



*Università degli Studi di Pavia*

**Prof.**  
**Giuseppe Derosa**  
MD, PhD, FESC



*Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo*

**Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica**  
**Responsabile Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche**

**Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo – Pavia**

**Centro di Studio e Ricerche di Fisiopatologia e Clinica Endocrino-Metabolica**

**Responsabile Laboratorio di Medicina Molecolare**

**Università degli Studi di Pavia**

**Centro per la Prevenzione, Sorveglianza, Diagnosi e Terapia delle Malattie Rare**

**Coordinatore ARCA per le Province di Pavia e Lodi**

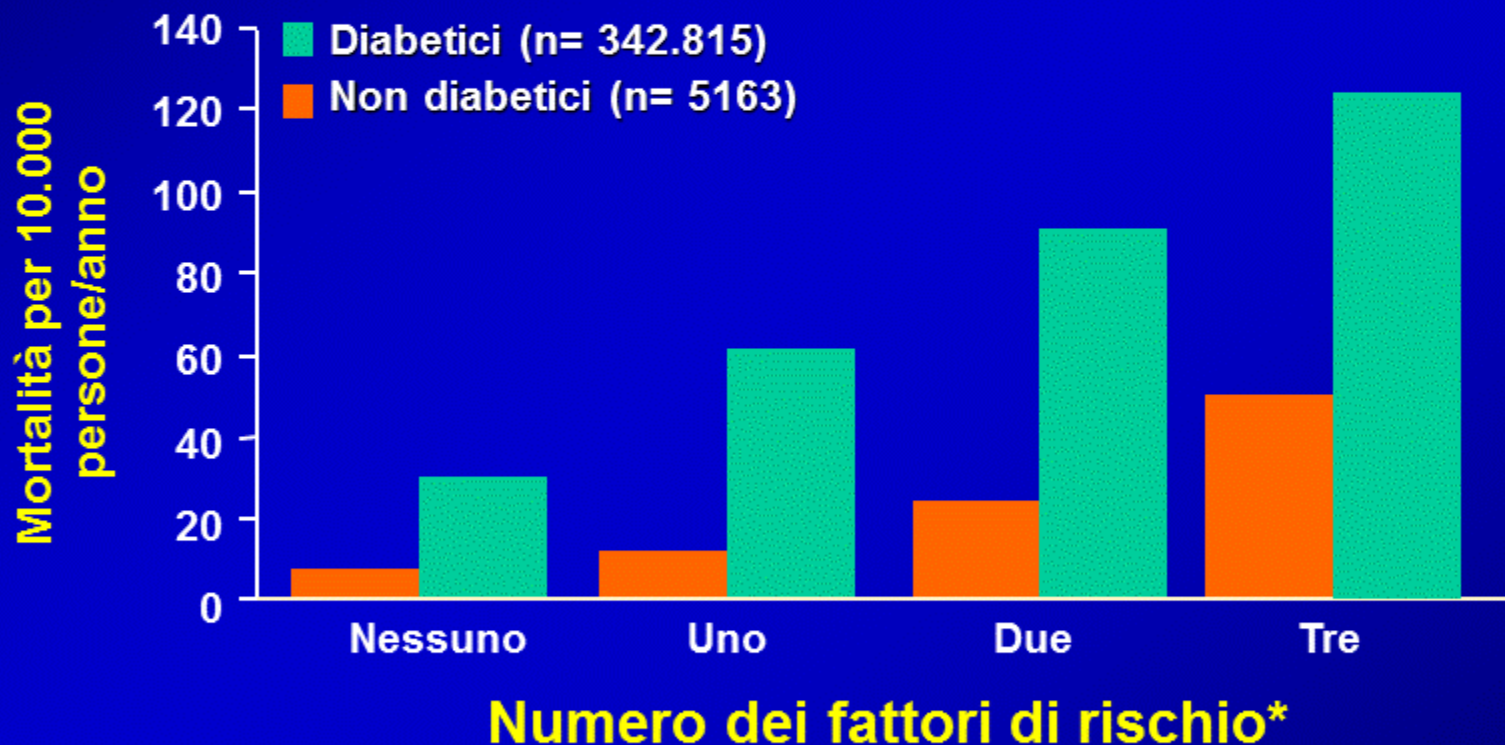
**Responsabile CFC per la Regione Lombardia**

***Precoce riscontro di malattia coronarica in pazienti diabetici: chi deve essere studiato e quali le modalità per la diagnosi e la stratificazione del rischio?***

***Sfide in cardiologia clinica***

***Mantova, 10 marzo 2017***

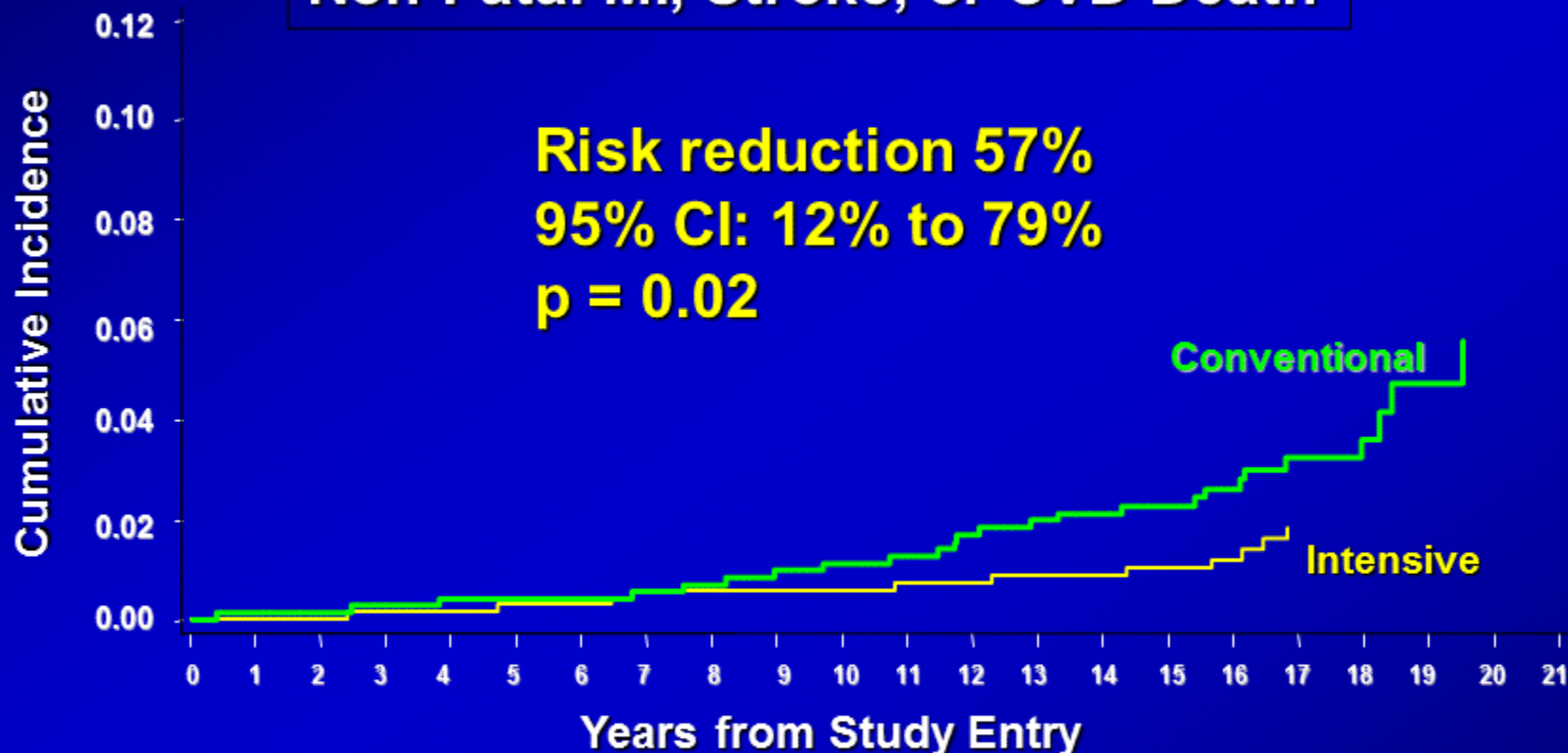
# Impatto del diabete sulla mortalità cardiovascolare nello studio *MRFIT*



