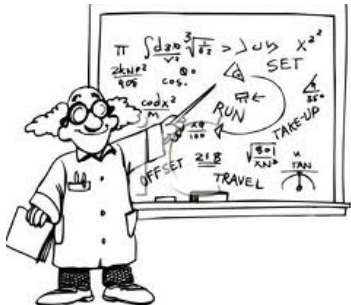


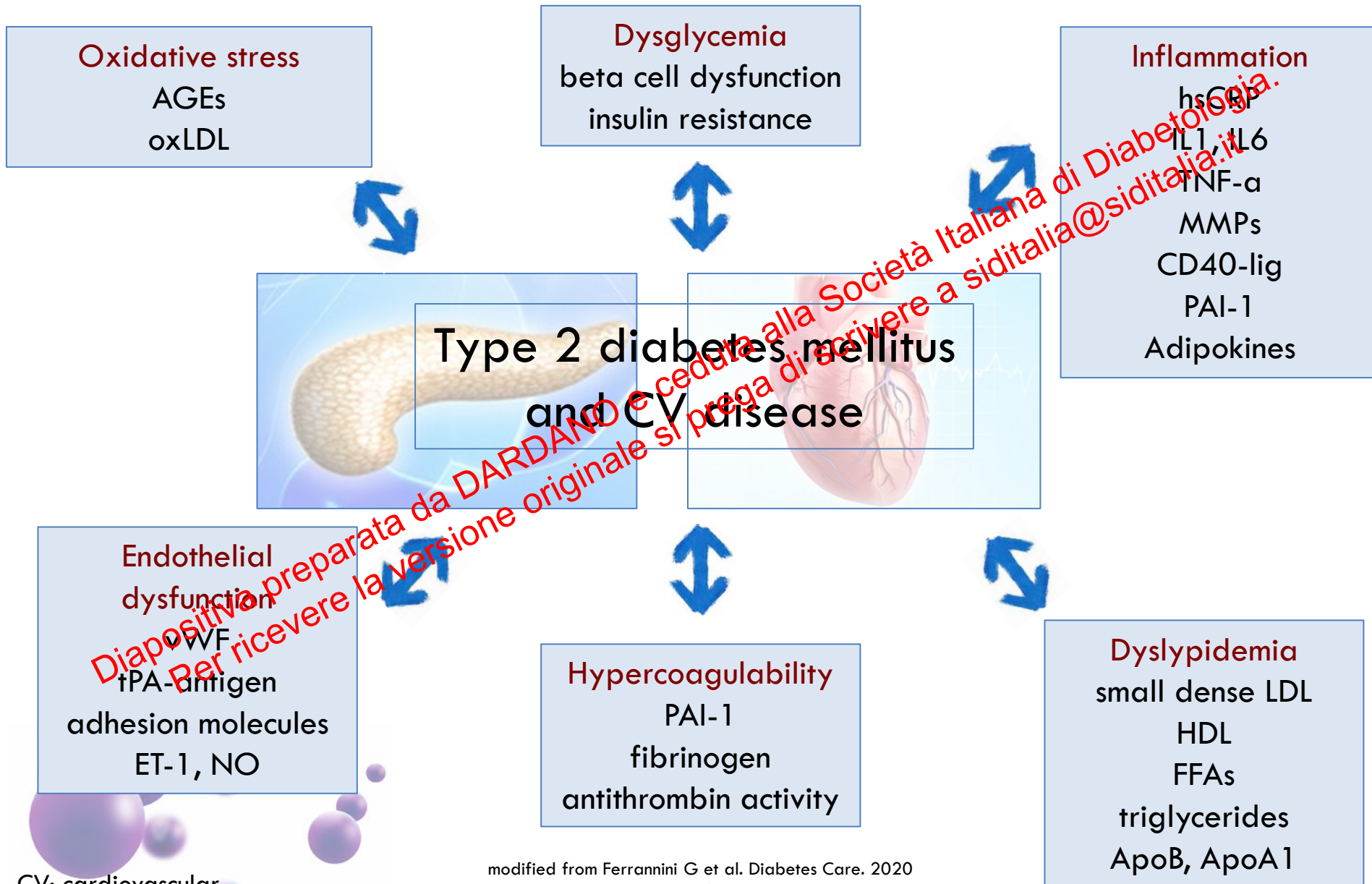


Cosa insegnano i nostri casi?

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



Common pathophysiology of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease.



modified from Ferrannini G et al. Diabetes Care. 2020

doi: 10.2337/dci20-0002

Aspetti negativi	Aspetti positivi
Screening inadeguato	Dialogo e confronto (in tempo reale e bidirezionale) tra Cardiologo e Diabetologo
Gestione inadeguata: impostazione di una terapia “non innovativa” al momento della diagnosi, nonostante la disponibilità dei farmaci e dei dati di sicurezza ed efficacia in termini di protezione nefro- e cardiovascolare (1 caso); mancata “deinsulinizzazione” sebbene il controllo glicemico individualizzato fosse fin troppo stringente (secondo caso)	Presa in carico multidisciplinare del paziente diabetico ad alto / molto alto rischio cardio-vascolare
Scarsa aderenza alle linee guida	Necessità di ambulatori dedicati e di un percorso assistenziale integrato cardio-metabolico

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



Screening del diabete tipo 2

BMI ≥ 25 kg/m² (≥ 23 kg/m² negli asiatici americani) e una o più tra le seguenti condizioni:

inattività fisica

familiarità di primo grado per diabete tipo 2 (genitori, fratelli);

appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio;

ipertensione arteriosa ($\geq 140/90$ mmHg) o terapia antipertensiva in atto;

bassi livelli di colesterolo HDL (< 35 mg/dl) e/o elevati valori di trigliceridi (> 250 mg/dl);

steatosi epatica non alcolica (NAFLD)

nella donna: parto di un neonato di peso > 4 kg o pregresso diabete gestazionale;

sindrome dell'ovaio policistico o altre condizioni di insulino-resistenza come l'*acanthosis nigricans*;

evidenza clinica di malattie cardiovascolari;

HbA1c $\geq 5,7\%$ (5,7 mmol/mol), IGT o IFG in un precedente test di screening



Screening for Glucose Perturbations and Risk Factor Management in Dysglycemic Patients With Coronary Artery Disease-A Persistent Challenge in Need of Substantial Improvement: A Report From ESC EORP EUROASPIRE V

Research design and methods: The European Society of Cardiology's European Observational Research Programme (ESC EORP) European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) V (2016-2017) included 8,261 CAD patients, aged 18-80 years, from 27 countries.

If the glycemic state was unknown, patients underwent an oral glucose tolerance test (OGTT).

