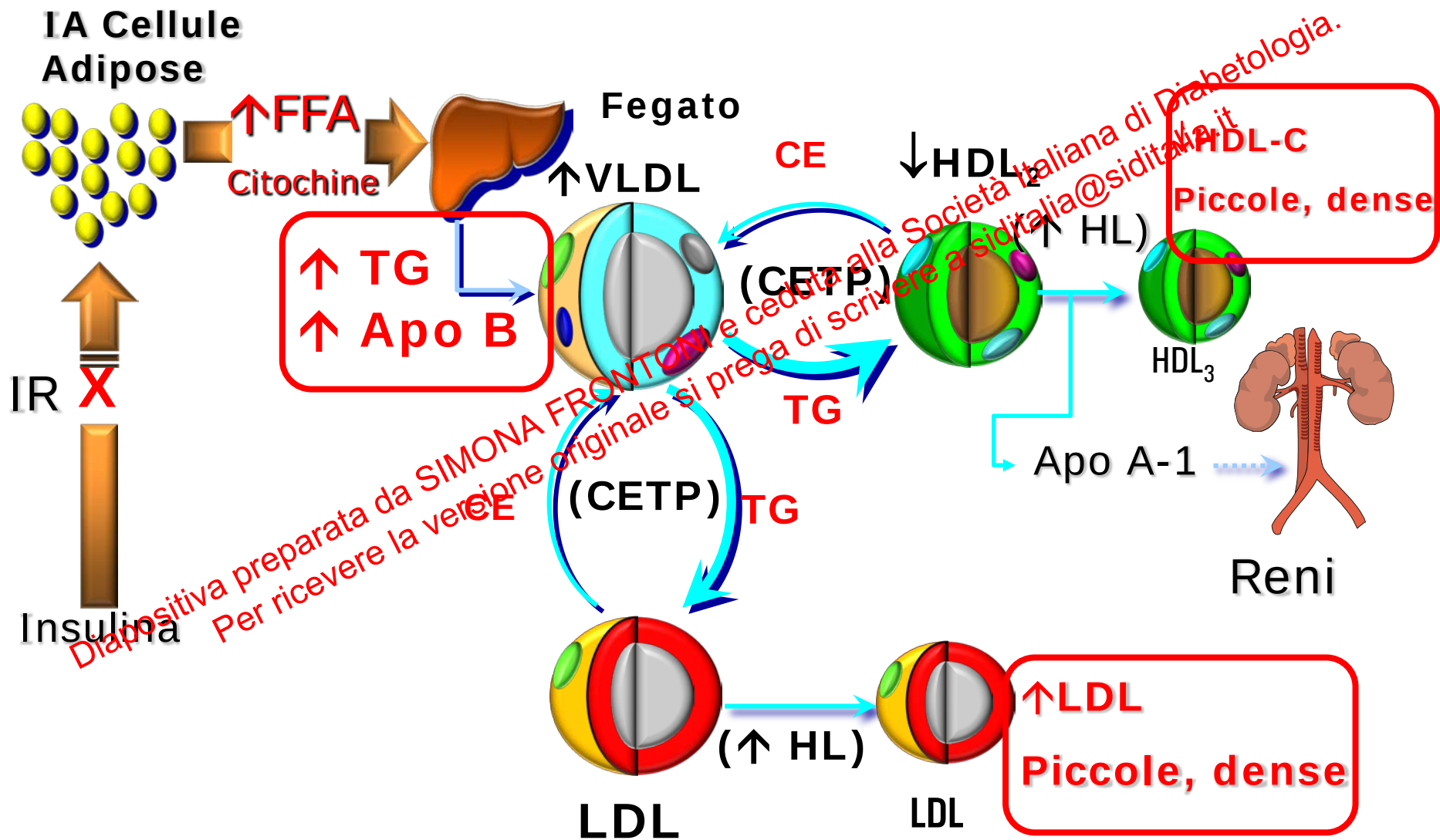
Valori di PA <130/80mmHg non sembrano apportare alcun beneficio aggiuntivo rispetto a PA < 140/90mmHg

Quali obiettivi in prevenzione primaria?



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

- Blood pressure
- LDL cholesterol
- Blood glucose
- ?



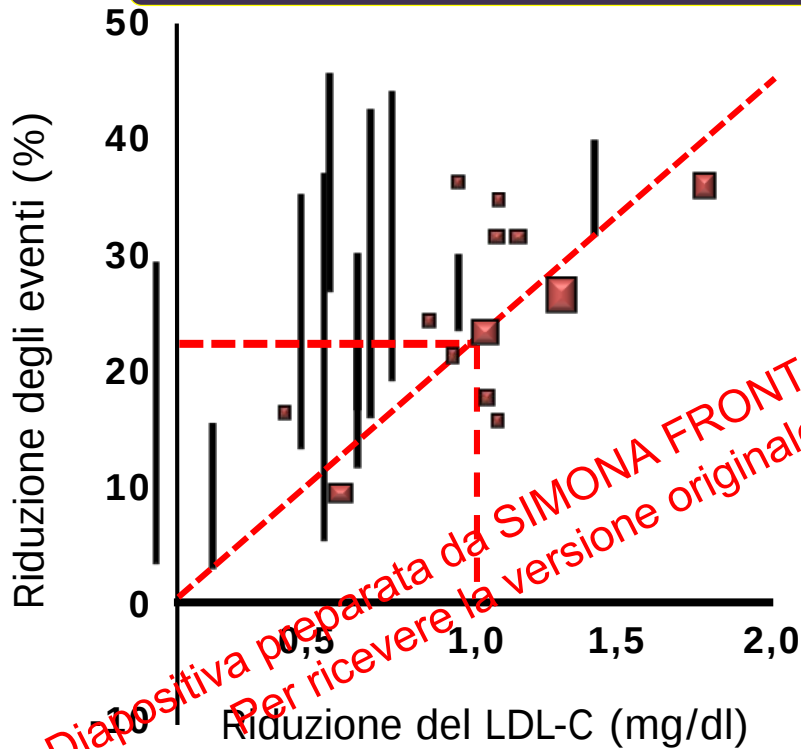
HL= Lipasi Epatica; CETP= Cholesteryl Ester Transfer Protein

Riduzione incidenza **eventi coronarici** e **cardiovascolari** e riduzione media LDL-C



(Meta-analisi di 14 trials, n=18.686 **PAZIENTI DIABETICI**, 1994-2004)