\*Colesterolemia >200 mg/dl, fumo, pressione arteriosa sistolica >120 mmHg

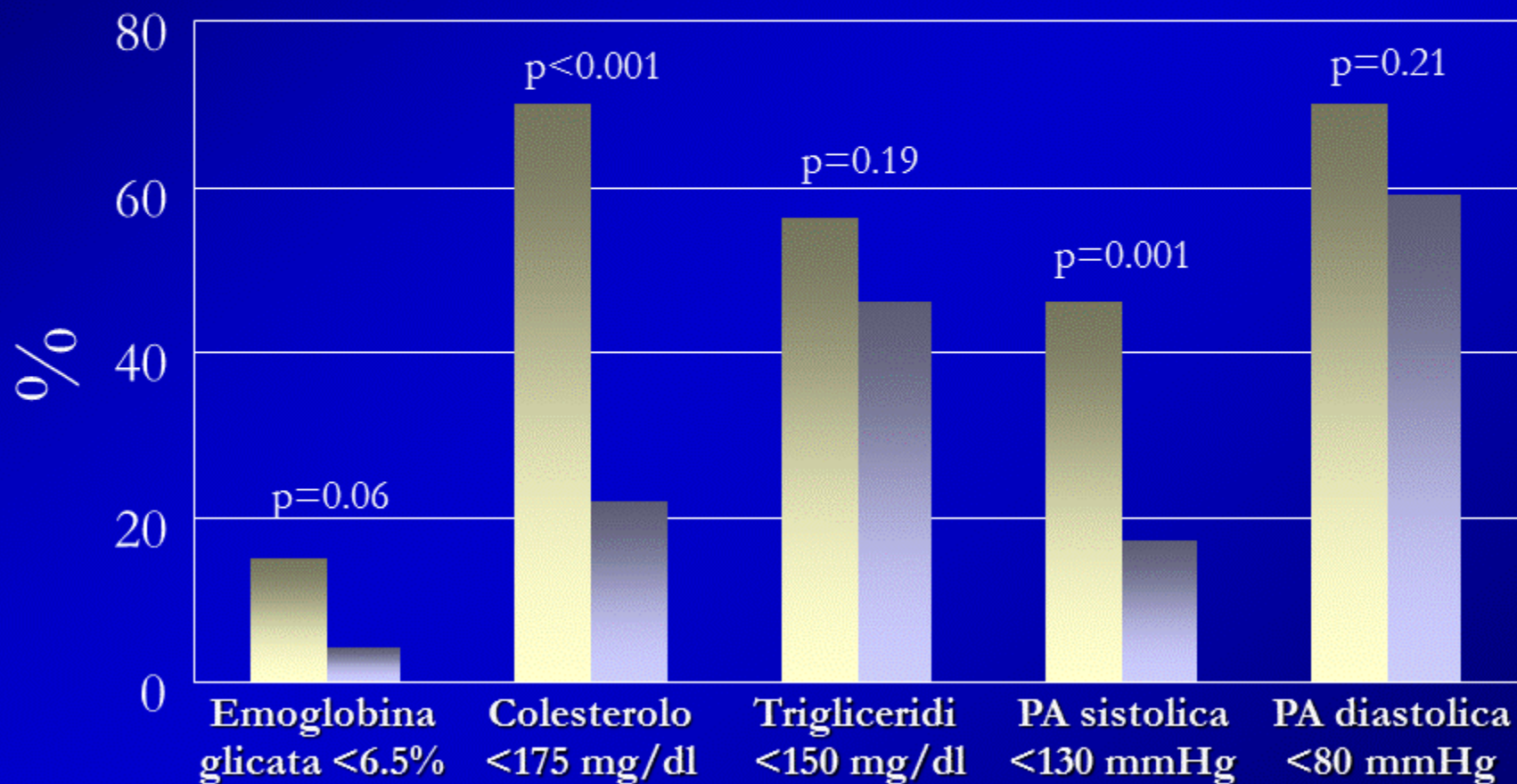
# EDIC Findings: Cardiovascular Events

Non-Fatal MI, Stroke, or CVD Death



# Soggetti che raggiungono gli obiettivi del trattamento intensivo – Studio Steno-2

■ Terapia intensiva      ■ Terapia convenzionale



# I diabetici con cardiopatia ischemica

---

- I soggetti diabetici con **cardiopatia ischemica**, così come quelli che hanno molteplici fattori di rischio cardiovascolare, devono essere trattati per tutti i fattori di rischio presenti (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).
- I pazienti con **sindrome coronarica acuta (SCA)**, siano essi diabetici o non diabetici, sono da considerarsi a rischio cardiovascolare molto elevato, in particolare nelle prime settimane o mesi dopo l'evento (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).
- I pazienti diabetici con **cardiopatia ischemica stabile** sono da considerare pazienti a rischio cardiovascolare molto elevato (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).

# Controllo della pressione arteriosa

---

- Nel soggetto diabetico con cardiopatia ischemica con valori di pressione sistolica  $> 130$  mmHg e/o di pressione diastolica  $> 80$  mmHg si raccomanda di iniziare un trattamento farmacologico, in aggiunta ai cambiamenti dello stile di vita (Livello di prova II, forza della raccomandazione B).
- L'obiettivo del trattamento anti-ipertensivo nel paziente diabetico con cardiopatia ischemica come nel soggetto diabetico senza complicanze cardiovascolari se presente nefropatia e/o proteinuria  $> 1$  g/24 ore è il raggiungimento di valori di pressione arteriosa  $< 125/75$  mmHg (Livello di prova II, forza della raccomandazione B).

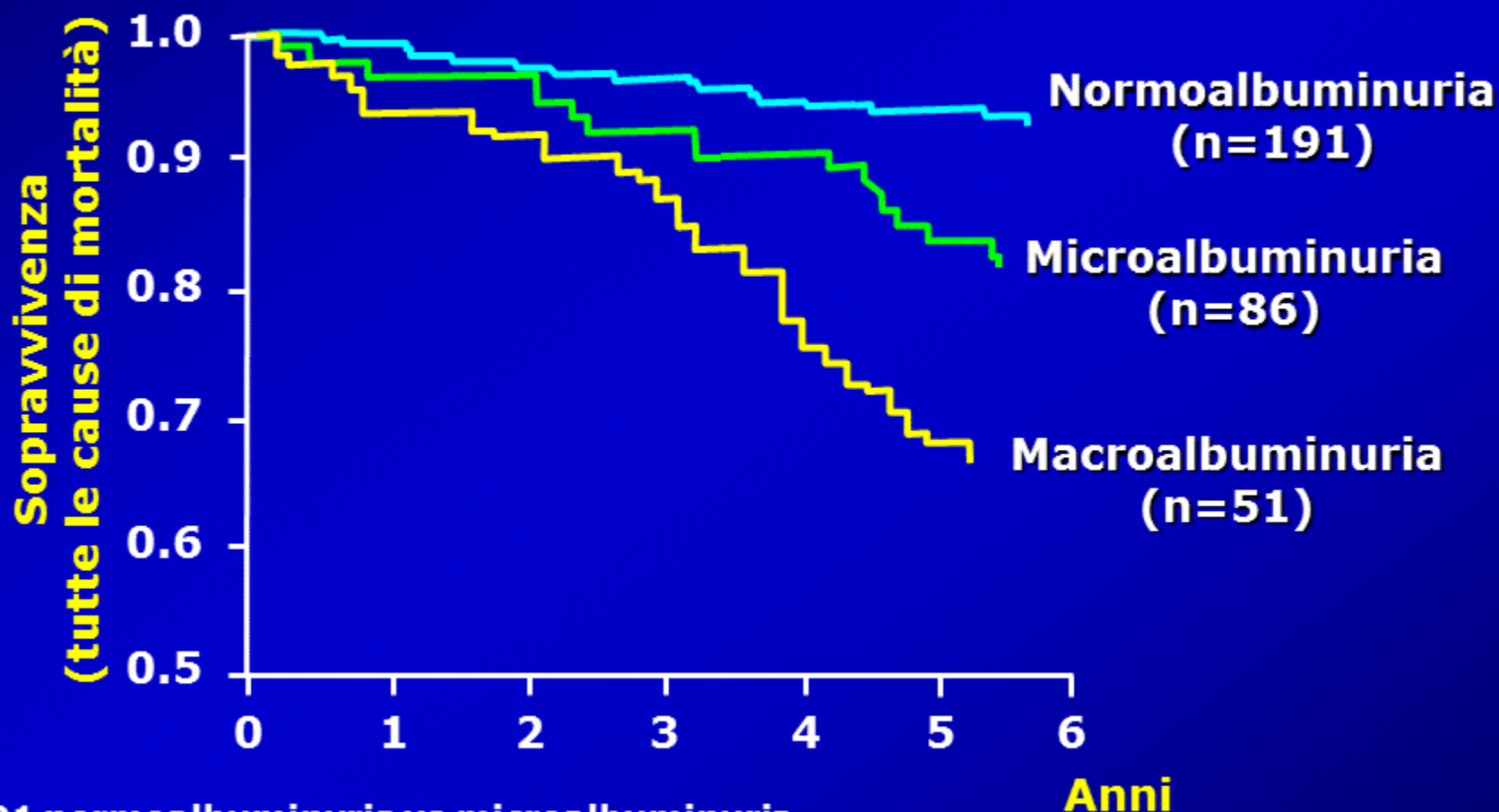
# Controllo dei lipidi plasmatici

## Cardiopatía ischemica e diabete mellito

---

- **Colesterolo LDL < 100 mg/dL** (Livello di prova I, forza della raccomandazione A) o, se possibile, **< 70 mg/dL** (Livello di prova II, forza della raccomandazione B).
- **Trigliceridemia < 150 mg/dL, colesterolo HDL > 40 mg/dL nell'uomo e > 50 mg/dL nella donna** (Livello di prova III, forza della raccomandazione B).
- **Colesterolo non HDL (30 mg/dL in più rispetto ai valori di colesterolo LDL) e apoB (< 80 mg/dL) da considerare come obiettivi secondari in particolare nei pazienti con trigliceridi > 200 mg/dL** (Livello di prova III, forza della raccomandazione B).
- **Colesterolo LDL < 70 mg/dL** nella sindrome coronarica acuta (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).

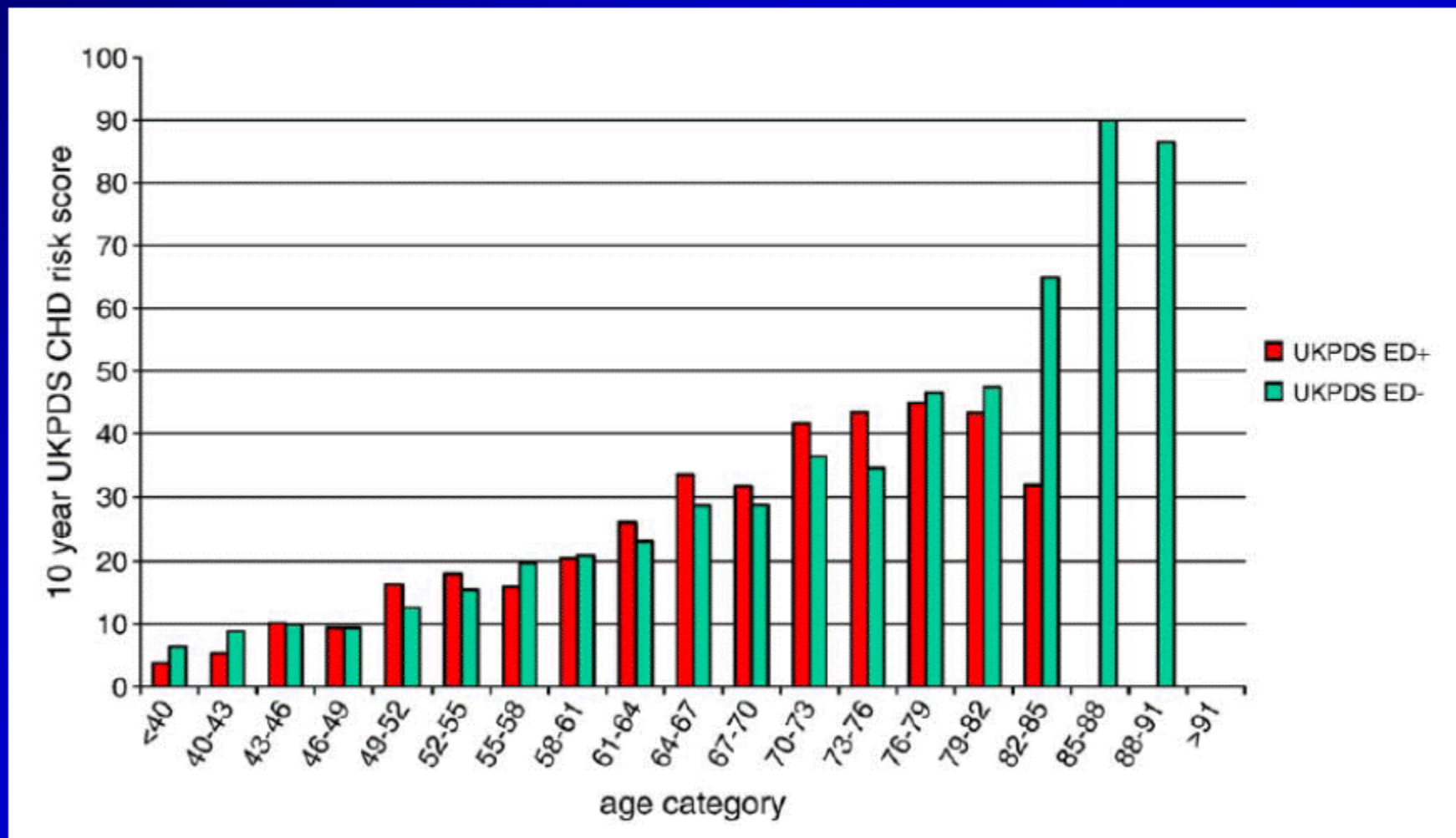
# Proteinuria come fattore di rischio per mortalità nel diabete di tipo 2