OGTT performed n= 4.440

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

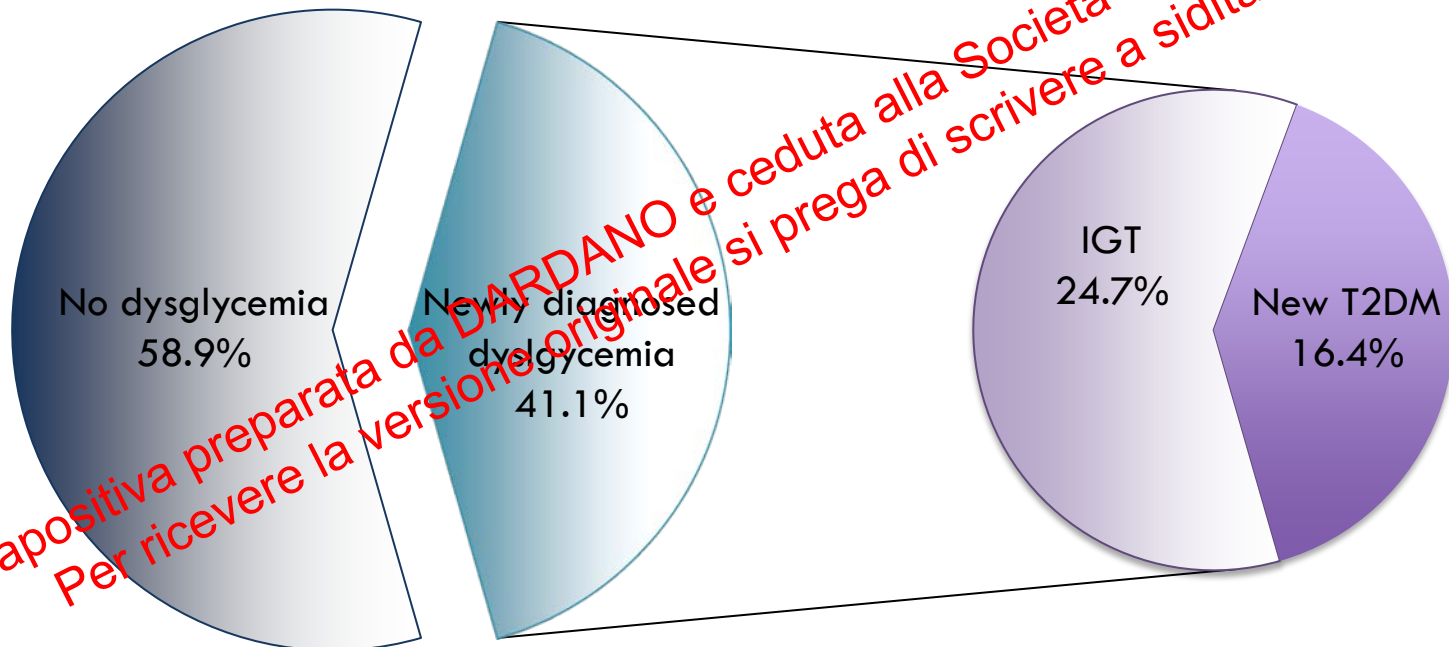
Dysglycemia was defined as the presence of T2DM or Impaired Glucose Tolerance (IGT) according to the World Health Organization based on glucose levels obtained during the OGTT

Screening for Glucose Perturbations and Risk Factor Management in Dysglycemic Patients With Coronary Artery Disease-A Persistent Challenge in Need of Substantial Improvement: A Report From ESC EORP EUROASPIRE V

Research design and methods: The European Society of Cardiology's European Observational Research Programme (ESC EORP) European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) V (2016-2017) included 8,261 CAD patients, aged 18-80 years, from 27 countries.

If the glycemic state was unknown, patients underwent an oral glucose tolerance test (OGTT).

OGTT performed n= 4.440

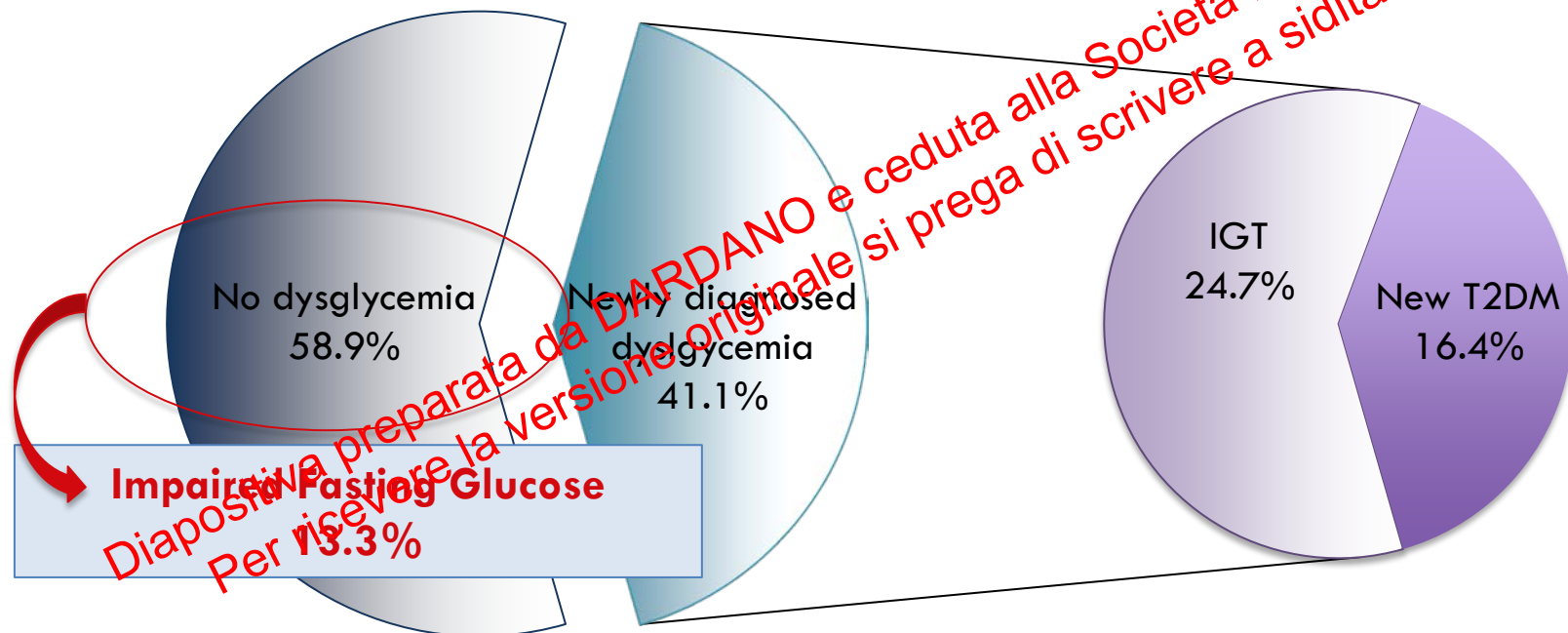


Screening for Glucose Perturbations and Risk Factor Management in Dysglycemic Patients With Coronary Artery Disease-A Persistent Challenge in Need of Substantial Improvement: A Report From ESC EORP EUROASPIRE V

Research design and methods: The European Society of Cardiology's European Observational Research Programme (ESC EORP) European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) V (2016-2017) included 8,261 CAD patients, aged 18-80 years, from 27 countries.