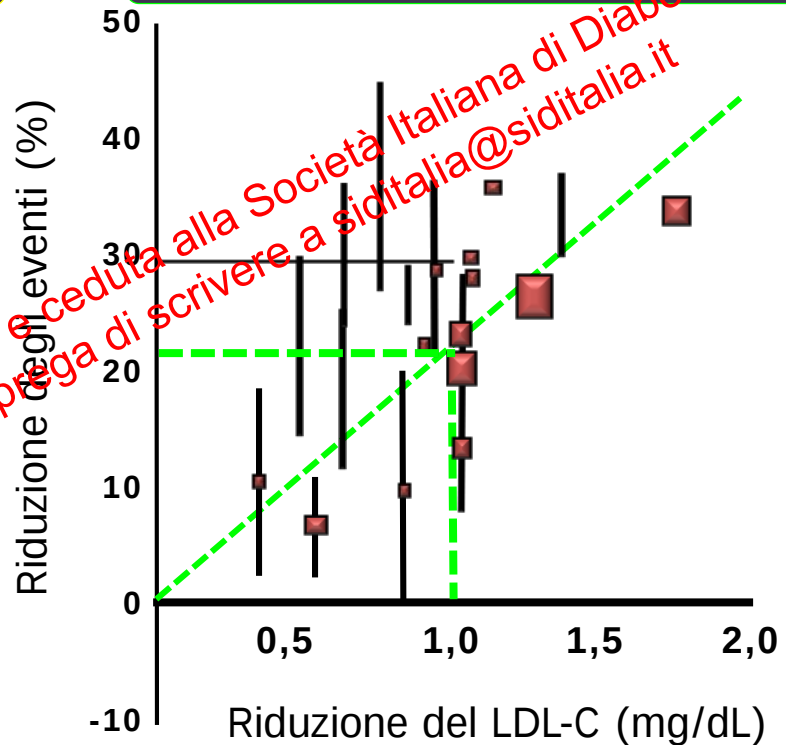
Eventi Coronarici Maggiori



**-22% ogni
40 mg/dl LDL-C**

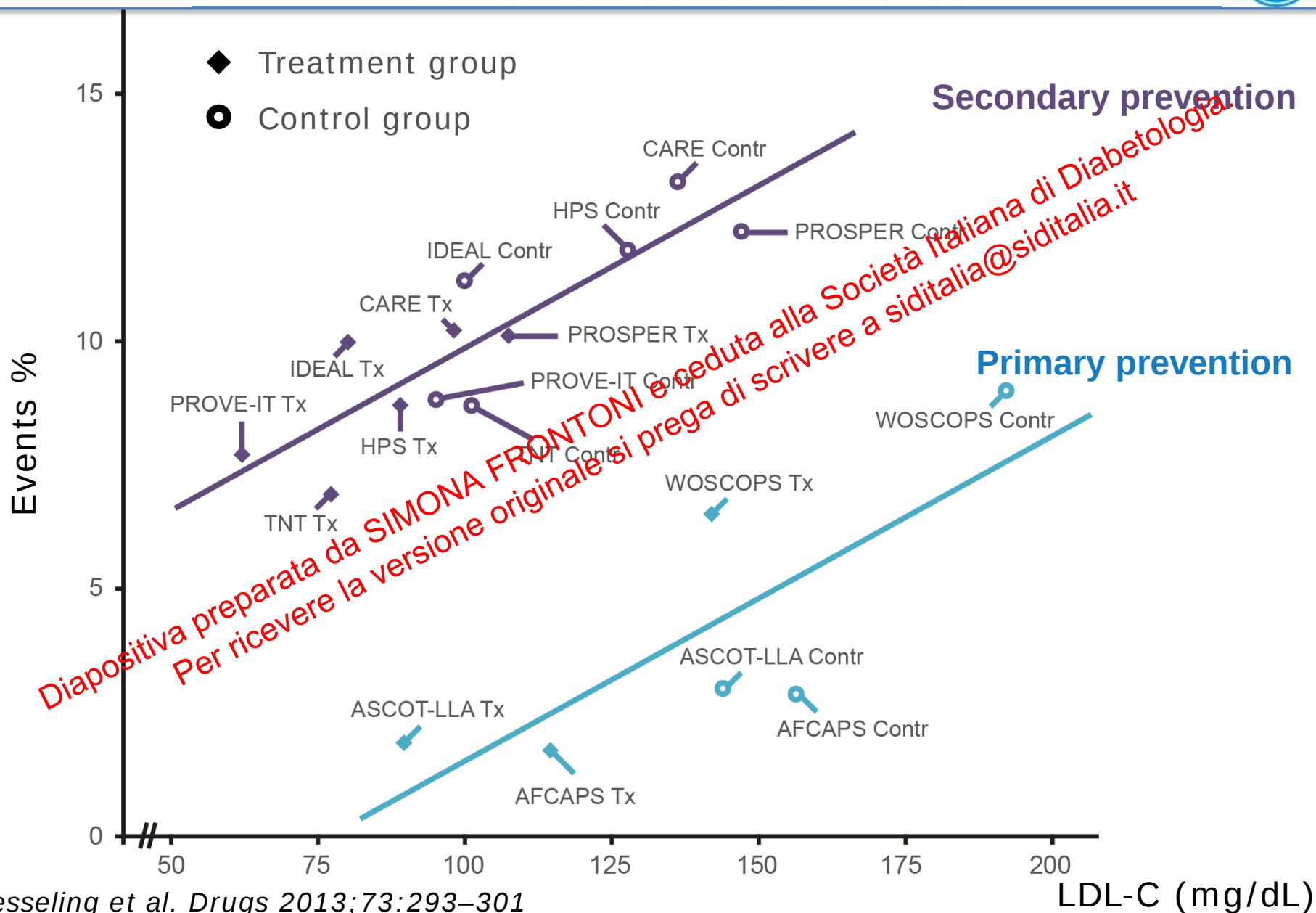
Cholesterol 1.0 mmol/l = 39 mg/dl

Eventi Cardiovascolari Maggiori



**-21% ogni
40 mg/dl LDL-C**

Lower LDL-C levels are associated with lower CV event rates



Rischio molto alto	• CVD documentata clinicamente, o inequivocabilmente all'imaging; CVD documentata include sindrome coronarica acuta (IM o angina instabile), angina stabile, rivascolarizzazione coronarica (angioplastica coronarica, by-pass aorto-coronarico) e altre procedure di rivascolarizzazione, ictus, TIA. Una CVD documentata in modo inequivocabile con imaging consiste in ciò che è dimostrato predisporre fortemente a eventi clinici, come una placca rilevante evidenziata tramite angiografia coronarica o ultrasonografia carotidea • Diabete mellito con danno d'organo (microalbuminuria, retinopatia o neuropatia) o associato a tre fattori di rischio rilevanti, o DM1 di lunga durata (>20aa) • Insufficienza renale cronica grave (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) • Punteggio SCORE ≥10%. • FH con ASCVD o associata a un altro fattore di rischio maggiore
Rischio alto	• Singoli fattori di rischio marcatamente elevati, in particolare CT >310 mg/dl, LDL-C >190 mg/dl (come in caso di FH) o pressione arteriosa ≥ 180/110 mmHg. • FH senza altri fattori di rischio • diabete mellito senza danno d'organo, con durata >10aa o con altro fattore di rischio • Insufficienza renale cronica moderata (eGFR 30-59 ml/min/1,73m²) • Punteggio SCORE ≥ 5% e < 10%.
Rischio moderato	• Diabetici giovani (DM1 con <35aa e DM2 con <50aa) o con durata di malattia <10aa, senza altri fattori di rischio • Punteggio SCORE ≥ 1% e < 5%.
Rischio basso	• Punteggio SCORE < 1%.

Categoria di rischio	Target LDL-C	
	2016	2019
Rischio molto alto	< 70 mg/dL o >50% ↓ se LDL-C compreso tra 70–135 mg/dL	<55 mg/dL e >50% ↓
Rischio alto	< 100 mg/dL o >50% ↓ se LDL-C compreso tra 100–200 mg/dL	<70 mg/dL e >50% ↓
Rischio moderato	< 115 mg/dL	<100 mg/dL
Rischio basso	< 115 mg/dL	<115 mg/dL

Per i pazienti con ASCVD che manifestano un secondo evento vascolare entro 2 anni durante l'assunzione di una terapia a base di statine massima tollerata, si raccomanda un obiettivo LDL-C <1,0 mmol / L (<40 mg / dL)

Mach F. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2019.

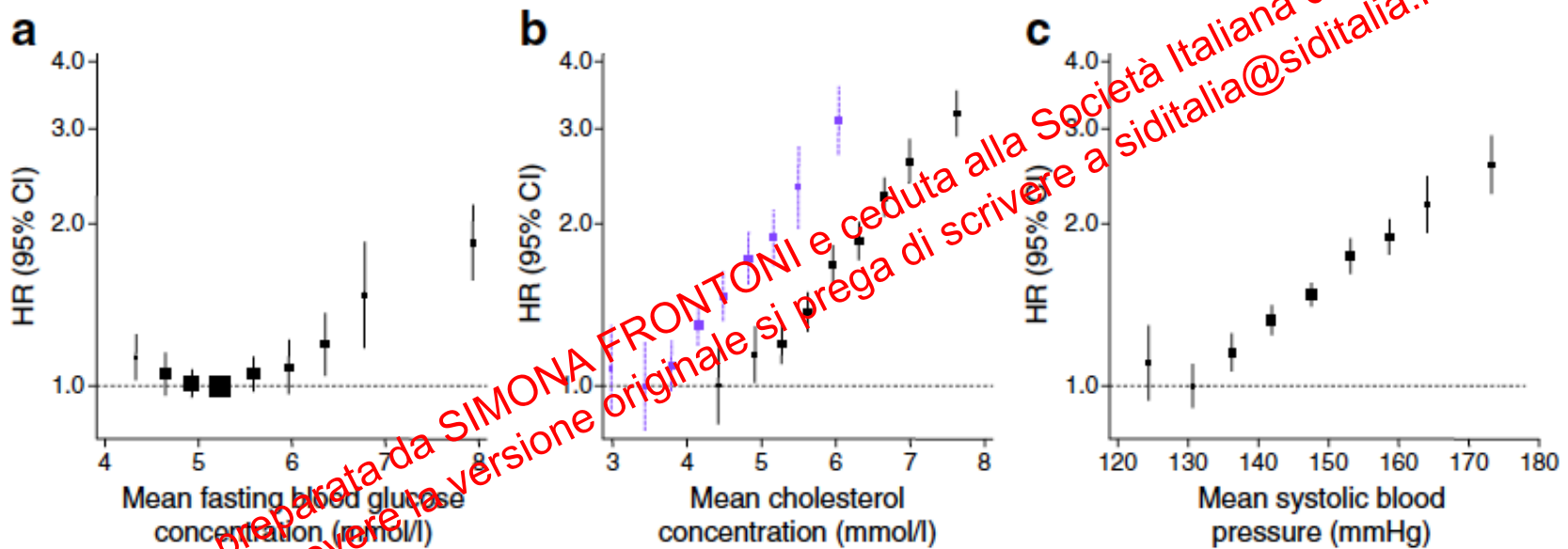
Quali obiettivi in prevenzione primaria?