$p < 0.01$  normoalbuminuria vs microalbuminuria  
 $p < 0.001$  normoalbuminuria vs macroalbuminuria  
 $p < 0.05$  microalbuminuria vs macroalbuminuria



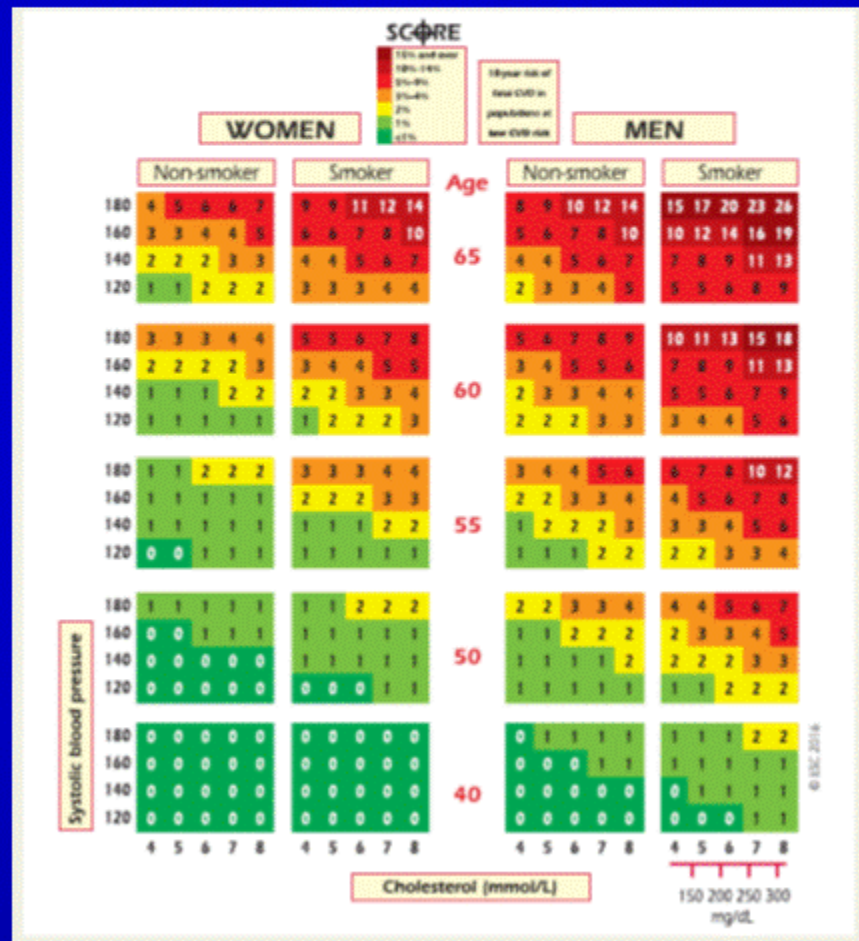
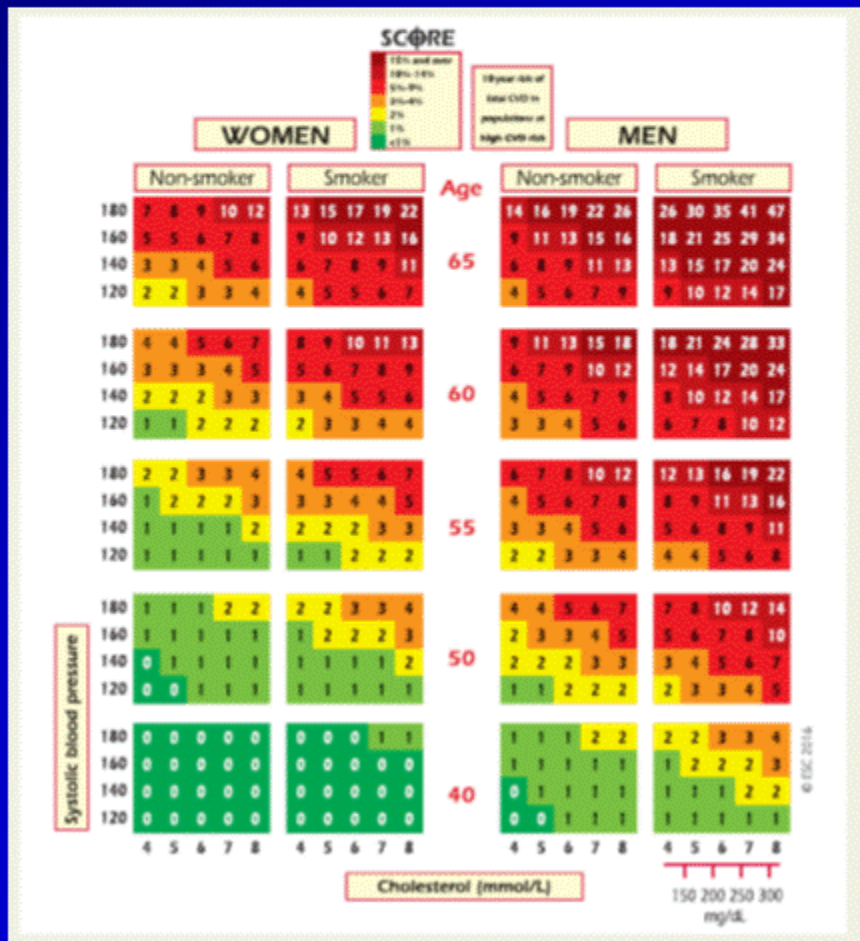
## Relation between 10-year UKPDS CHD risk estimate for patients without an HCVD in 3-year age categories for patients with and without ED



# SCORE charts

- People at very high or high total CV risk
  - Documented CVD
  - Type 1 and 2 DM
  - Very high levels of individual RF
  - CKD

All other people



# UKPDS Risk Engine

Risk calculators based on equations from the Framingham Heart Study tend to underestimate risks for people with diabetes as this study included relatively few diabetic subjects. The UKPDS Risk Engine is a type 2 diabetes specific risk calculator based on 53,000 patients years of data from the UK Prospective Diabetes Study, which also provides an approximate 'margin of error' for each estimate.

UKPDS Risk Engine v2.0





Input

Age Now : 62 years      HbA1c : 8.3 %  
Duration of Diabetes : 11 years      Systolic BP : 145 mmHg  
Sex :  Male  Female      Total Cholesterol : 5.8 mmol/l  
Atrial Fibrillation :  No  Yes      HDL Cholesterol : 1.1 mmol/l  
Ethnicity : White  
Smoking : Non-Smoker