If the glycemic state was unknown, patients underwent an oral glucose tolerance test (OGTT).

OGTT performed n= 4.440

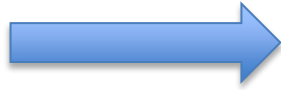


Screening della malattia cardiovascolare nel soggetto diabetico

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

Screening della malattia cardiovascolare nel soggetto diabetico

Screening di base



In tutte le persone con diabete a partire dalla diagnosi di malattia

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

Screening della malattia cardiovascolare nel soggetto diabetico

Screening di base



In tutte le persone con diabete a partire dalla diagnosi di malattia

Screening
indiscriminato per
l'eventuale presenza
di cardiopatia
ischemica silente in
pazienti asintomatici



Non raccomandato, poiché non migliora gli outcome se tutti i fattori di rischio CV sono trattati al meglio

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

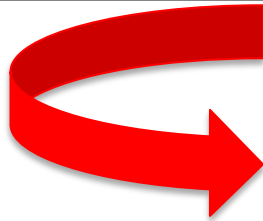
Screening della malattia cardiovascolare nel soggetto diabetico

Screening per l'eventuale presenza di cardiopatia ischemica silente in pazienti con elevata probabilità di cardiopatia ischemica

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

Screening della malattia cardiovascolare nel soggetto diabetico

Screening per l'eventuale presenza di cardiopatia ischemica silente in pazienti con elevata probabilità di cardiopatia ischemica



Raccomandato

Elevata probabilità: alterazioni ECG a riposo indicative di cardiopatia ischemica e/o copresenza di:

Macroangiopatia non coronarica avanzata/molto avanzata: sintomatica (precedenti eventi aterotrombotici; interventi di riarterializzazione; non sintomatica (ABPI ≤ 0.9 ; stenosi carotidea sintomatica $> 50\%$; aneurisma aortico)

Score di rischio coronarico (UKPDS) $> 20\%$ a 10 anni + **almeno 1** dei seguenti: placche ateromasiche determinanti stenosi $\geq 20\%$; eGFR < 30 ml/min; neuropatia autonoma cardiaca; disfunzione erettile; familiarità di I grado positiva per cardiopatia ischemica in giovane età (< 55 anni maschi; < 65 anni donne)

Score di rischio coronarico (UKPDS*) $> 30\%$ a 10 anni

Score di rischio coronarico (UKPDS) $> 20\%$ a 10 anni + **almeno 2** dei seguenti: eGFR < 30 ml/min; micro- o macroalbuminuria; retinopatia laser-trattata/proliferante

*<https://www.thecalculator.co/health/UKPDS-Cardiac-Risk-Calculator-945.html>

<http://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid>

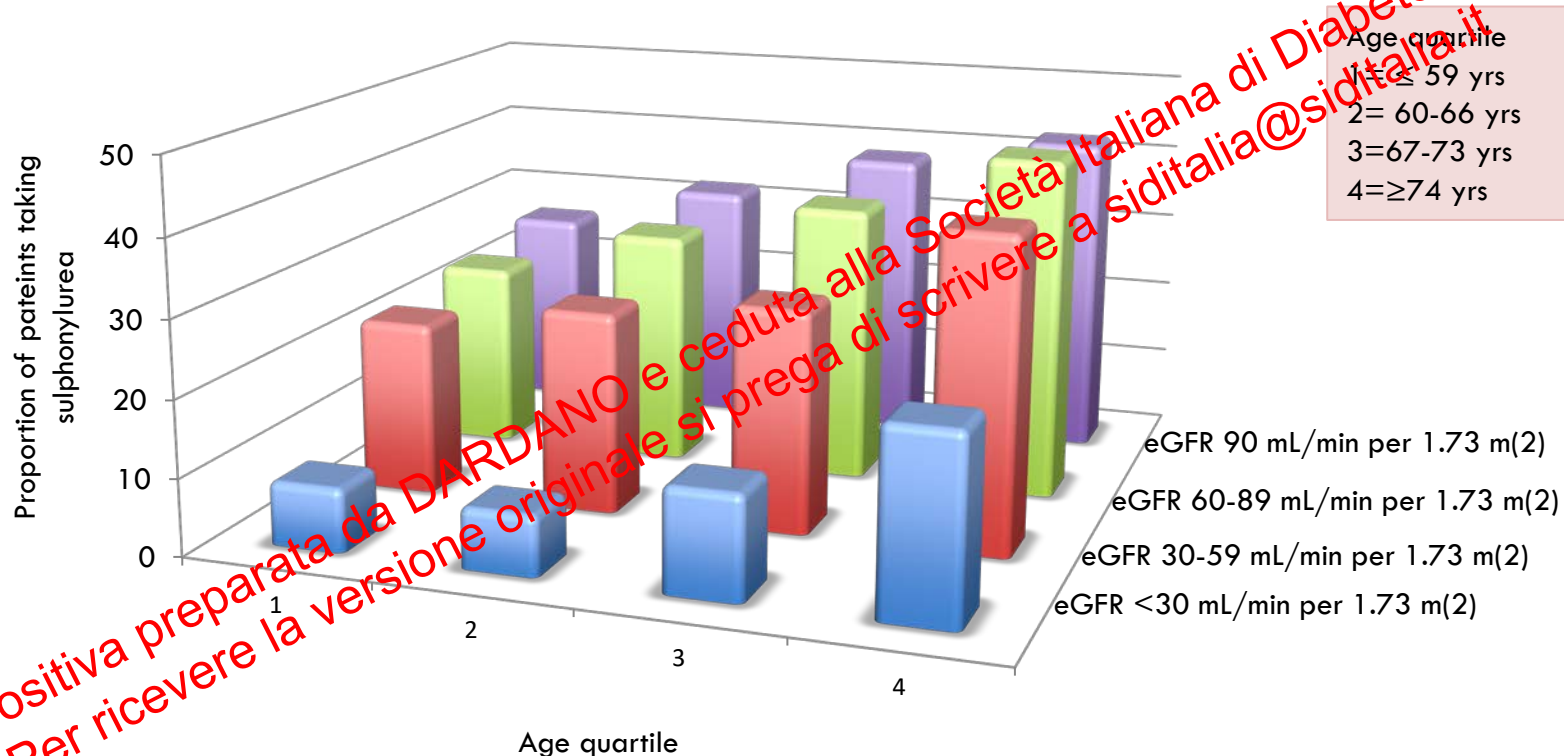
Aspetti negativi	Aspetti positivi
Screening inadeguato	Dialogo e confronto (in tempo reale e bidirezionale) tra Cardiologo e Diabetologo
Gestione inadeguata: impostazione di una terapia “non innovativa” al momento della diagnosi, nonostante la disponibilità dei farmaci e dei dati di sicurezza ed efficacia in termini di protezione nefro- e cardiovascolare (1° caso); mancata “deinsulinizzazione” sebbene il controllo glicemico individualizzato fosse fin troppo stringente (2° caso)	Presa in carico multidisciplinare del paziente diabetico ad alto / molto alto rischio cardio-vascolare
Scarsa aderenza alle linee guida	Necessità di ambulatori dedicati e di un percorso assistenziale integrato cardio-metabolico