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

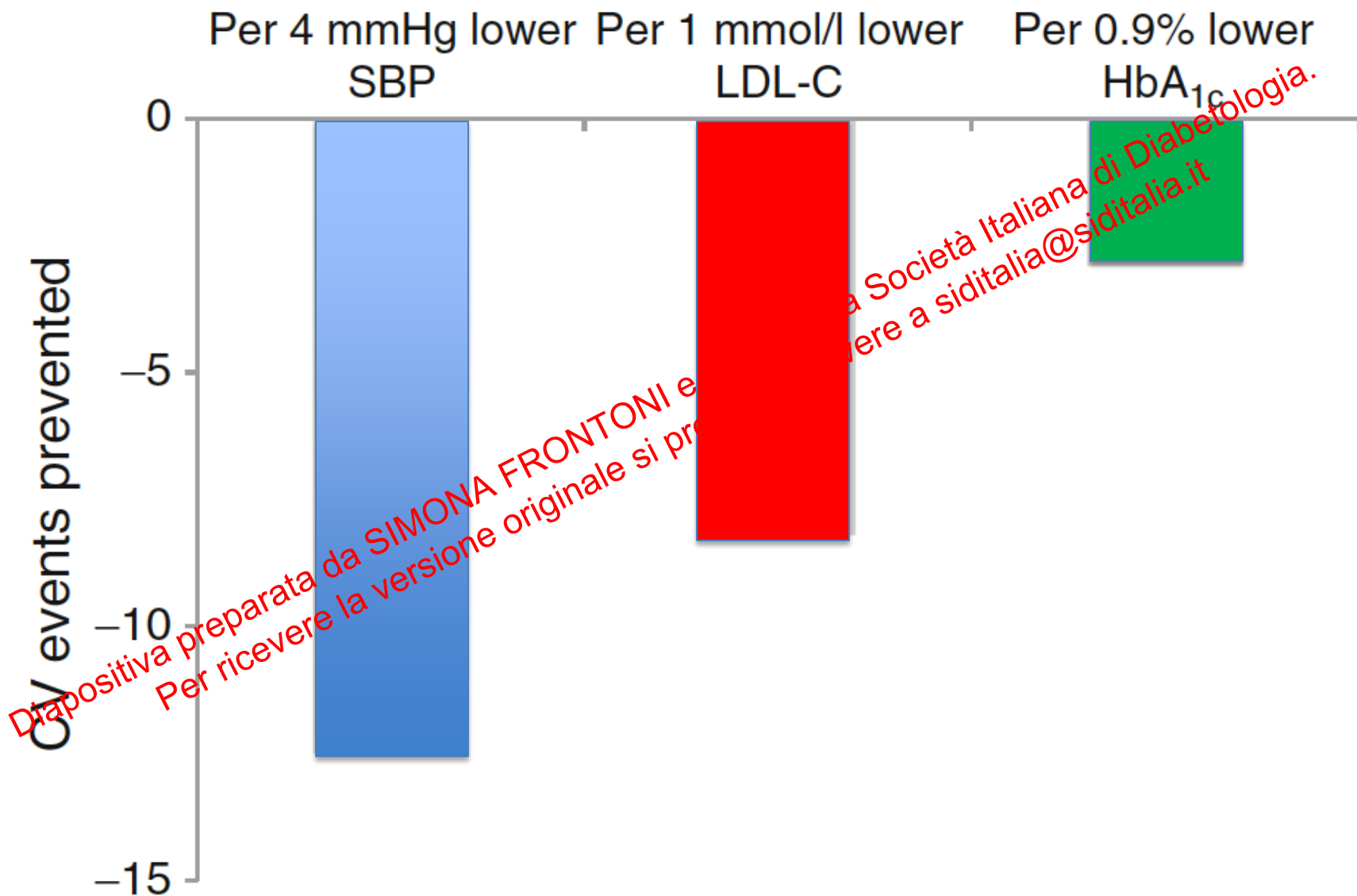
- Blood pressure
- LDL cholesterol
- Blood glucose
- ?

A conceptual look at vascular risk and its determinants in participants with no known history of diabetes



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

A conceptual look at vascular risk and its determinants during the course of type 2 diabetes (n:200)