Options >

Output

10 year risk 0 15 30 100

CHD :	33.3%	
Fatal CHD :	24.4%	
Stroke :	11.6%	
Fatal Stroke :	1.8%	

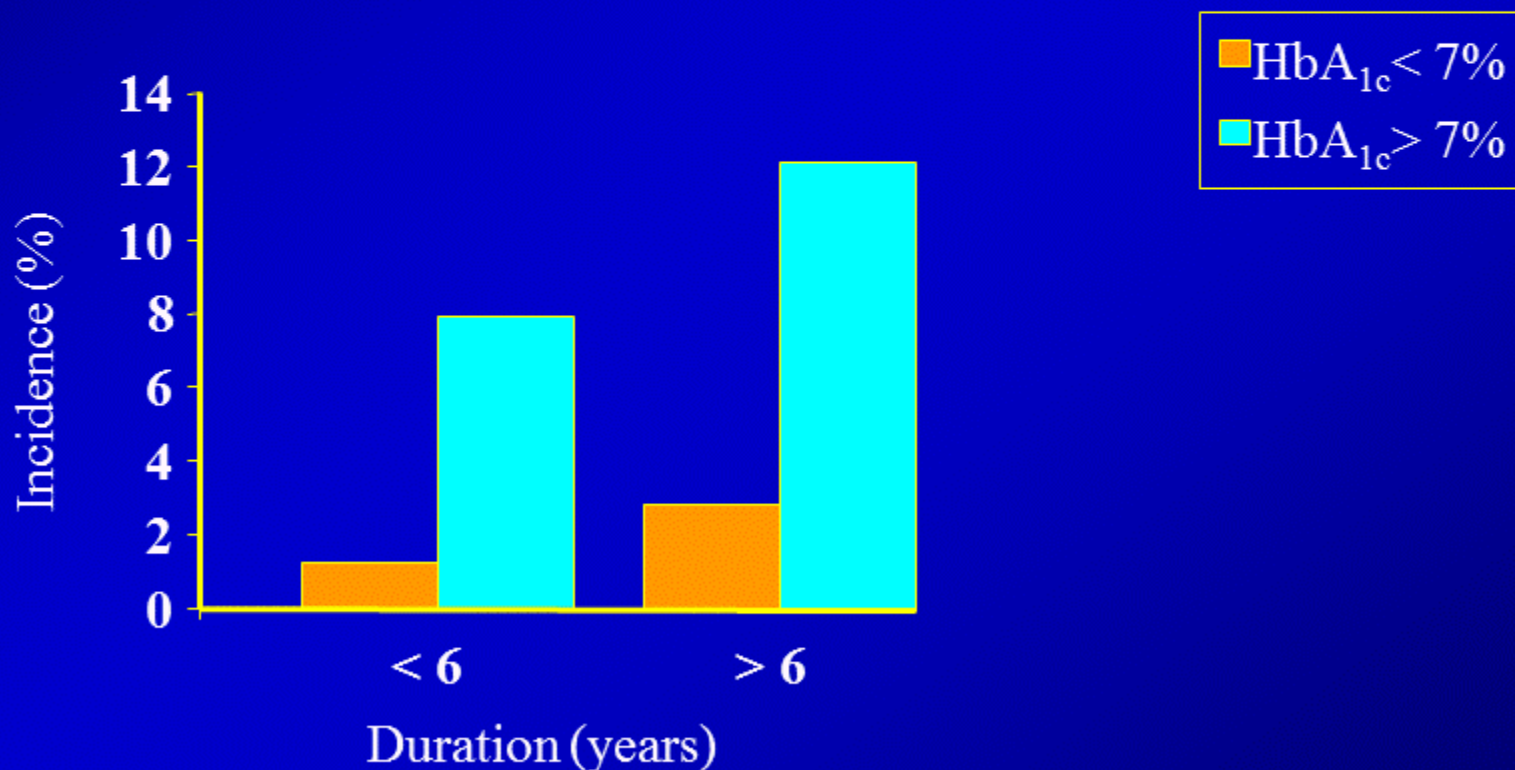
*Adjusted for regression dilution*

Details      Copy      Print  
Help      Exit

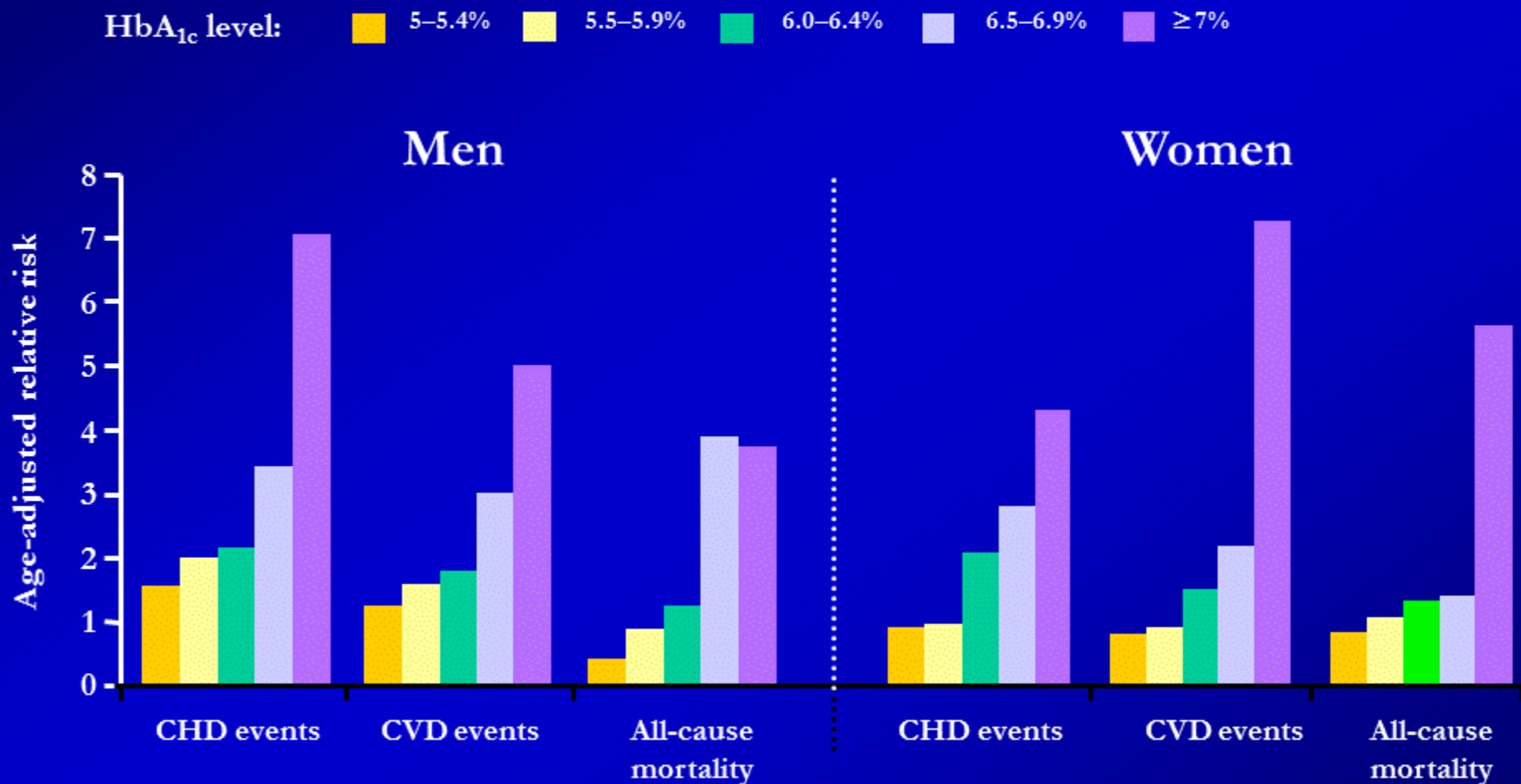
The UKPDS Risk Engine provides risk estimates and 95% confidence intervals, in individuals with type 2 diabetes not known to have heart disease, for: non-fatal and fatal coronary heart disease; fatal coronary heart disease; non-fatal and fatal stroke; fatal stroke.

# 3.5-year incidence of CHD death by median HbA<sub>1c</sub> and duration of diabetes

---

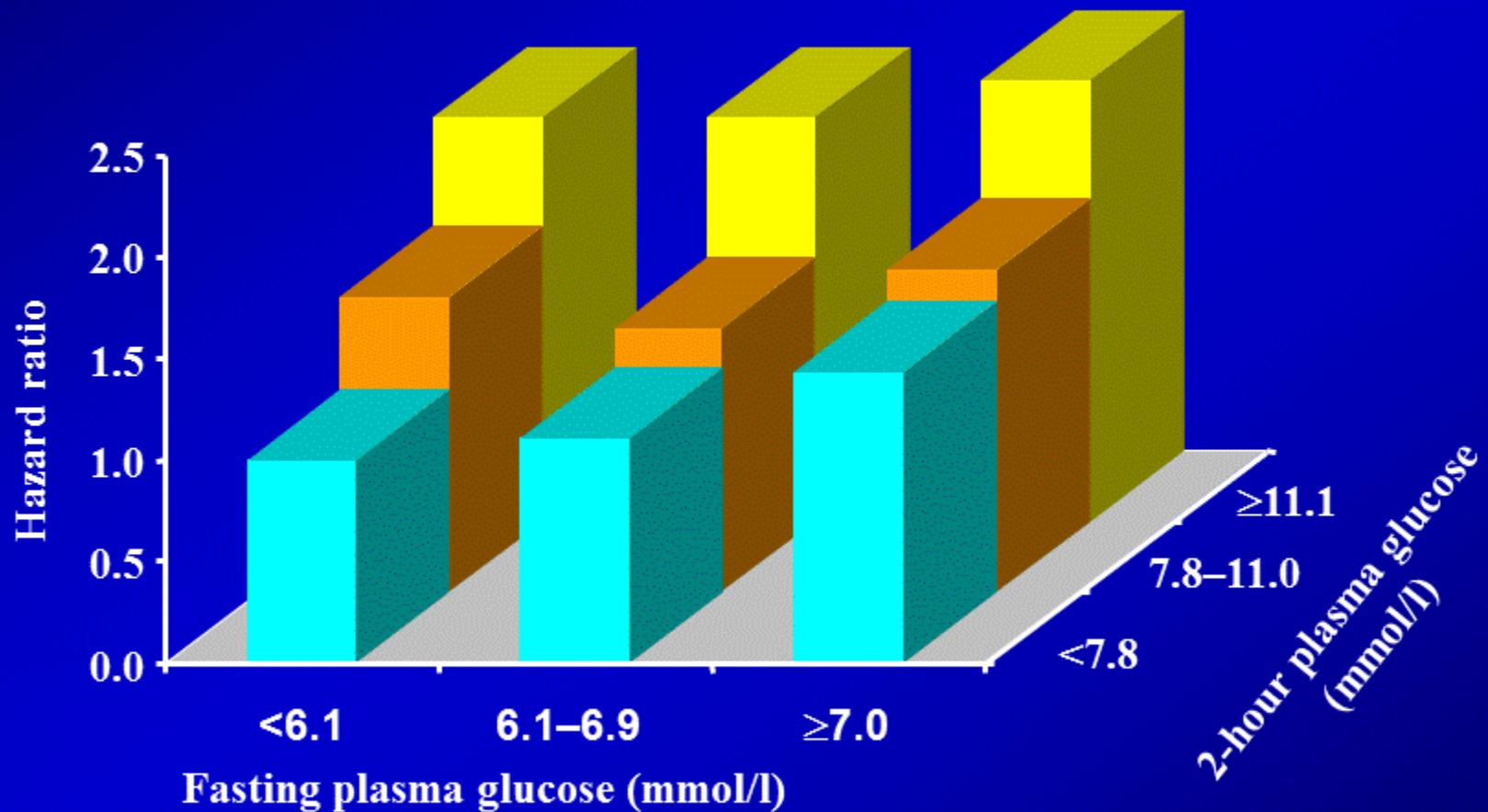


# EPIC-Norfolk study: risk of CV events or death associated with HbA<sub>1c</sub> level



$p < 0.001$  for linear trend across HbA<sub>1c</sub> categories for all endpoints.