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

Proportion of diabetic patients taking sulphonylurea according to age quartiles and eGFR classes: a real-life condition

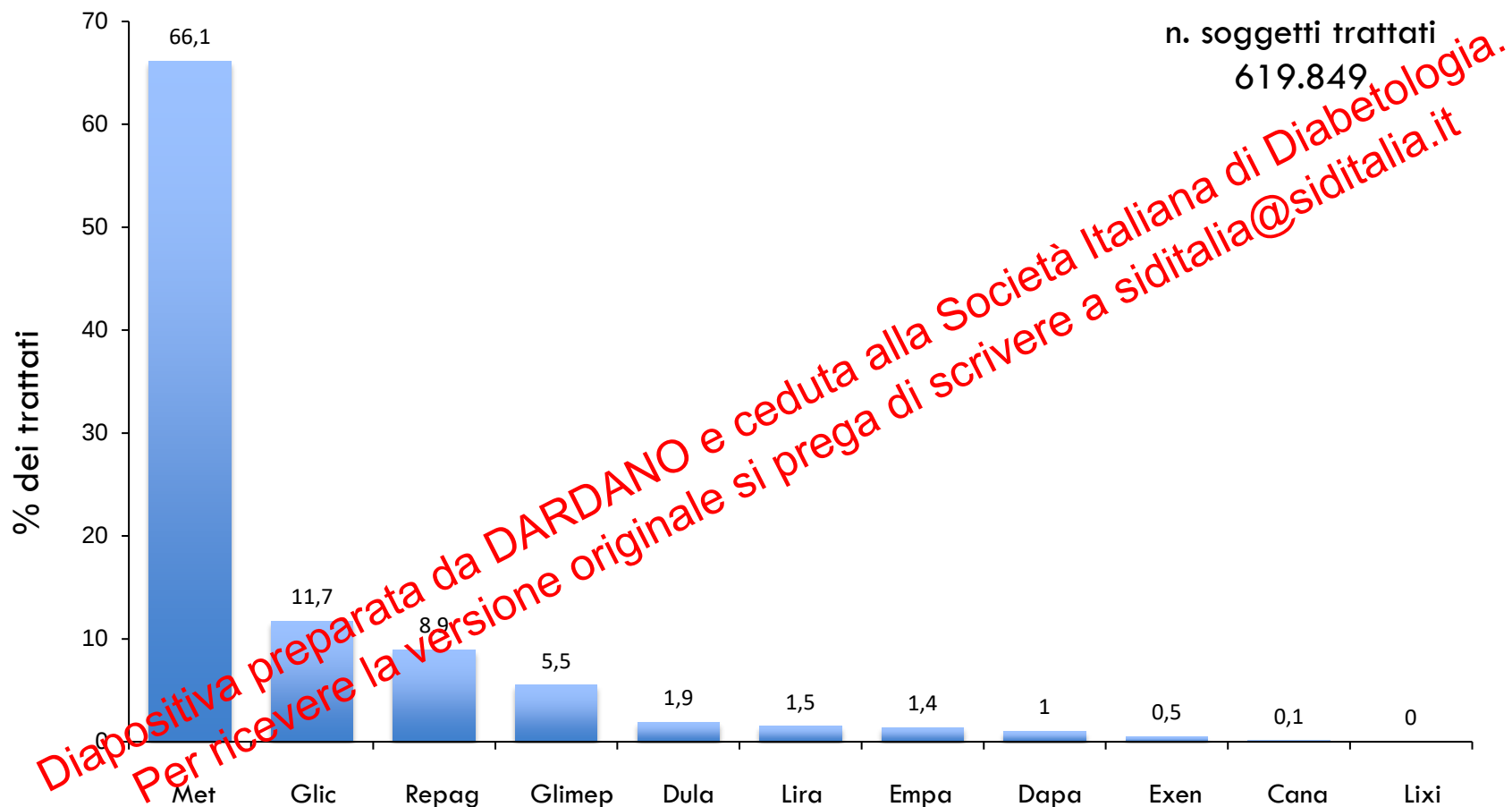
15733 T2DM patients from the RIACE Italian Multicenter Study



In real-life conditions, use of agents that are not recommended in elderly adults with diabetes mellitus with moderate to severe renal impairment is frequent

Farmaci anti-iperglicemici in Italia.

Osservatorio ARNO Diabete



Met: metformina; Glic: gliclazide; Repag: repaglinide; Glimep: glimepiride; Dula: dulaglutide; Lira: liraglutide; Empa: empagliflozin; Dapa: dapagliflozin; Exen: exenatide; Cana: canagliflozin; Lixi: lisinenatide