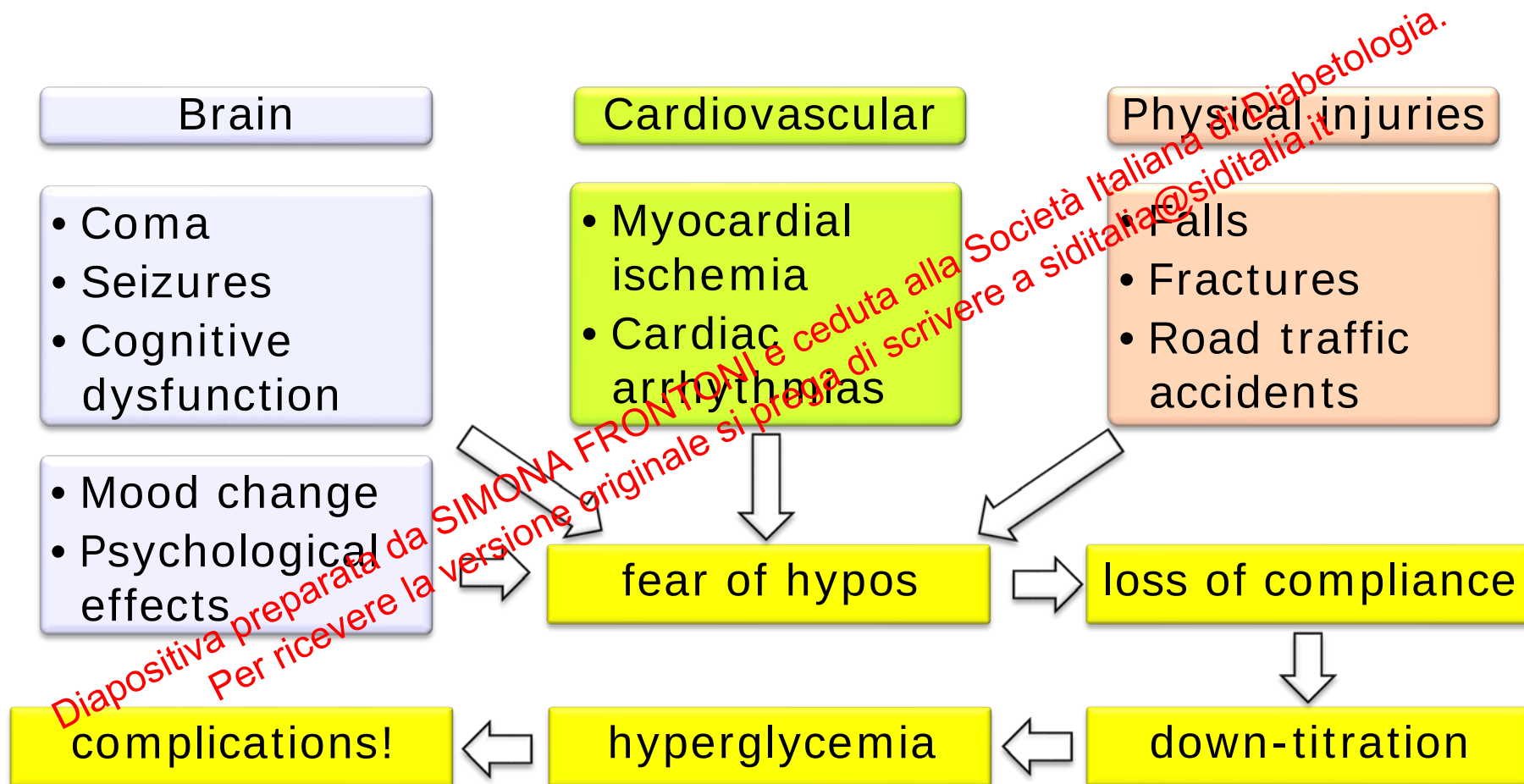


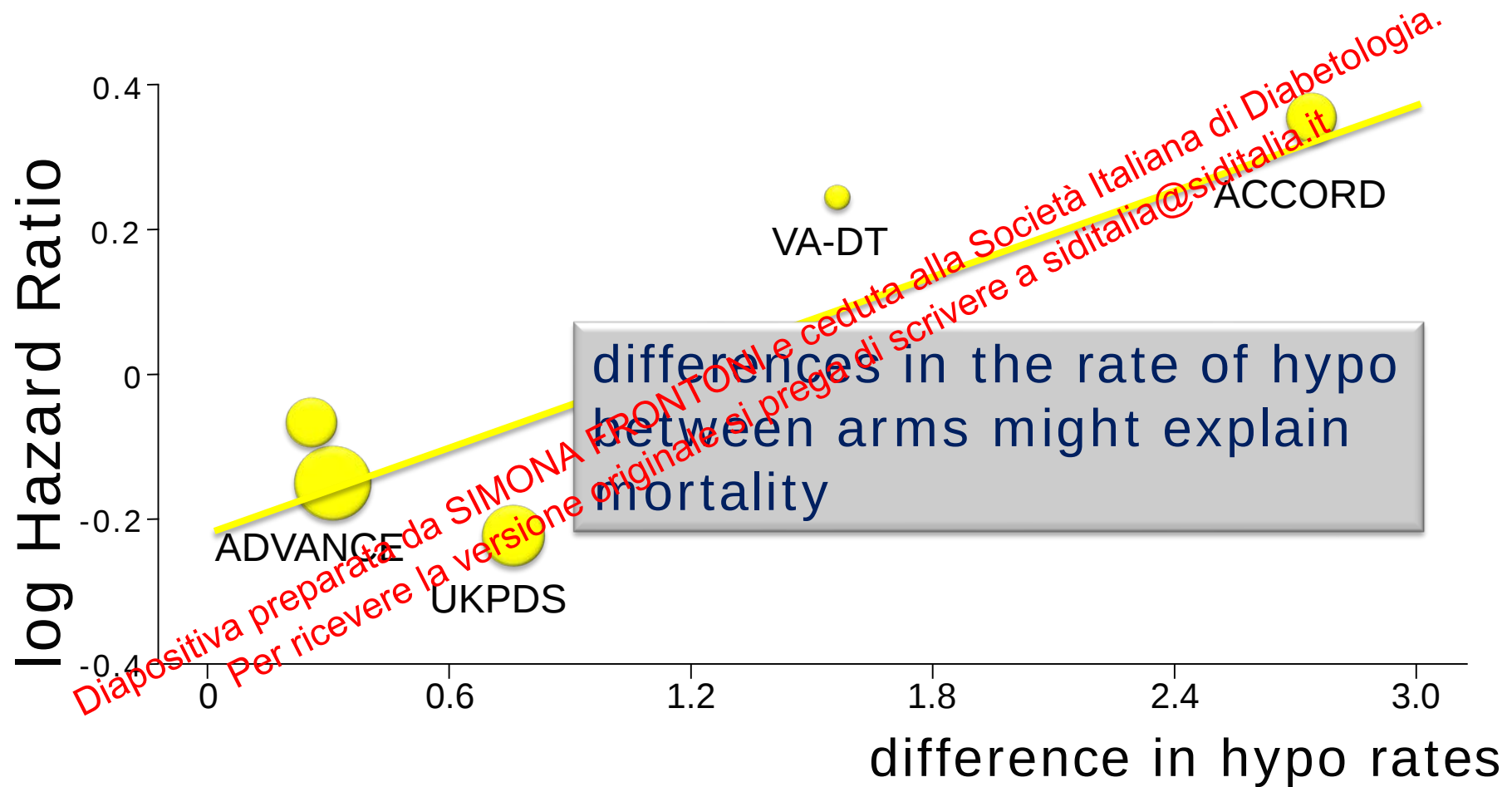
Quali obiettivi in prevenzione primaria?

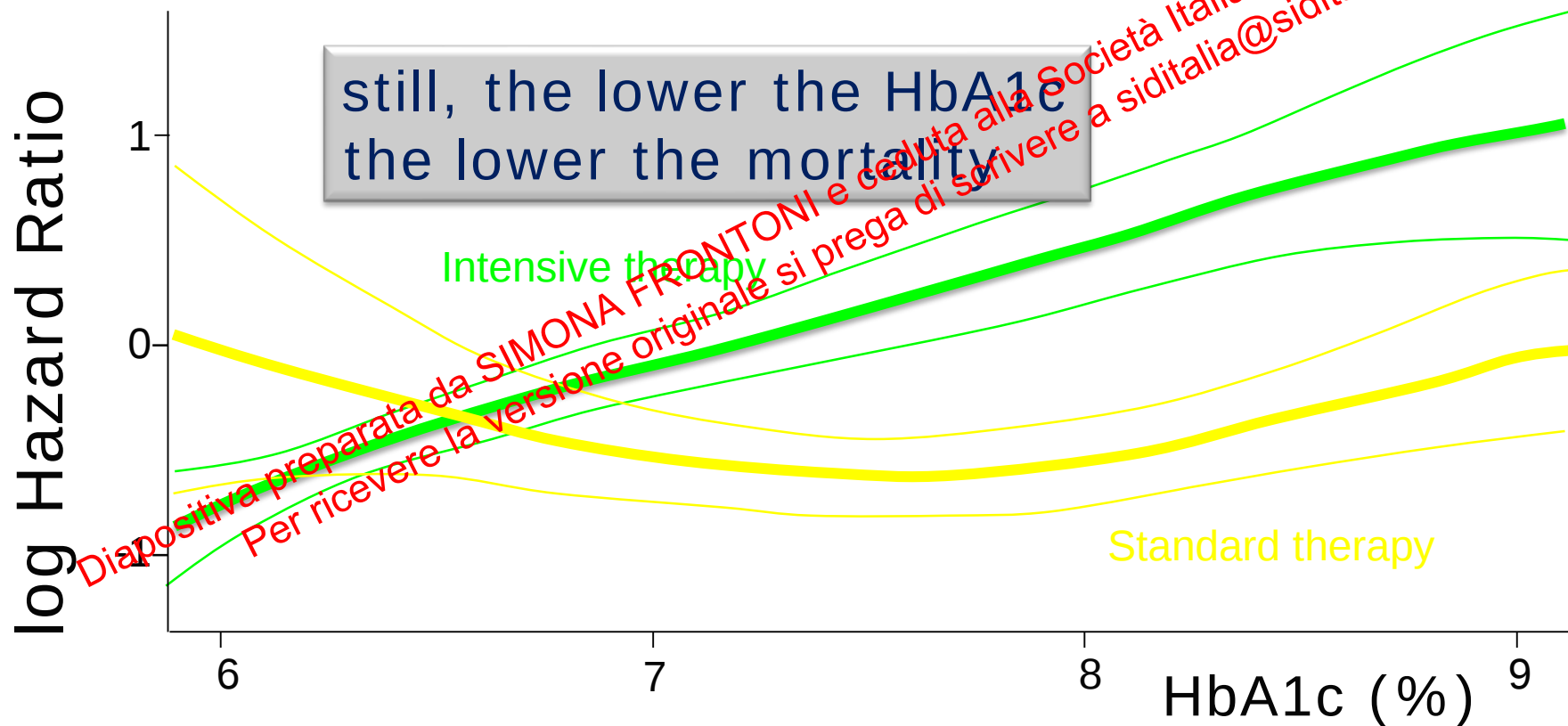


Diapositiva preparata da SIMONA FRONTONI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

- Blood pressure
- LDL cholesterol
- Blood glucose
- ?