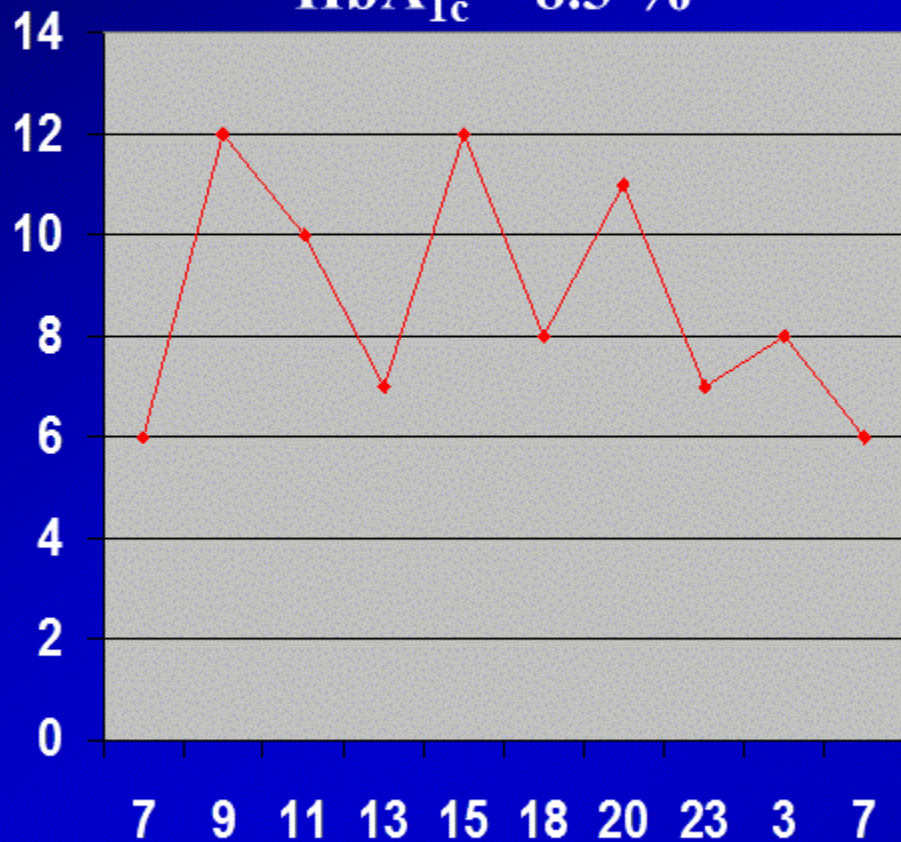
# Relative risk for death increases with 2-hour blood glucose irrespective of the FPG level



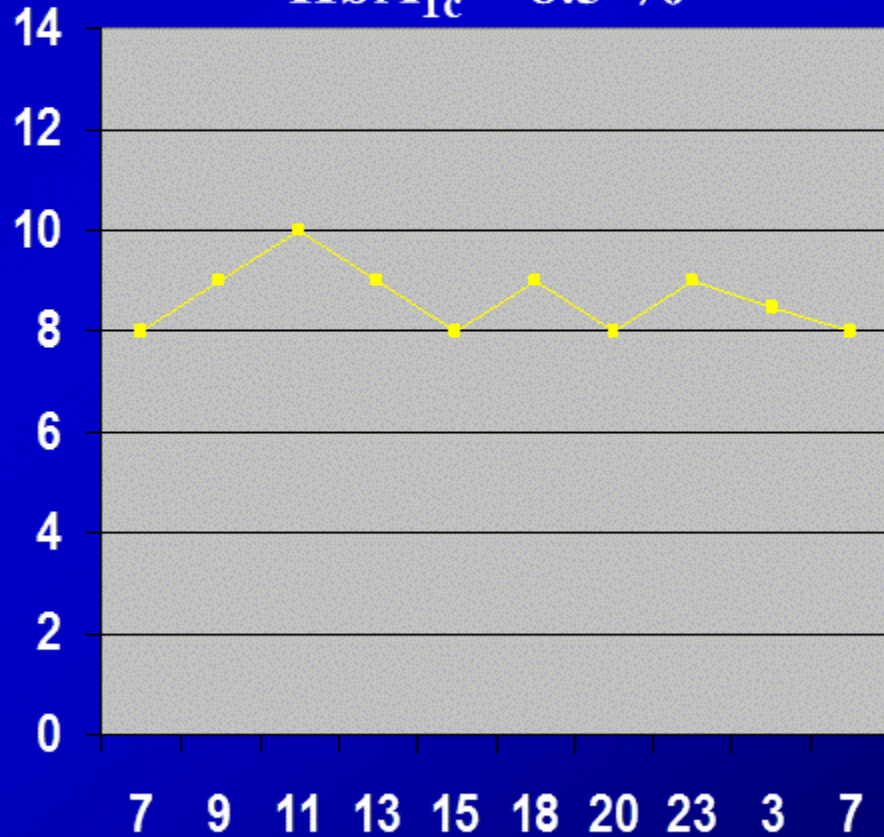
Adjusted for age, center, sex

# Relationship between PPG and HbA<sub>1c</sub>

HbA<sub>1c</sub> = 8.3 %



HbA<sub>1c</sub> = 8.3 %



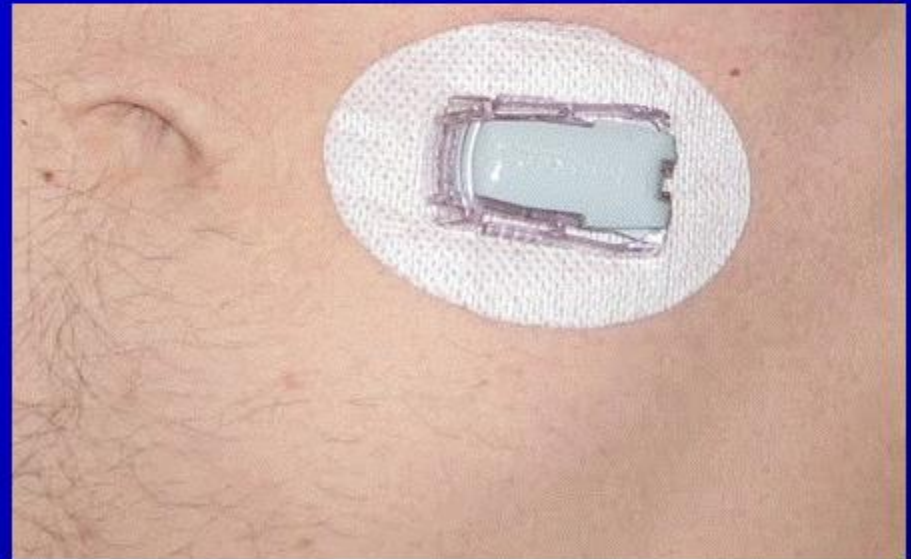
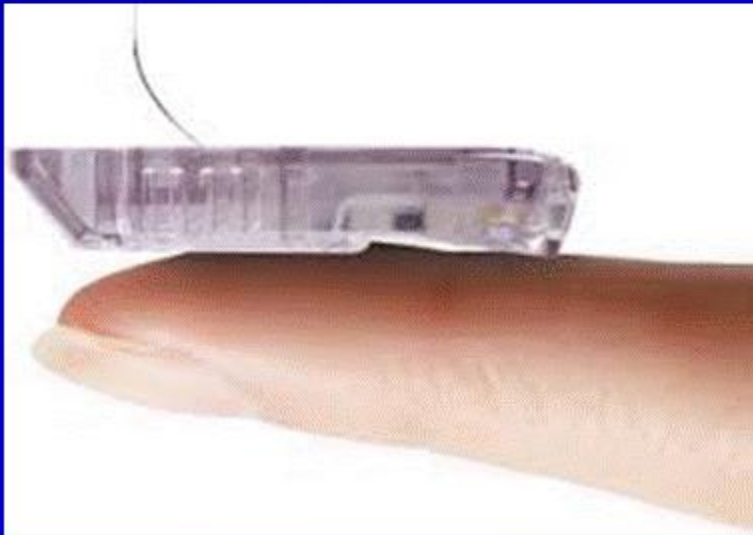
# Continuous Glucose Monitoring System (CGMS)