Summary of the major SGLT2 Inhibitor Cardiovascular and Renal Outcomes Trials

	EMPA-REG OUTCOME (12)	CANVAS/CANVAS-R (16)	DECLARE-TIMI 58 (17)	CREDENCE (19)	DAPA-HF* (47)
Patients enrolled, n	7,020	10,142	17,160	4,401	4,744
Drug	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin
Dose	10 or 25 mg PO daily	100 or 300 mg PO daily	10 mg PO daily	100 mg PO daily	10 mg PO daily
Median duration of follow-up (years)	3.1	2.4	4.2	2.6	1.5
Mean baseline HbA1c (%)	8.1	8.2	8.3	8.1	8.1
Mean duration of diabetes (years)	N/A†	13.5	11.0	15.8	*
Baseline statin use (%)	77	75	75	69	n/a
Baseline prevalence of CV disease/HF (%)	99	72	41	50	Not reported
Baseline prevalence of HF (%)	10	14	10	15	100*
MACE outcome, HR (95% CI)‡	0.86 (0.74–0.99)	0.86 (0.75–0.97)	0.93 (0.84–1.03)	0.80 (0.67–0.95)	Not reported
Hospitalization for HF or CV death, HR (95% CI)§	0.66 (0.55–0.79)	0.78 (0.67–0.91)	0.83 (0.73–0.95)	0.69 (0.57–0.83)	0.75 (0.65–0.85)
CV death, HR (95% CI)	0.63 (0.49–0.77)	0.87 (0.72–1.06)	0.98 (0.82–1.17)	0.78 (0.61–1.00)	0.82 (0.69–0.98)
Fatal or nonfatal MI, HR (95% CI)	0.87 (0.73–1.09)	0.89 (0.73–1.09)	0.89 (0.77–1.01)	Not reported	Not reported
Fatal or nonfatal stroke, HR (95% CI)	1.18 (0.89–1.56)	0.87 (0.69–1.09)	1.01 (0.84–1.21)	Not reported	Not reported
All-cause mortality, HR (95% CI)	0.68 (0.57–0.82)	0.87 (0.74–1.01)	0.93 (0.82–1.04)	0.83 (0.68–1.02)	0.83 (0.71–0.97)
HF hospitalization, HR (95% CI)	0.65 (0.50–0.85)	0.67 (0.52–0.87)	0.73 (0.61–0.88)	0.61 (0.47–0.80)	0.70 (0.59–0.83)
Renal composite endpoint, HR (95% CI)	0.54 (0.40–0.75)	0.60 (0.47–0.77)	0.53 (0.43–0.66)	0.70 (0.59–0.82)	0.71 (0.44–1.16)

Summary of the major SGLT2 Inhibitor Cardiovascular and Renal Outcomes Trials

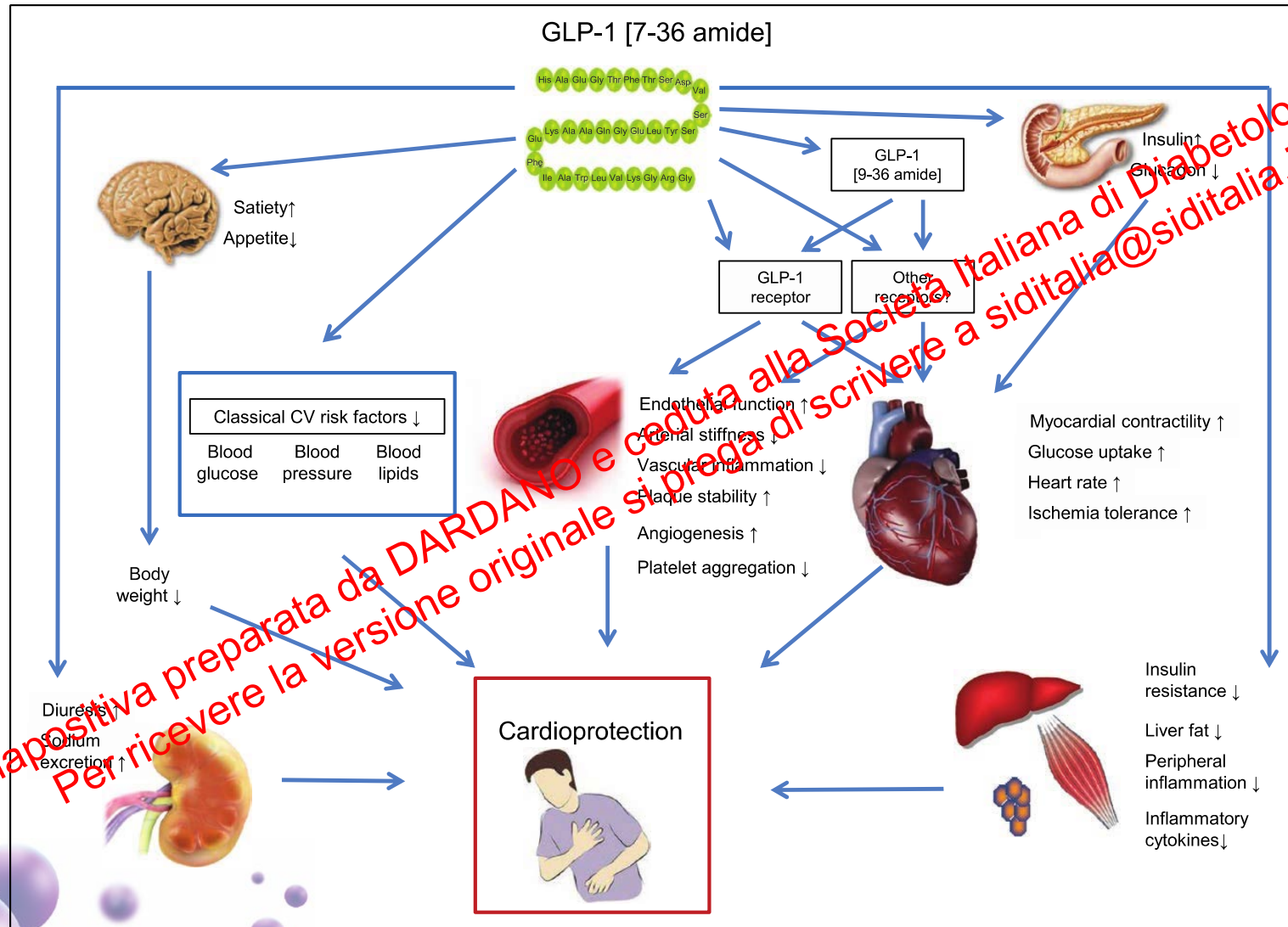
	EMPA-REG OUTCOME (12)	CANVAS/CANVAS-R (16)	DECLARE-TIMI 58 (17)	CREDENCE (19)	DAPA-HF* (47)
Patients enrolled, n	7,020	10,142	17,160	4,401	4,744
Drug	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin
Dose	10 or 25 mg PO daily	100 or 300 mg PO daily	10 mg PO daily	100 mg PO daily	10 mg PO daily
Median duration of follow-up (years)	3.1	2.4	4.2	2.6	1.5
Mean baseline HbA1c (%)	8.1	8.2	8.3	8.1	8.1
Mean duration of diabetes (years)	N/A†	13.5	11.0	15.8	*
Baseline statin use (%)	77	75	75	69	n/a
Baseline prevalence of CV disease/HF (%)	99	72	41	50	Not reported
Baseline prevalence of HF (%)	10	14	10	15	100*
MACE outcome, HR (95% CI)‡	0.86 (0.74–0.99)	0.86 (0.75–0.97)	0.93 (0.84–1.03)	0.80 (0.67–0.95)	Not reported
Hospitalization for HF or CV death, HR (95% CI)§	0.66 (0.55–0.79)	0.78 (0.67–0.91)	0.83 (0.73–0.95)	0.69 (0.57–0.83)	0.75 (0.65–0.85)
CV death, HR (95% CI)	0.63 (0.49–0.77)	0.87 (0.72–1.06)	0.98 (0.82–1.17)	0.78 (0.61–1.00)	0.82 (0.69–0.98)
Fatal or nonfatal MI, HR (95% CI)	0.87 (0.73–1.09)	0.89 (0.73–1.09)	0.89 (0.77–1.01)	Not reported	Not reported
Fatal or nonfatal stroke, HR (95% CI)	1.18 (0.89–1.56)	0.87 (0.69–1.09)	1.01 (0.84–1.21)	Not reported	Not reported
All-cause mortality, HR (95% CI)	0.68 (0.57–0.82)	0.87 (0.74–1.01)	0.93 (0.82–1.04)	0.83 (0.68–1.02)	0.83 (0.71–0.97)
HF hospitalization, HR (95% CI)	0.65 (0.50–0.85)	0.67 (0.52–0.87)	0.73 (0.61–0.88)	0.61 (0.47–0.80)	0.70 (0.59–0.83)
Renal composite endpoint, HR (95% CI)	0.54 (0.40–0.75)	0.60 (0.47–0.77)	0.53 (0.43–0.66)	0.70 (0.59–0.82)	0.71 (0.44–1.16)