MACE risk after severe hypoglycemia

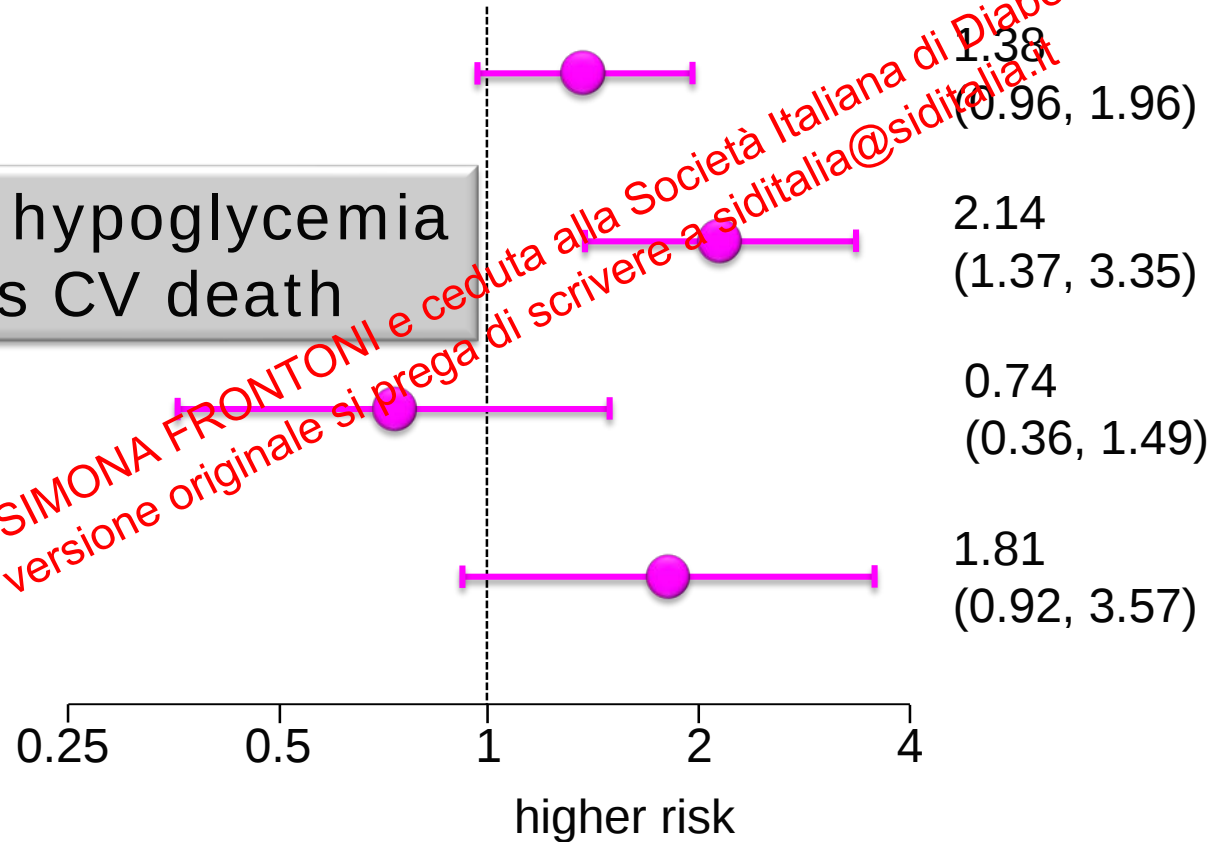
MACE - 3

CV death

non-fatal MI

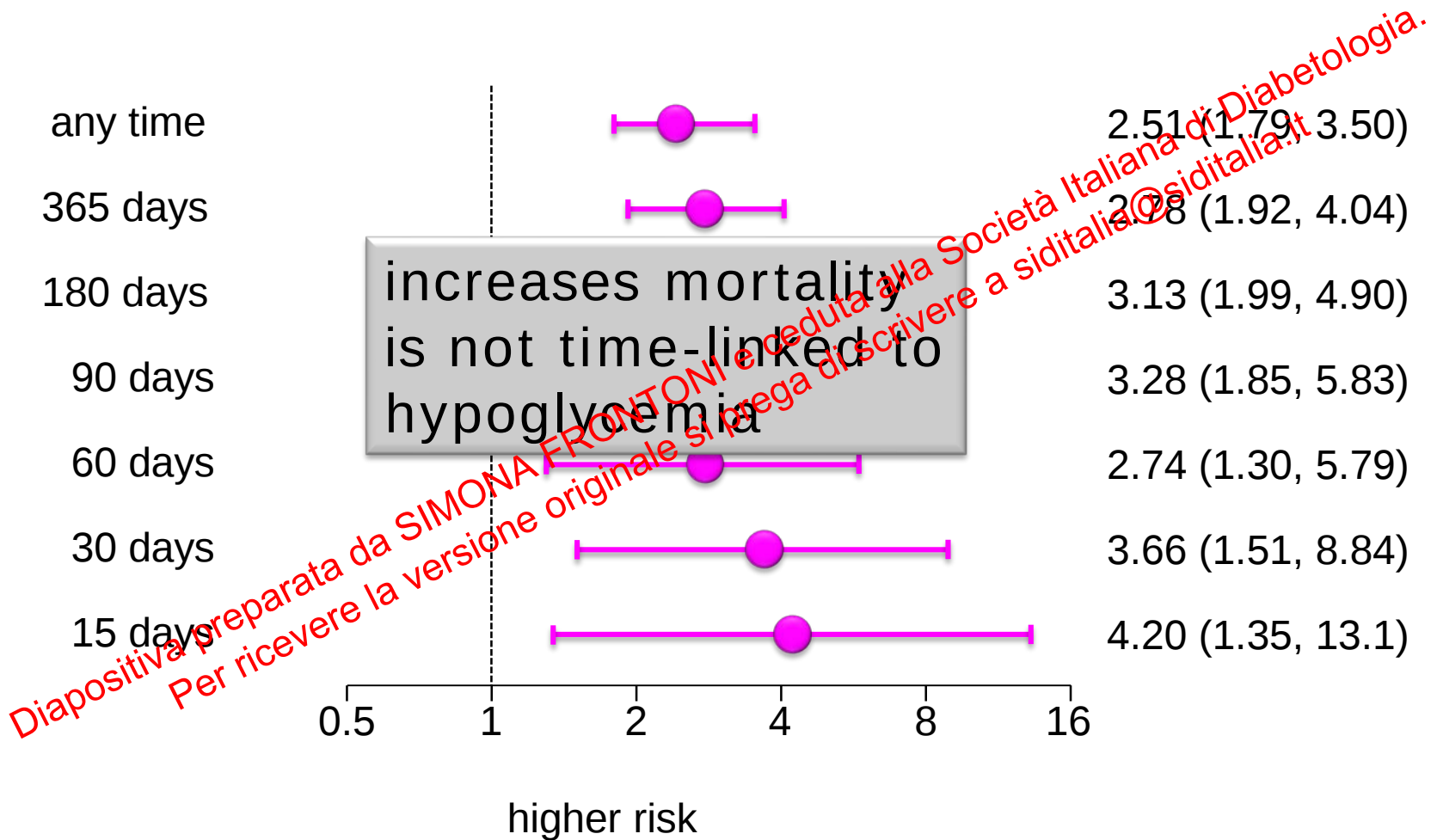
non-fatal stroke

severe hypoglycemia
predicts CV death



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

time for death after severe hypo



Quali obiettivi in prevenzione primaria?



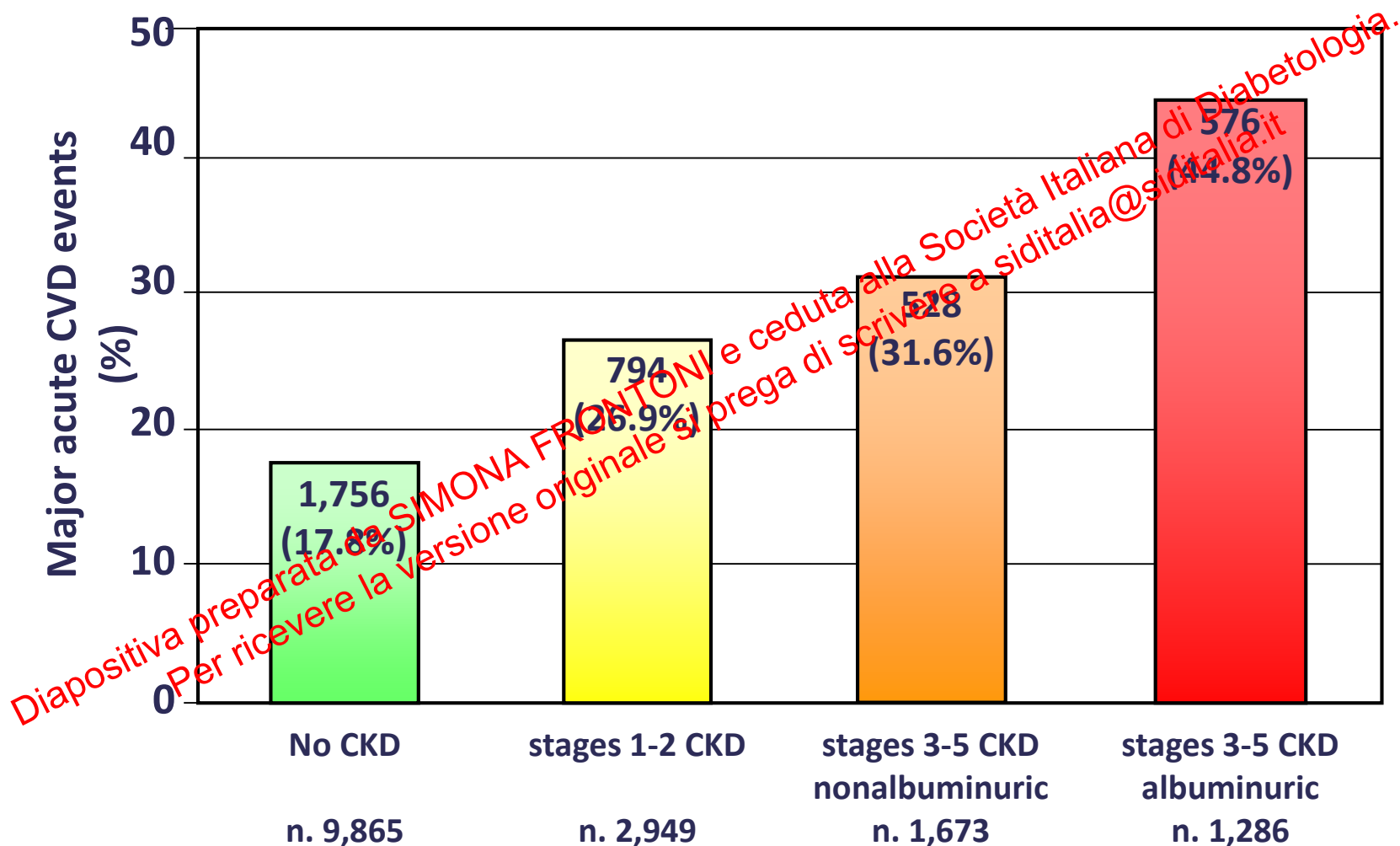
Diapositiva preparata da SIMONA FRONTONI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

- Blood pressure
- LDL cholesterol
- Blood glucose
- Hypoglycemia
- ?