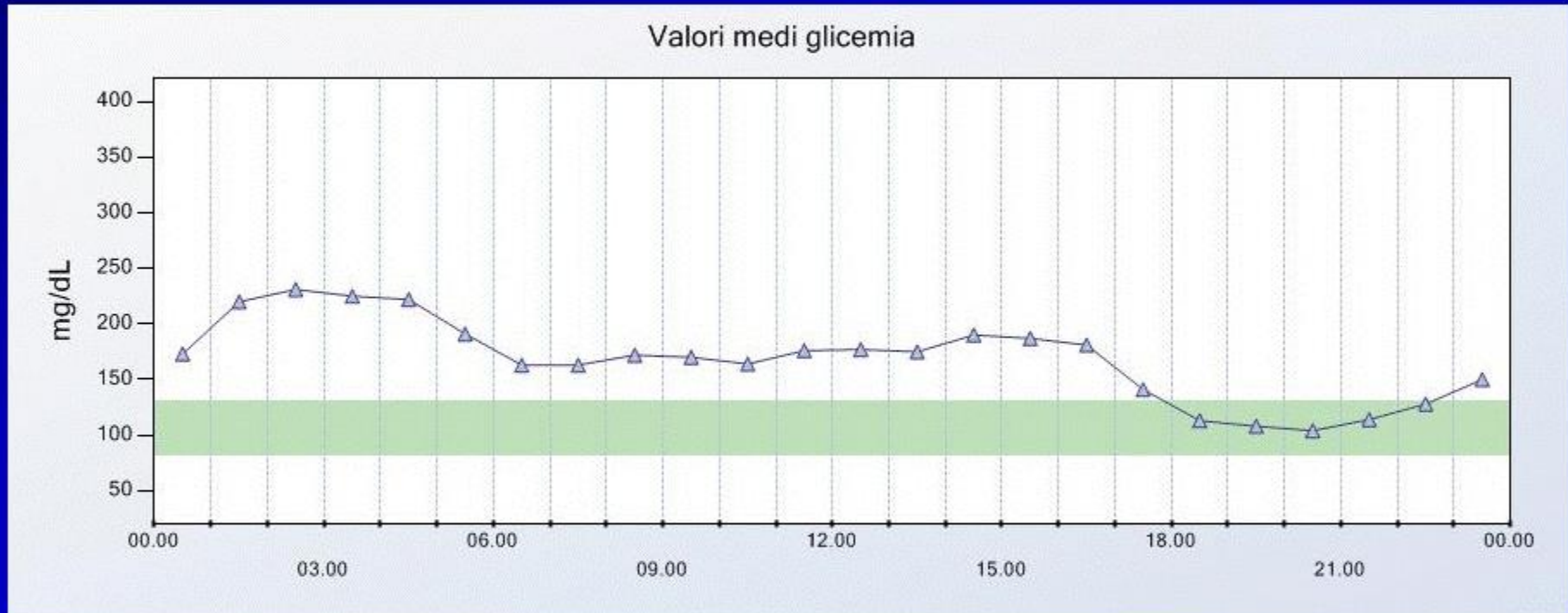


# Sensore

---

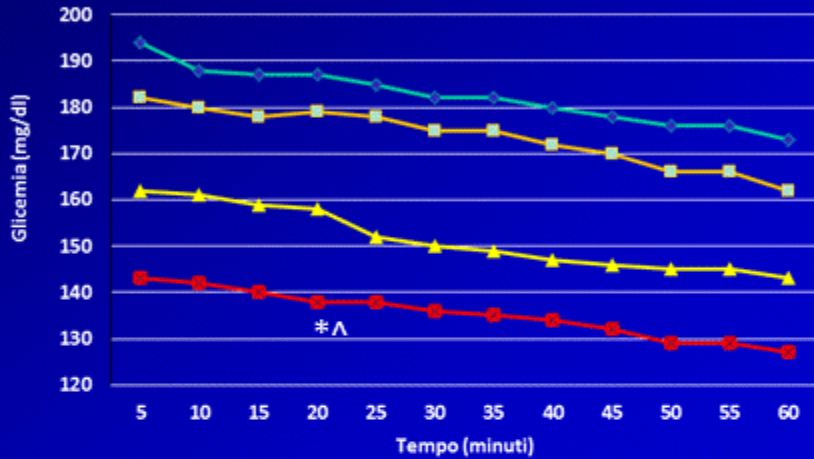


# Grafico da CGMS

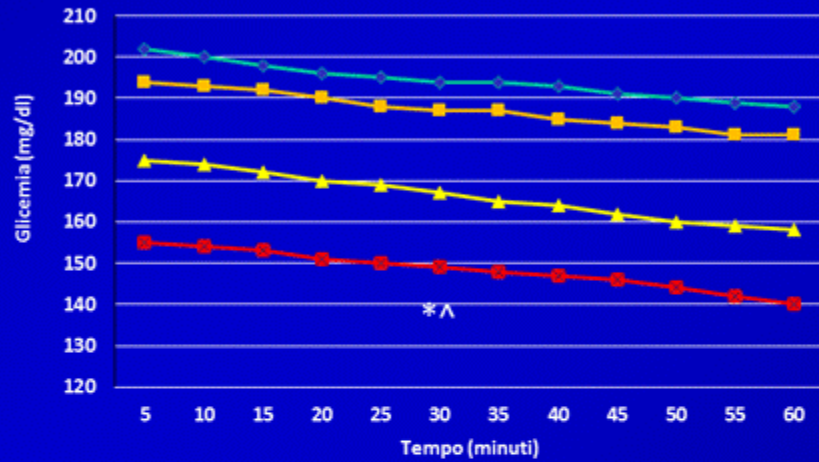


# VALORE M

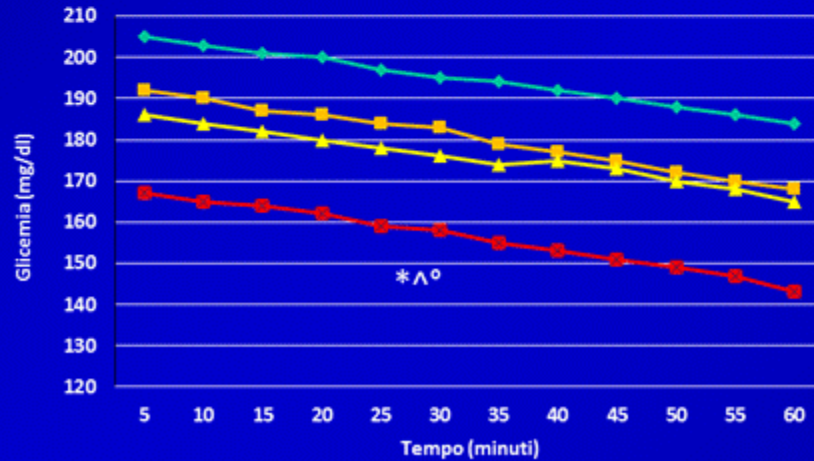
Valore M 7-8



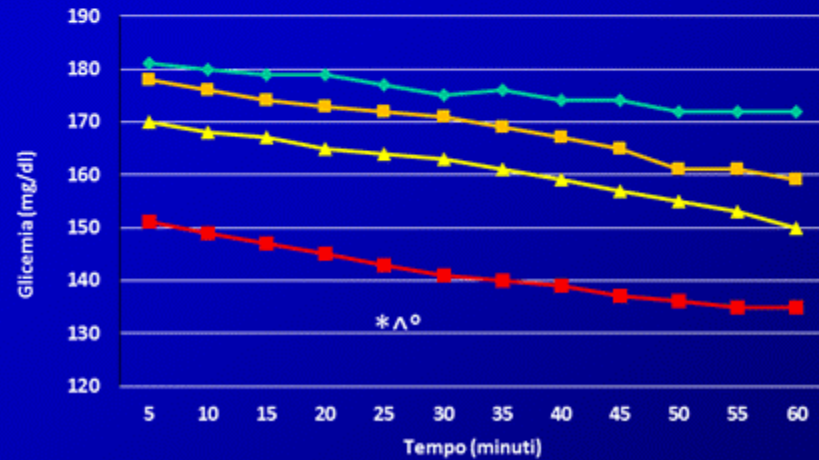
Valore M 10-11



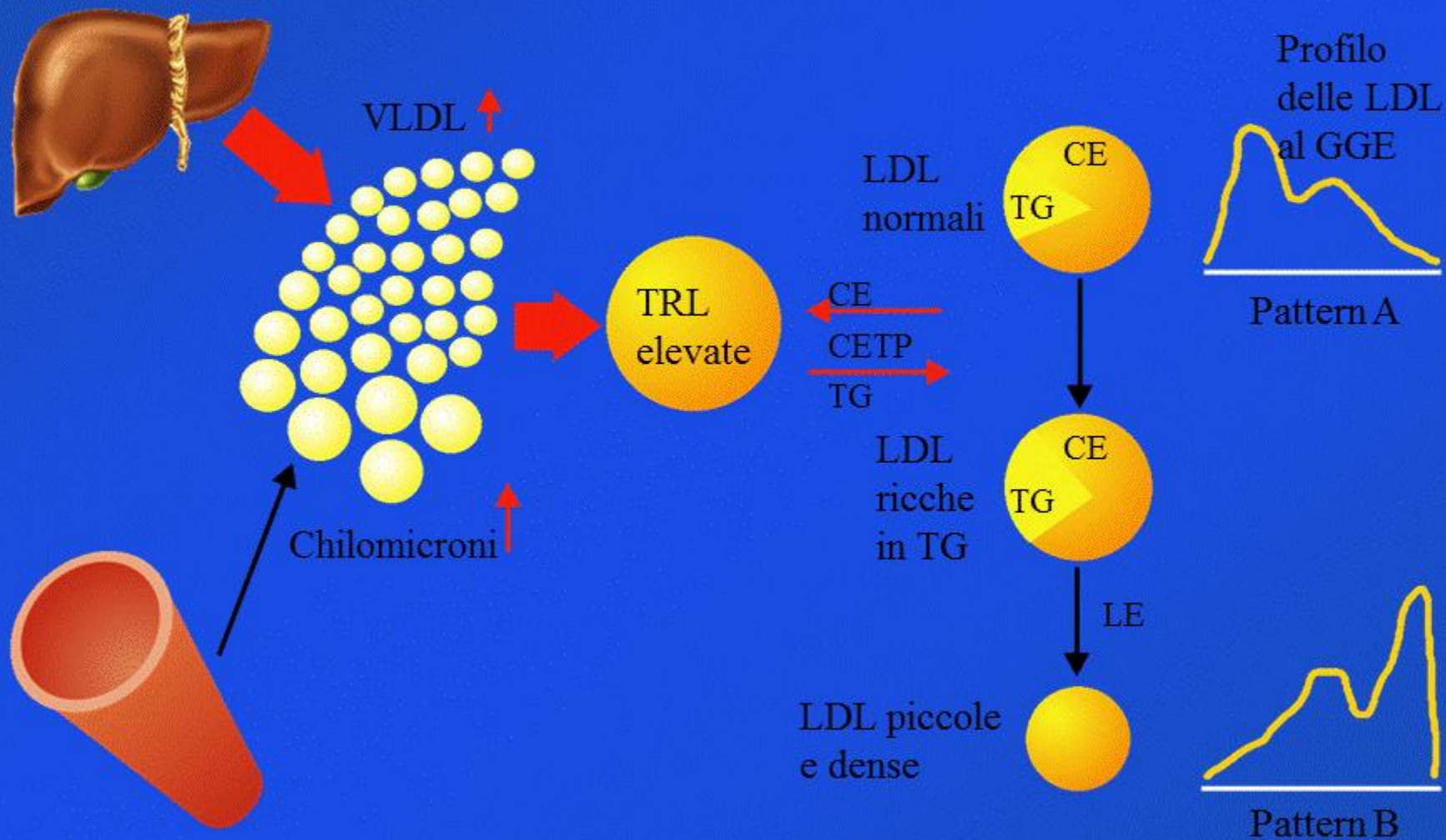
Valore M 17-18



Valore M 23-24



# FORMAZIONE LDL PICCOLE E DENSE



# Glicosilazione delle lipoproteine

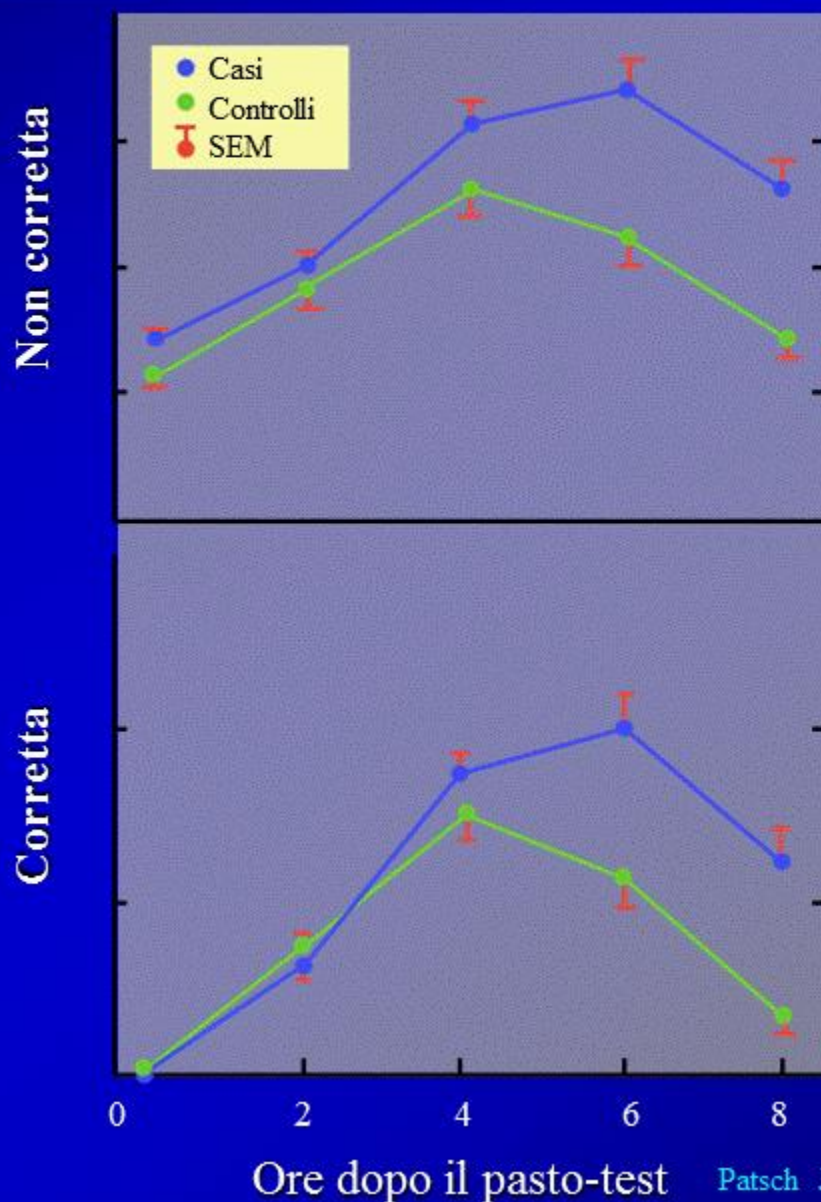
---

- **VLDL:** ↑ della captazione da parte dei macrofagi  
(↑ CELLULE SCHIUMOSE)
- **LDL:** ↓ captazione da parte dei recettori  
↑ captazione da parte dei macrofagi  
↑ stimolazione dell'aggregazione piastrinica  
(↑ CONCENTRAZIONE LDL)  
(↑ CELLULE SCHIUMOSE)
- **HDL:** ↓ del trasporto inverso del colesterolo

# TRIGLICERIDEMIA POST-PRANDIALE

In soggetti con CHD, confrontati con soggetti sani

TRIGLICERIDEMIA (mg/dl)



## Compenso glucidico nei pazienti diabetici con SCA

---

- Obiettivi glicemici compresi **tra 140 e 180 mg/dL** (Livello di prova II, forza della raccomandazione B).
- Un obiettivo di HbA1c **pari o inferiore a 7%** è generalmente consigliabile per i soggetti adulti con diabete per rallentare la progressione delle complicanze macrovascolari (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B).
- Obiettivi di compenso glicemico meno stringenti (**HbA1c 7-8%**) dovrebbero essere perseguiti in pazienti con diabete di lunga durata (>10 anni), soprattutto con precedenti di malattia CV o una lunga storia di inadeguato compenso glicemico o fragili per età e/o comorbidità. L'approccio terapeutico deve essere tale da prevenire le ipoglicemie (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B).

## Controllo dell'iperglicemia durante SCA

---

- **La terapia insulinica** è la terapia di scelta per il controllo dell'iperglicemia durante il periodo peri-infartuale o peri-procedurale in corso di rivascularizzazione miocardica, sia in presenza, sia in assenza di anamnesi positiva per diabete mellito. **La somministrazione con infusione endovenosa** è la modalità più efficace per raggiungere e mantenere gli obiettivi glicemici (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).
- Gli obiettivi glicemici durante un ricovero ospedaliero possono essere differenziati in funzione delle diverse situazioni cliniche e **per i pazienti in situazione critica i valori glicemici dovrebbero essere mantenuti tra 140 e 180 mg/dl, in funzione del rischio stimato di ipoglicemia** (Livello di prova II, forza della raccomandazione B).