Empagliflozin Outcome Trial in Patients
With Chronic Heart Failure and a Reduced
Ejection Fraction - EMPEROR-Reduced

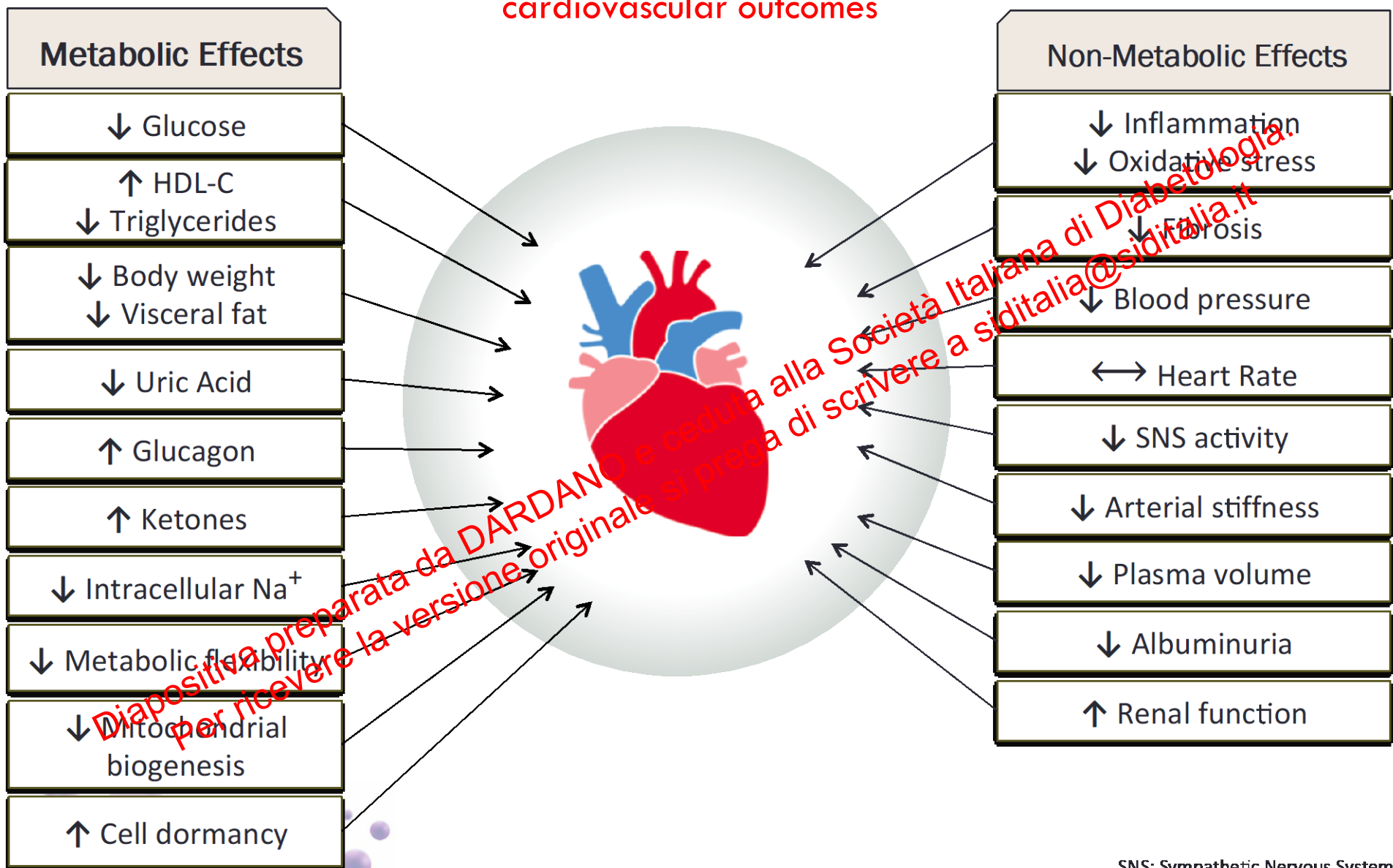
Summary of the major GLP-1 RA Cardiovascular Outcomes Trials

	ELIXA (77)	LEADER (14)	SUSTAIN-6* (15)	EXSCEL (78)	REWIND (16)	PIONEER-6 (79)
Patients enrolled	6,068	9,340	3,297	14,752	9,901	3183
Drug	Lixisenatide	Liraglutide	Semaglutide SQ	Exenatide QW	Dulaglutide	Semaglutide oral
Dose	10 mcg or 20 mcg per day	1.8 mg or max tolerated dose per day	0.5 mg or 1 mg per week	2 mg per week	1.5 mg per week	14 mg or max tolerated dose per day
Median follow-up (years)	2.1	3.8	2.1	3.2	5.4	1.3
Baseline HbA1c	7.7	8.7	8.7	8.0	7.2	8.2
Mean duration of diabetes (years)	9.3	12.8	13.9	12.0	9.5	14.9
Baseline statin use (%)	93	72	73	74	66	85
Baseline prevalence of ASCVD†/HF (%)	100	81	72	73	31	85
Baseline prevalence of HF (%)	22	18	24	16	9	NR
Primary outcome, HR (95% CI)‡	4-point MACE 1.02 (0.89-1.17)	3-point MACE 0.87 (0.78-0.97)	4-point MACE 0.74 (0.58-0.95)	3-point MACE 0.91 (0.83-1.00)	3-point MACE 0.88 (0.79-0.99)	3-point MACE 0.79 (0.57-1.11)
CV death, HR (95% CI)	0.98 (0.78-1.22)	0.78 (0.66-0.93)	0.98 (0.65-1.48)	0.88 (0.76-1.02)	0.91 (0.78-1.06)	0.49 (0.27-0.92)
Fatal or nonfatal MI, HR (95% CI)§	1.03 (0.87-1.22)	0.86 (0.73-1.00)	0.74 (0.51-1.08)	0.97 (0.85-1.10)	0.96 (0.79-1.15)	1.18 (0.73-1.90)
Fatal or nonfatal stroke, HR (95% CI)§	0.92 (0.79-1.08)	0.86 (0.71-1.06)	0.61 (0.38-0.99)	0.85 (0.70-1.03)	0.76 (0.62-0.94)	0.74 (0.35-1.57)
All-cause mortality, HR (95% CI)	0.94 (0.78-1.13)	0.85 (0.74-0.97)	1.05 (0.74-1.50)	0.86 (0.77-0.97)	0.90 (0.80-1.01)	0.51 (0.31-0.84)
HF hospitalization, HR (95% CI)	0.96 (0.75-1.23)	0.87 (0.73-1.05)	0.86 (0.48-1.55)	0.94 (0.78-1.13)	0.93 (0.77-1.12)¶	1.11 (0.77-1.61)
Renal composite outcome¶	0.84 (0.68-1.02)	0.78 (0.67-0.92)	0.64 (0.46-0.88)	0.88 (0.76-1.01)	0.85 (0.77-0.93)	0.64 (0.46-0.88)