Albuminuria versus reduced eGFR and CVD events



The Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study

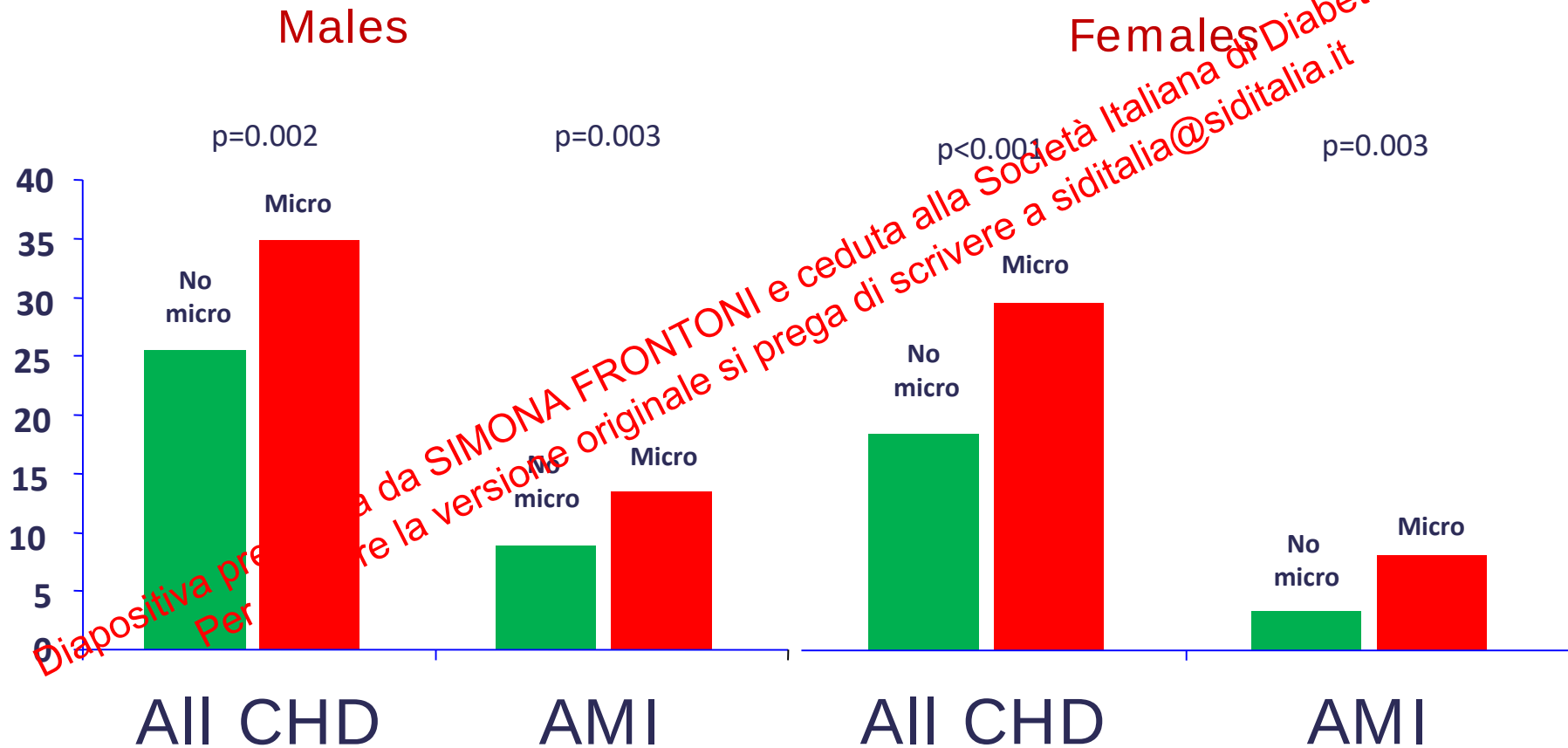




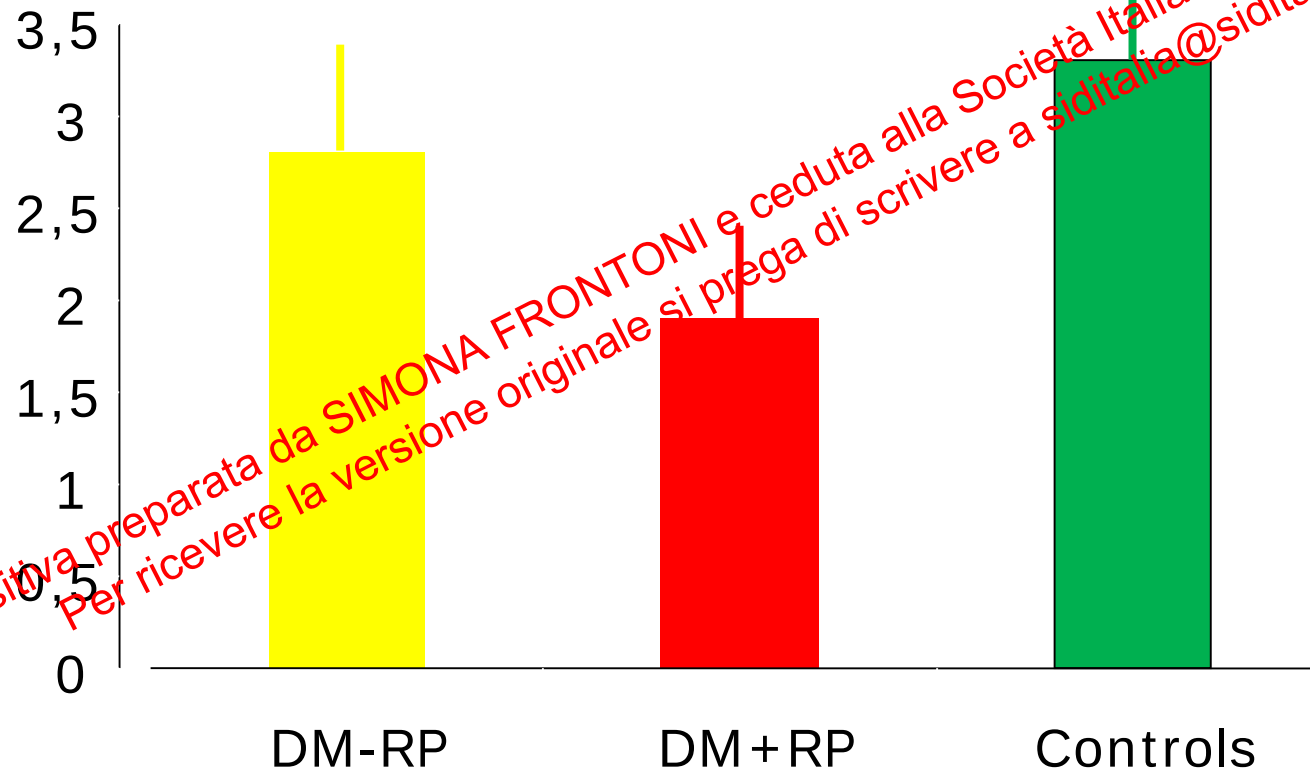
Incidence Rate of a first CHD Events

The role of microvascular complications

The DAI study Group



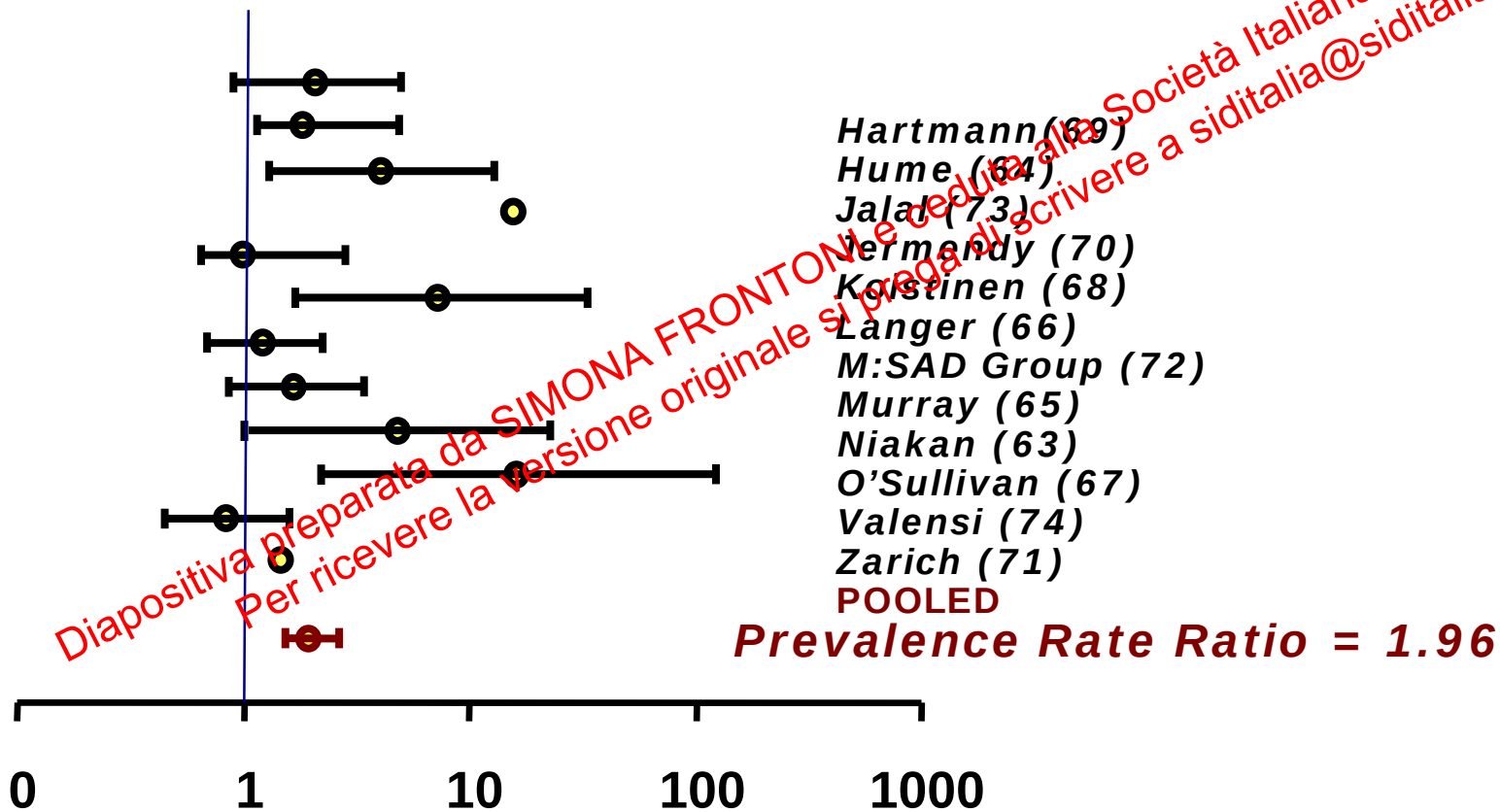
Retinopathy Identifies Marked Restriction of Coronary Flow Reserve in Patients With Diabetes Mellitus