## La scelta dei farmaci ipoglicemizzanti nel follow-up dei pazienti diabetici dopo SCA

---

- Prestare attenzione al controllo glicemico mirando al raggiungimento e al mantenimento di un **buon controllo con diversi, individualizzati approcci terapeutici** (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B).
- Tenere in considerazione eventuali controindicazioni dei singoli farmaci (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B).
- **Evitare interventi intensivi con obiettivi glicemici troppo stretti** per il rischio di severe ipoglicemie, sovente asintomatiche, in grado di peggiorare la prognosi cardiovascolare (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B).

# I farmaci ipoglicemizzanti

---

- **Nel 1995, i soli farmaci per il trattamento del diabete mellito erano:**
  - Sulfoniluree
  - Insulina
- **Al presente, ci sono 8 classi di farmaci:**
  - Sulfoniluree
  - Biguanidi (metformina)
  - Tiazolidinedioni (Glitazoni)
  - Glinidi (derivati della Meglitinide)
  - Inibitori della DPP-4 (Gliptine)
  - Analoghi del GLP-1
  - Inibitori dell'Alfa-glucosidasi
  - Insuline
  - Inibitori del cotrasporto  $\text{Na}^{2+}$ - glucosio (Glifozine)

# I farmaci ipoglicemizzanti

---

- **Nel 1995, i soli farmaci per il trattamento del diabete mellito erano:**
  - Sulfoniluree
  - Insulina
- **Al presente, ci sono 8 classi di farmaci:**
  - Sulfoniluree
  - Biguanidi (metformina)
  - Tiazolidinedioni (Glitazoni)
  - Glinidi (derivati della Meglitinide)
  - Inibitori della DPP-4 (Gliptine)
  - Analoghi del GLP-1
  - Inibitori dell'Alfa-glucosidasi
  - **Insuline**
  - Inibitori del cotrasporto  $\text{Na}^{2+}$ - glucosio (Glifozine)

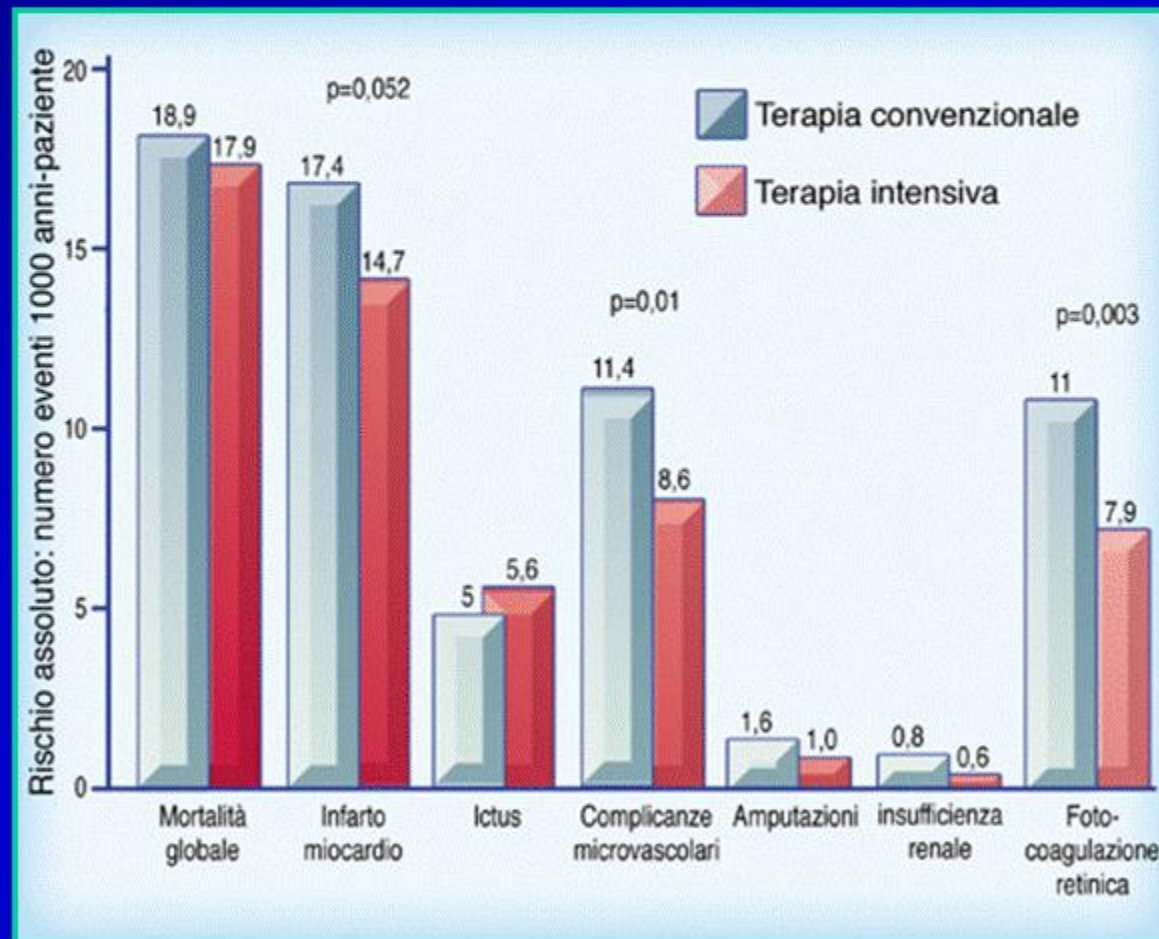
# Perché queste classi?

---

- **Richiedono attenzione nel paziente cardiopatico:**
  - **Sulfoniluree**
    - Ipoglicemia
  - **Glinidi (derivati della Meglitinide)**
    - Ipoglicemia
  - **Biguanidi (metformina)**
    - Rischio di acidosi lattica
  - **Tiazolidinedioni (Glitazoni)**
    - Aumento del volume intravascolare (eccesso di scompenso cardiaco)
  - **Insulina**
    - Ipoglicemia

# Terapia intensiva nel diabete di tipo 2 (UKPDS)

Trial randomizzato su 3.867 pazienti con diabete di tipo 2



# TZD e rischio CV

## Rosiglitazone (HR/OR)

- Metanalisi di Nissen
- Metanalisi di Nissen
- Metanalisi FDA
- Metanalisi GSK
- Dati di Nissen + RECORD
- Metanalisi di Singh

## Pioglitazone (HR)

- PROactive
- PROactive
- PROactive (IMA)
- Metanalisi di Lincoff

IMA (OR)

Morte CV (OR)

CHD (OR)

CHD (HR)

IMA (OR)

Morte CV (OR)