Potential mechanisms mediating a beneficial effect of GLP-1 receptor agonists on reducing cardiovascular events



Potential mechanisms for the beneficial effect of SGLT-2 inhibitors on cardiovascular outcomes



SNS: Sympathetic Nervous System

SGLT-2i

GLP-1 RA



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



SGLT-2i

GLP-1 RA

Prevenzione dei MACE +++
Prevenzione dello scompenso cardiaco
+++

Calo ponderale +
Prevenzione dello progressione della
malattia renale cronica +++
Modalità di somministrazione orale



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



SGLT-2i

GLP-1 RA

Prevenzione dei MACE +++
Prevenzione dello scompenso cardiaco
+++

Calo ponderale +
Prevenzione della progressione della
malattia renale cronica +++
Modalità di somministrazione: orale

Prevenzione dei MACE +++
Prevenzione dello scompenso
cardiaco

Calo ponderale +++
Prevenzione della progressione della
malattia renale cronica +
Modalità di somministrazione: s.c.



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



Pros and Cons of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists

	SGLT2 inhibitors	GLP-1 receptor agonists
Pros	• glycemic improvement comparable to the most effective standard therapy; • weight loss; • blood pressure reduction; • negligible/low risk of hypoglycemia; • cardiovascular protection; • renal protection; • generally well tolerated	• valuable efficacy profile; • weight loss; • blood pressure reduction; • negligible/low risk of hypoglycemia; • cardiovascular protection; • renal protection; • generally well tolerated; • no increased risk for pancreatitis, pancreatic cancer or bone disease
Cons	• increased risk of genital mycotic infections; • euglycaemic diabetic ketoacidosis (not confirmed in large trial); • risk of dehydration and hypotension; • increased risk for lower-limb amputation and bone fractures (canagliflozin*); • rare occurrence of Fournier's gangrene; • increased risk of bladder cancer (dapagliflozin warning), and on any type of cancer ?); • not recommended or contraindicated in severe chronic kidney disease; • cost	• less HbA1c lowering with short-acting agents; • gastrointestinal effects; • injectable therapy; • contraindicated in personal/family history of medullary thyroid cancer or MEN2; • higher rate of worsening retinopathy (sema); • increased risk of bile duct and gallbladder disease; • not recommended or contraindicated in moderate to severe chronic kidney disease (exenatide and lixisenatide); • cost

*Safety information from recent clinical trials suggests that the risk of amputation, while still increased with canagliflozin, is lower than previously described, particularly when appropriately monitored. Based on these consideration, FDA removed Boxed Warning about risk of leg and foot amputations for canagliflozin

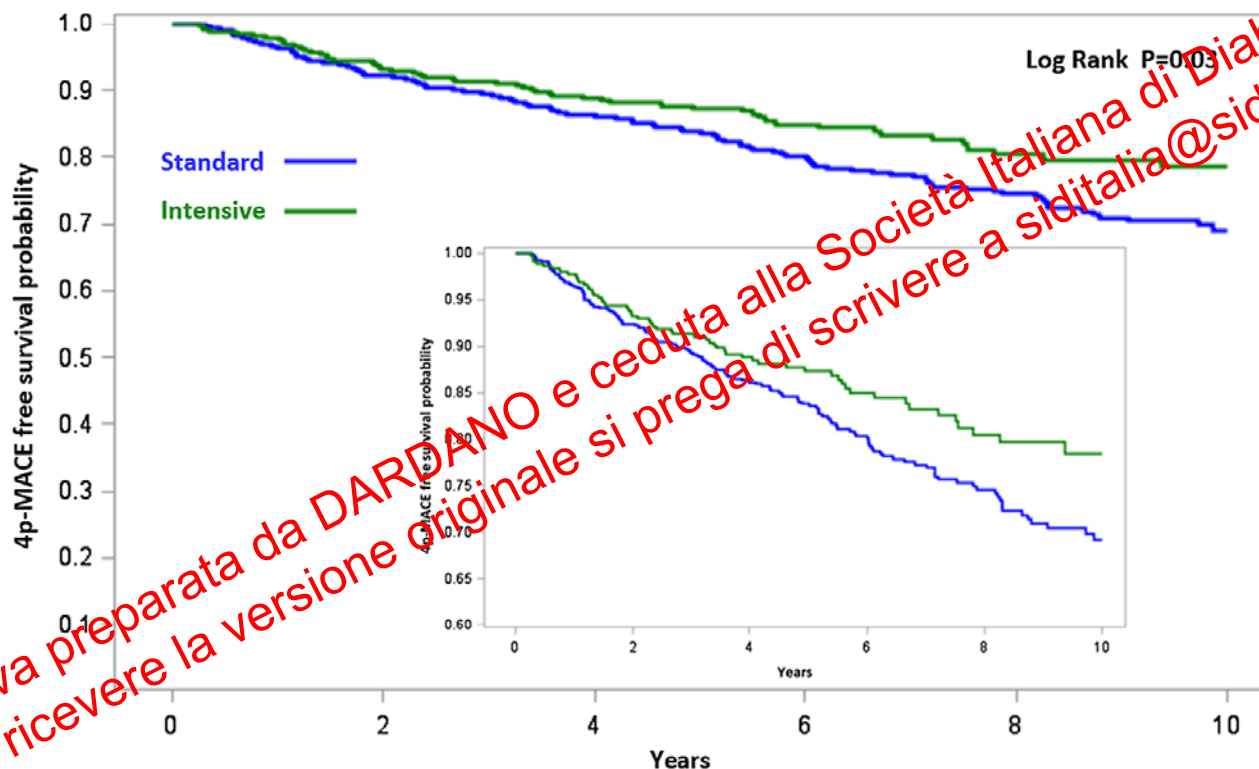
Aspetti negativi	Aspetti positivi
Screening inadeguato	Dialogo e confronto (in tempo reale e bidirezionale) tra Cardiologo e Diabetologo
Gestione inadeguata: impostazione di una terapia “non innovativa” al momento della diagnosi, nonostante la disponibilità dei farmaci e dei dati di sicurezza ed efficacia in termini di protezione nefro- e cardiovascolare (1 caso); mancata “deinsulinizzazione” sebbene il controllo glicemico individualizzato fosse fin troppo stringente (secondo caso)	Presa in carico multidisciplinare del paziente diabetico ad alto/molto alto rischio cardio-vascolare
Scarsa aderenza alle linee guida	Necessità di ambulatori dedicati e di un percorso assistenziale integrato cardio-metabolico