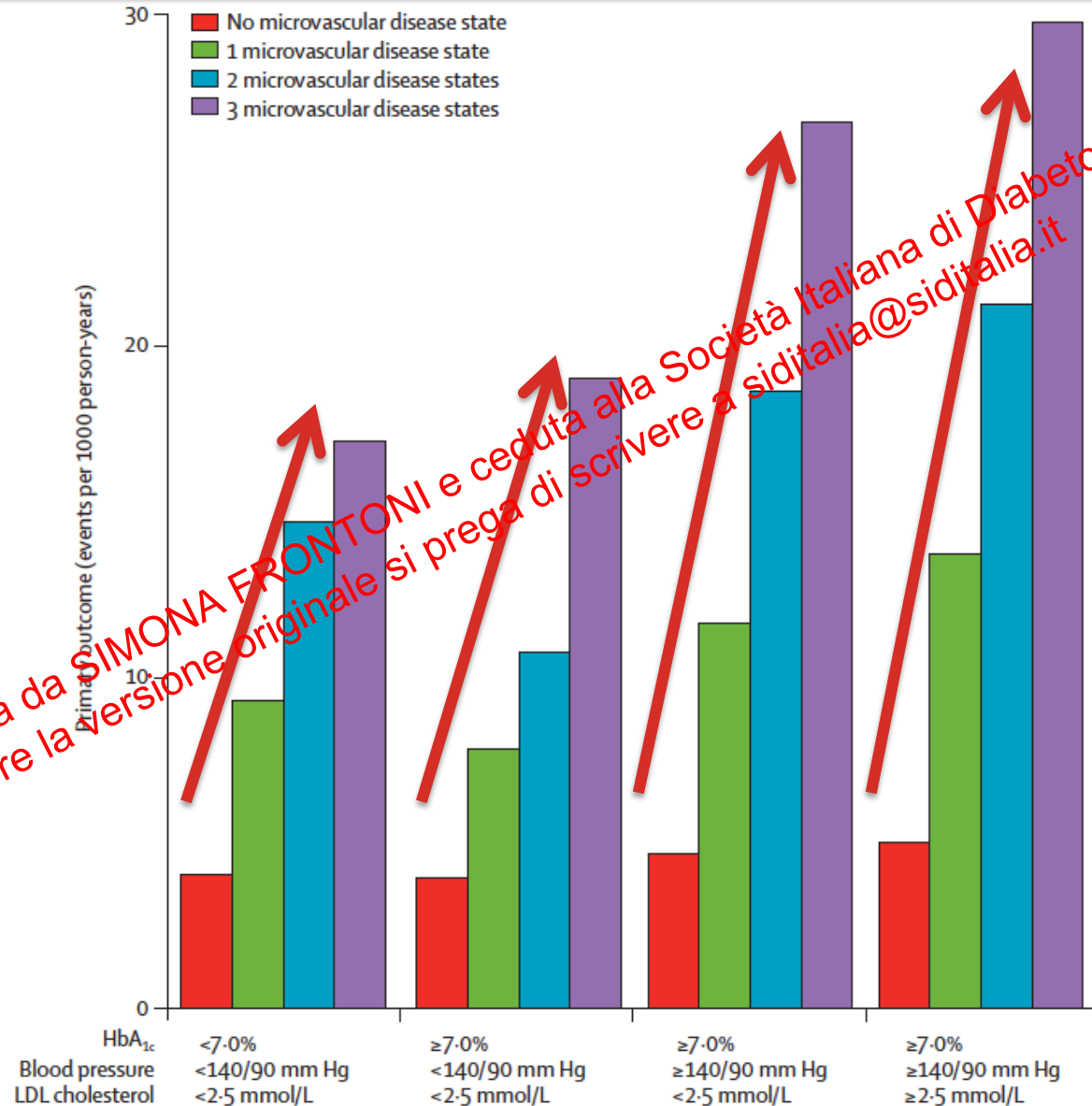
Diapositiva preparata da SIMONA FRONTONI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



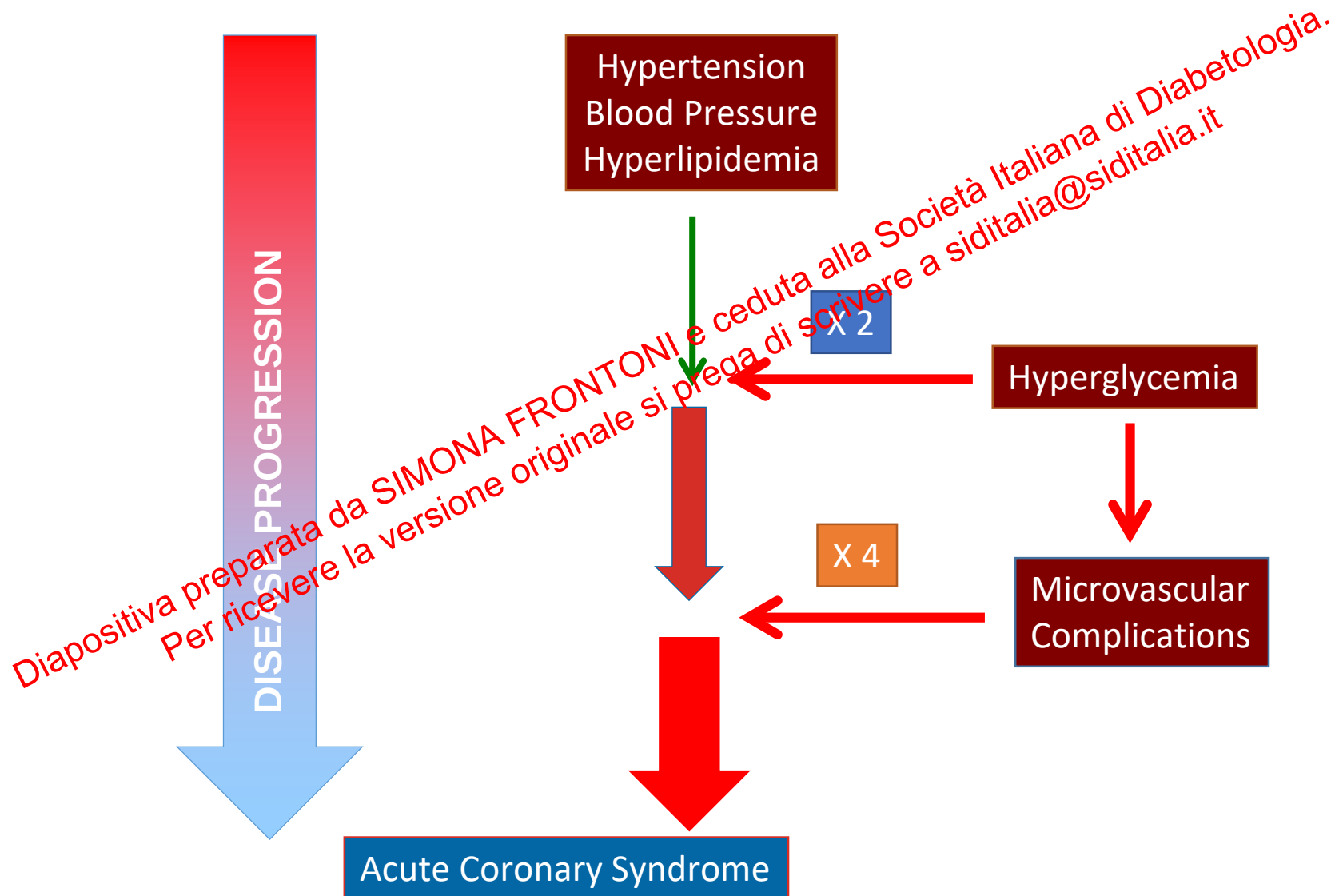
Association between CAD and silent myocardial ischemia (meta-analysis of 12 studies in 1468 patients)