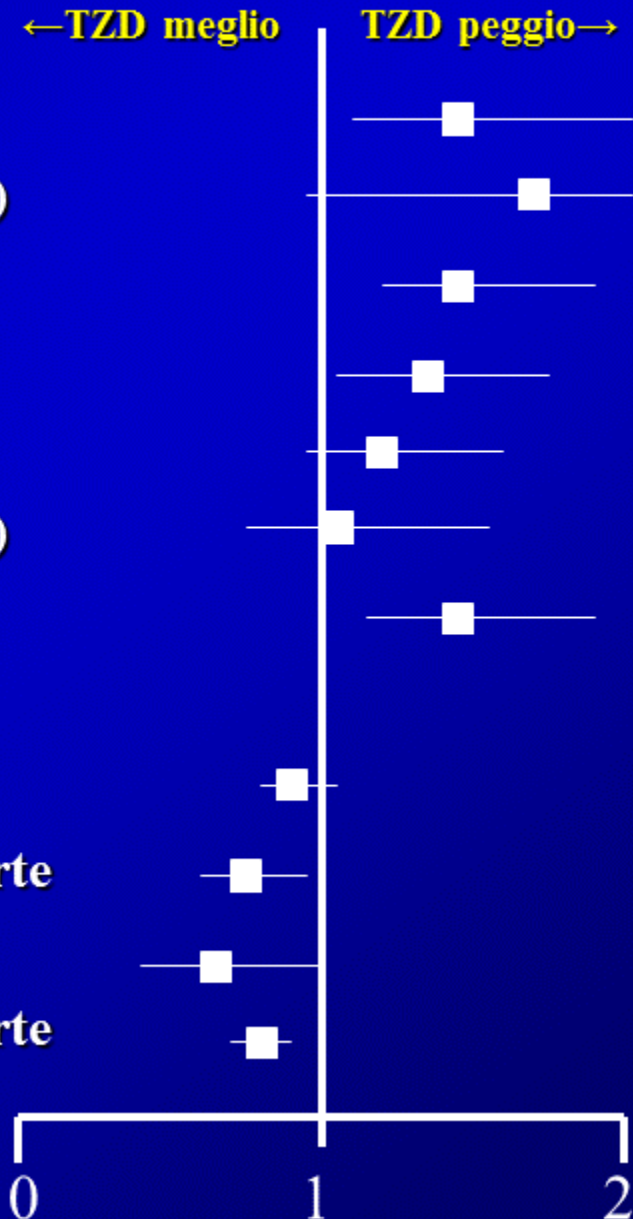
IMA (HR)

OB primario

IMA, ictus, morte

IMA

IMA, ictus, morte



# CV Safety Requirements for Development of New T2DM Agents

---

## FDA Guidelines

1

A minimum of 2 years' CV safety data is required

3

The upper bound of the two-sided 95% CI for the estimated CV risk ratio should be less than 1.3

2

Study population must include patients with advanced disease, elderly patients, and patients with renal impairment

4

Independent adjudication of CV events must be obtained

# Studi clinici cardiovascolari con ipoglicemizzanti nei diabetici

Studio	Farmaco	Classe	Prevenzione	HR (95% CI)
<b>UKPDS</b>	Metformina	Biguanide	primaria	<b>0.86</b> (0.74-0.97)
<b>PROactive</b>	Pioglitazone	TZD	secondaria	<b>0.84</b> (0.72-0.98)
<b>Origin</b>	Glargine	Insulina	primaria	<b>1.02</b> (0.94-1.11)
<b>SAVOR-TIMI 53</b>	Saxagliptin	In. DPP-4	secondaria	<b>1.00</b> (0.89-1.12)
<b>Examine</b>	Alogliptin	In. DPP-4	secondaria	<b>0.96</b> (ul-1.16)
<b>Tecos</b>	Sitagliptin	In. DPP-4	secondaria	<b>0.98</b> (0.88-1.09)
<b>Elixa</b>	Lixisenatide	An. GLP-1	secondaria	<b>1.02</b> (0.89-1.17)
<b>Leader</b>	Liraglutide	An. GLP-1	primaria	<b>0.87</b> (0.78-0.97)
<b>Sustain-6</b>	Semaglutide	An. GLP-1	secondaria	<b>0.74</b> (0.58-0.95)
<b>Empa-Reg</b>	Empagliflozin	In. SGLT-2	secondaria	<b>0.62</b> (0.49-0.77)

HR per morte cardiovascolare o per tutte le cause



## ELIXA vs EXAMINE

---

- Sia lo studio EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care) sia lo studio ELIXA (Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes after Acute Coronary Syndrome during Treatment with Lixisenatide) analizzano pazienti diabetici con recente diagnosi di sindrome coronarica acuta **entro 90 giorni dall'arruolamento**
- Una maggiore percentuale di pazienti arruolati nello studio EXAMINE aveva già avuto un evento cardiovascolare prima dell'arruolamento (83% vs 22% per ELIXA)
- Il controllo glicemico era peggiore nei pazienti dello studio EXAMINE (HbA<sub>1c</sub> 8.0% vs 7.6%) e il tempo trascorso dalla sindrome coronarica acuta era più breve (46 giorni vs 72 giorni per ELIXA)

# É arrivato il tempo per una riconciliazione tra diabetologi e cardiologi?

Clinical trial Drug	EMPA-REG OUTCOME Empagliflozin	LEADER Liraglutide
Drug vs placebo (n° of pts)	4,687 vs 2,333	4,688 versus 4,672
Median follow-up (years)	3.1	3.8
Primary CV composite end point	0.86 (0.74-0.99); p< 0.001	0.87 (0.78-0.97); p= 0.01
Myocardial infarction	0.87 (0.70-1.09); p= 0.23	0.86 (0.73-1.00); p= 0.046
Stroke	1.18 (0.89-1.56); p= 0.26	0.86 (0.71-1.06); p= 0.16
CV mortality	0.62 (0.49-0.77); p< 0.001	0.78 (0.66-0.93); p= 0.007
All-cause mortality	0.68 (0.57-0.82); p= 0.001	0.85 (0.74-0.97); p= 0.02
Hospitalization for HF	0.65 (0.50-0.85); p= 0.002	0.87 (0.73-1.05); p= 0.14
Composite renal outcomes	0.61 (0.53-0.70); p< 0.001	0.78 (0.67-0.92); p= 0.003

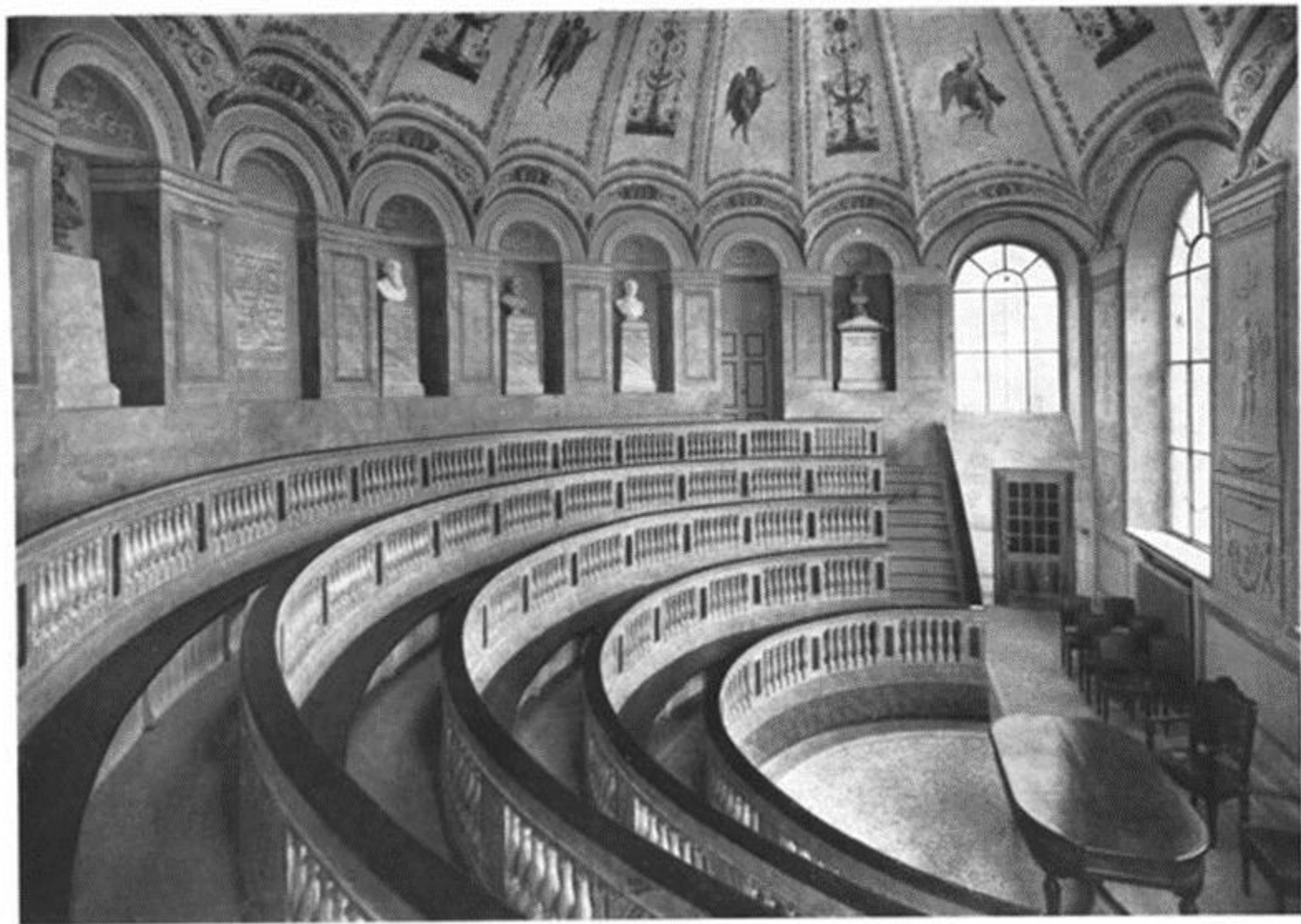
# Mortalità ad 1 anno dopo il primo IMA



# Conclusioni

---

- I soggetti diabetici con cardiopatia ischemica, così come quelli che hanno molteplici fattori di rischio cardiovascolare, devono essere trattati per tutti i fattori di rischio presenti.
- Ridurre la glicemia è sempre una misura efficace per prevenire l'evento cardiovascolare
- Devono essere individuate però delle strategie personalizzate
- Una HbA<sub>1c</sub> tra 7.0 e 8.0% senza ipoglicemie è necessaria per minimizzare il rischio di malattia CV ed aumentare la sopravvivenza dei pazienti con diabete mellito di tipo 2
- Il controllo della pressione arteriosa e del profilo lipidico sono comunque sempre importanti, sebbene l'obiettivo lipidico sia più ambizioso



Il Teatro anatomico dello Scarpa dopo i restauri

# La stretta di mano tra Medicina e Chirurgia

Aula Scarpa  
Affresco del soffitto



Università degli Studi  
di Pavia