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



Improved long-term cardiovascular outcomes after intensive versus standard screening of diabetic complications: an observational study

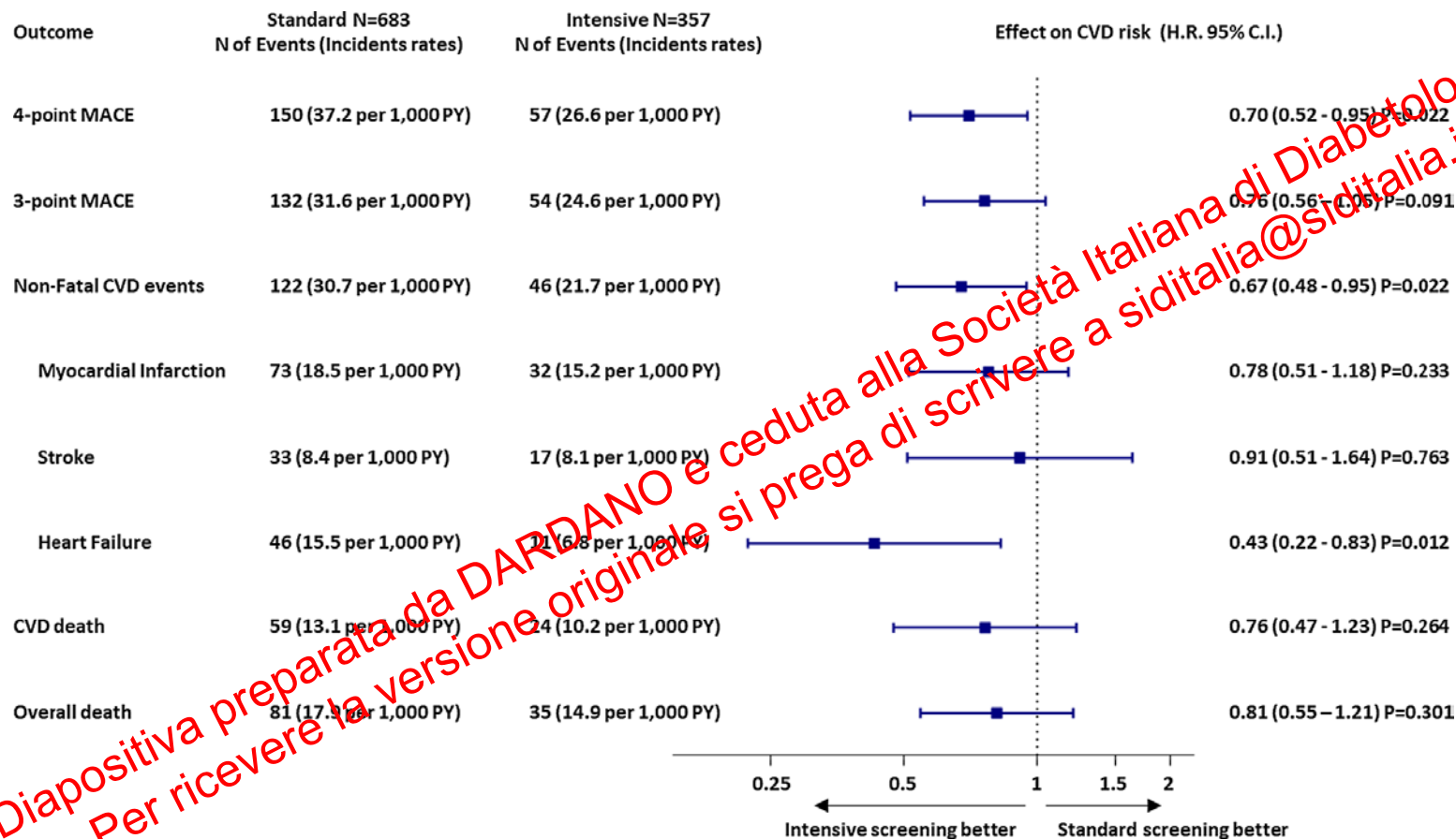
Primary endpoint: 4p-MACE (cardiovascular mortality, or non-fatal myocardial infarction, stroke, or heart failure). 357 T2D patients from the intensive screening group (out of 368) matched with 683 patients in the standard screening group. Median follow-up: 5.6 years



No. at Risk						
Standard	683	628	479	300	201	89
Intensive	357	332	257	162	101	43

The adjusted incidence of 4p-MACE was significantly lower in the intensive versus standard screening group (HR 0.70; 95% CI 0.52-0.95; $p = 0.02$).

Improved long-term cardiovascular outcomes after intensive versus standard screening of diabetic complications: an observational study



All components of the primary endpoint had nominally lower rates in the intensive versus standard screening group, which was particularly significant for heart failure (HR 0.43; 95% CI 0.22-0.83; $p = 0.01$).

Conclusioni. Take Home messages



I nostri casi clinici confermano la stretta relazione tra diabete mellito e malattie cardiovascolari e sottolineano l'importanza dello screening e dell'aderenza alle raccomandazioni di cura, in particolare nel paziente ad alto/molto alto rischio CV.

Percorsi condivisi da Diabetologo e Cardiologo sono necessari per una **gestione terapeutica ottimale**: bisogna passare dalla scelta di farmaci tradizionali alla scelta dei farmaci anti iperglicemici con evidente beneficio cardio- e nefrovascolare (personalizzazione della terapia).

Il team diabetologico-cardiologico in un ambulatorio integrato, può operare in modo coordinato, elaborando procedure condivise, revisionate periodicamente e offrendo al paziente la possibilità di beneficiare anche di un momento educativo "a tutto tondo".



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

**grazie per aver condiviso la
vostra esperienza**

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