La presenza di microangiopatia moltiplica il rischio di eventi cardiovascolari



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



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

- Blood pressure
- LDL cholesterol
- Blood glucose
- Hypoglycemia
- Microvascular

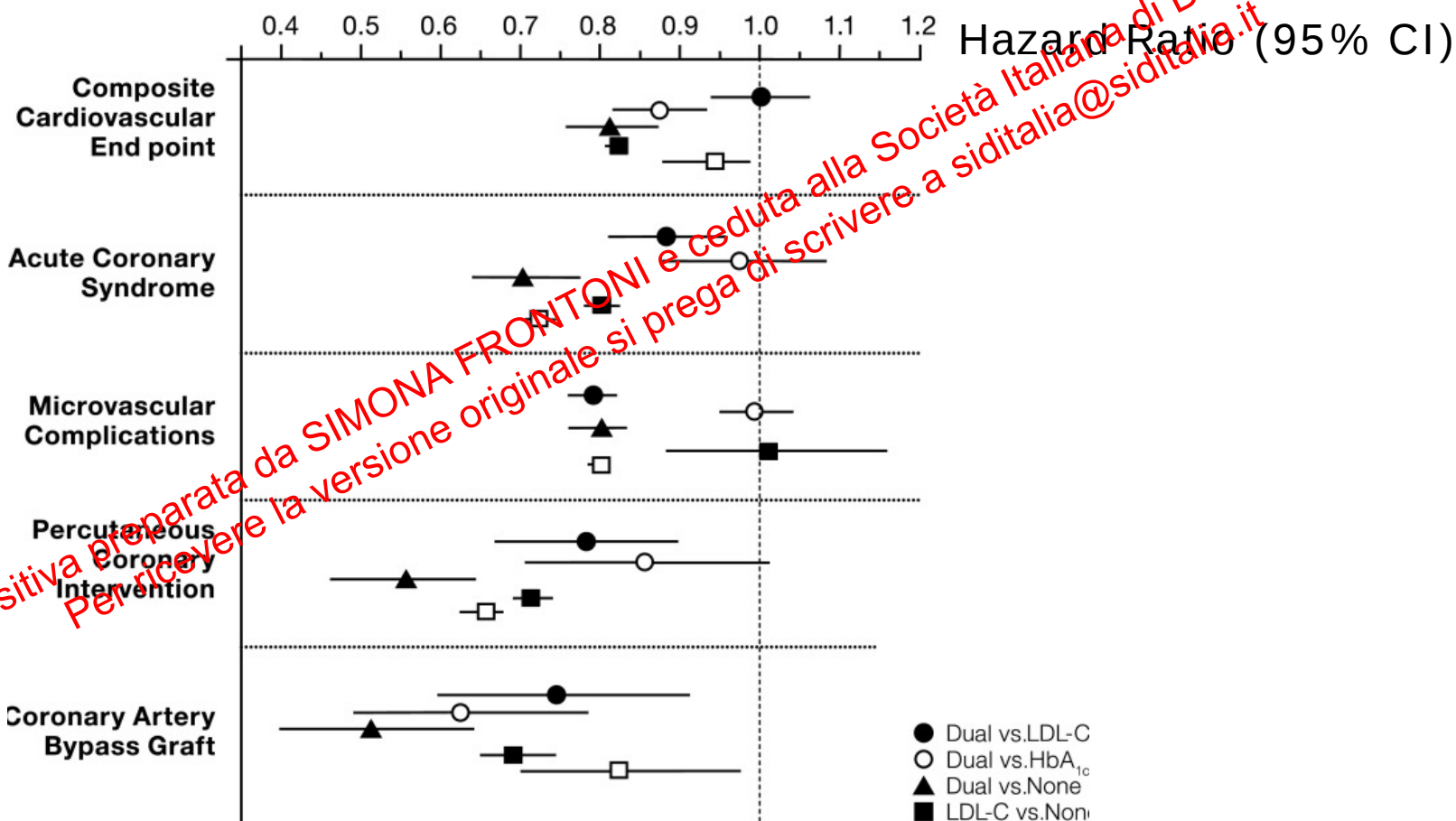
Diapositiva preparata da SIMONA FRONTONI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

du is megl che uan

Raggiungere il target sia di LDL che di HbA_{1c} è associato alla riduzione del rischio CV rispetto al raggiungimento di uno solo dei due nel DM2



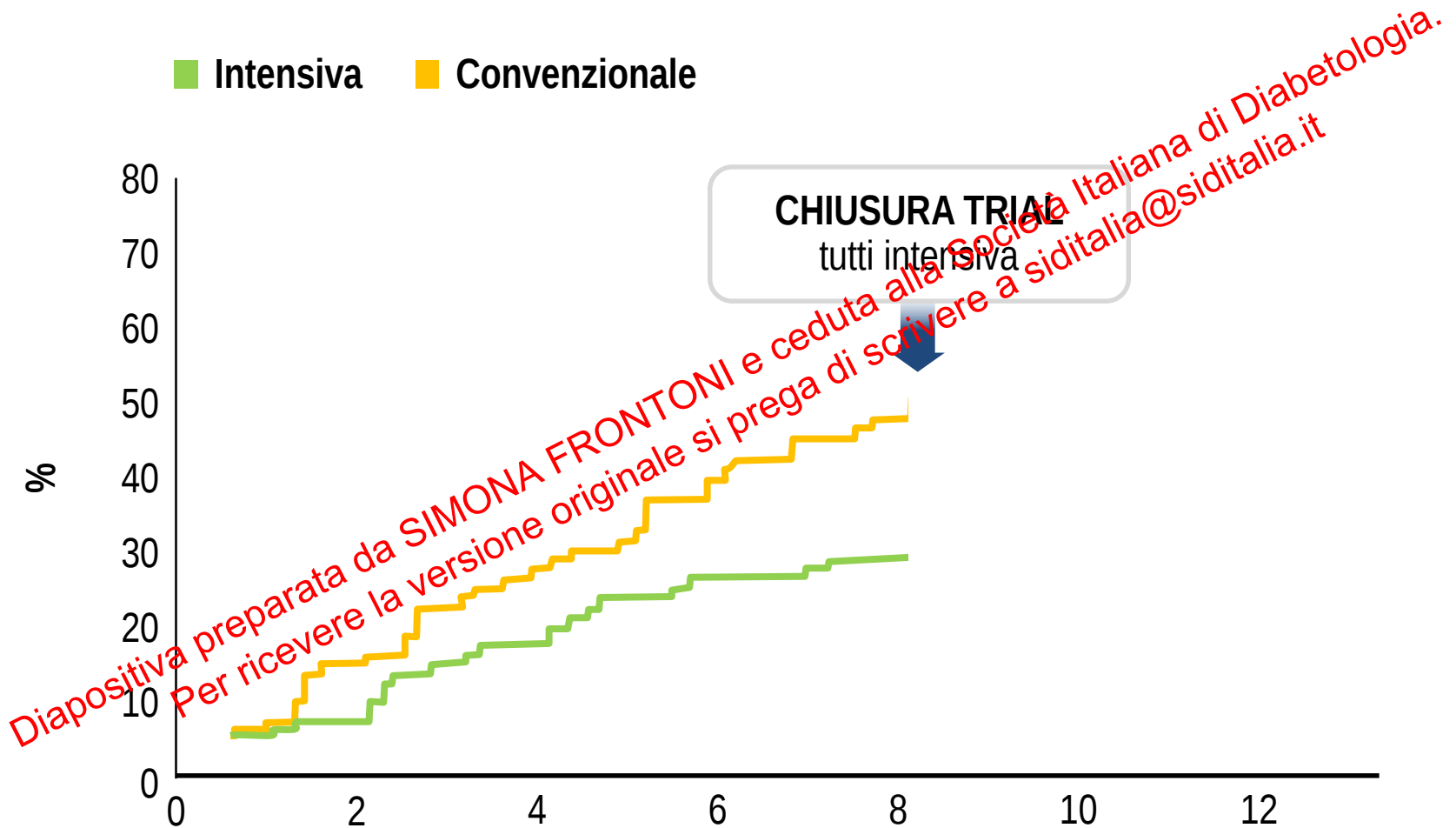
Studio retrospettivo n: 75.646 T2DM, monitorizzati dal 2004 al 2010



STENO 2: efficacia di una terapia intensiva precoce di tutti i fattori di rischio



■ Intensiva ■ Convenzionale



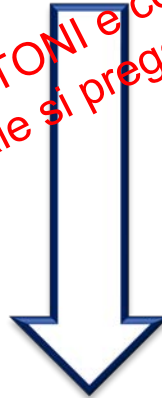
Quali obiettivi

nel paziente in prevenzione primaria?

- lavorare alacremente sul miglioramento dello stile di vita
- portare a target la pressione
- portare a target LDL colesterolo e poi anche i trigliceridi
- portare a target la glicemia dolcemente, senza sbalzi e soprattutto evitando IPOGLICEMIA
- prevenire le complicanze microvascolari

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

obiettivo
di glicata



farmaco per
il diabete

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

obiettivi e terapia del diabete

