



# IL CORRETTO APPROCCIO AL CONTROLLO GLICIDICO NELLA SCA

**HOT TOPICS  
IN CARDIOLOGIA  
2023**

**13 e 14 Novembre 2023**

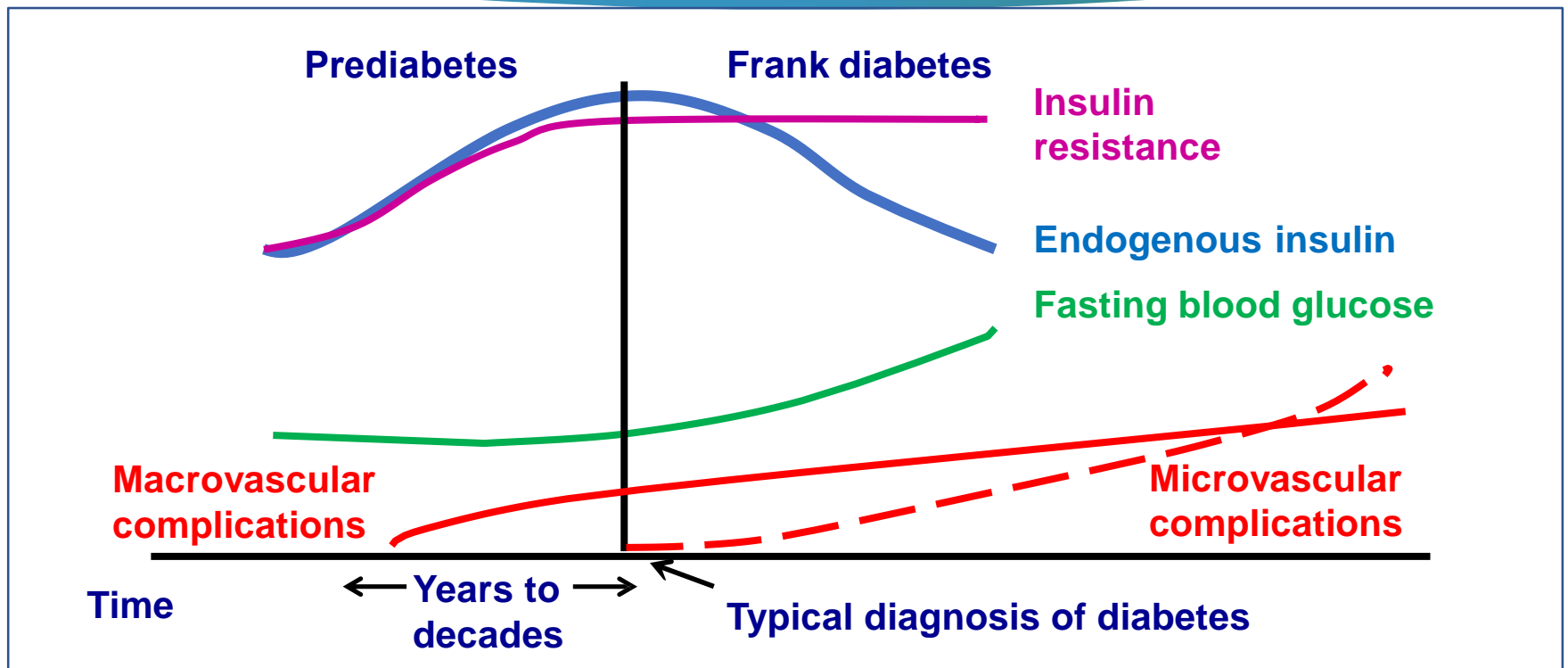
Villa Doria D'Angri - Via F. Petrarca 80,  
Napoli

**DOTT MASSIMO LIGUORI**

*UOSD DIABETOLOGIA*

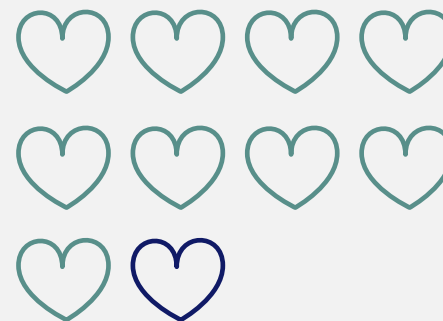
AORN A. CARDARELLI - NAPOLI

# Il Diabete mellito è una malattia cardiovascolare



# CAPTURE study shows the high incidence of CVD in people with T2D

The study found that **1/3 of people** with T2D have established cardiovascular disease<sup>1</sup>

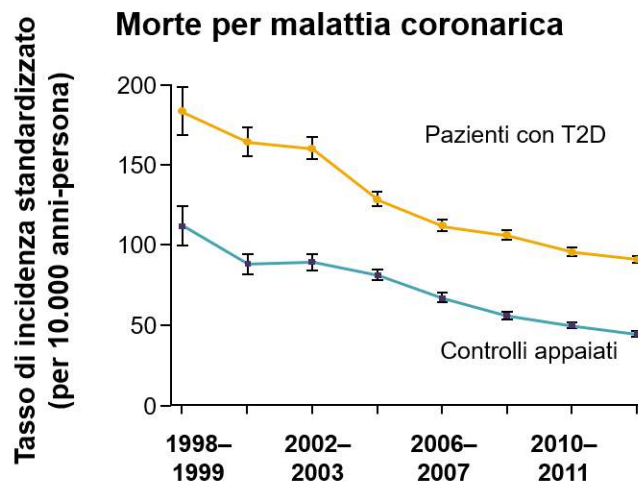
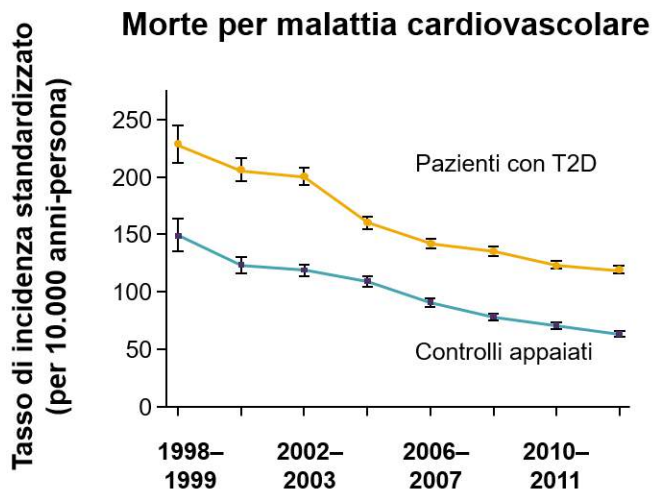


**9/10 people** with T2D and established CVD have ASCVD<sup>1</sup>.

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CVD, cardiovascular disease; T2D, type 2 diabetes.  
1. Mosenzon O, et al. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:154.

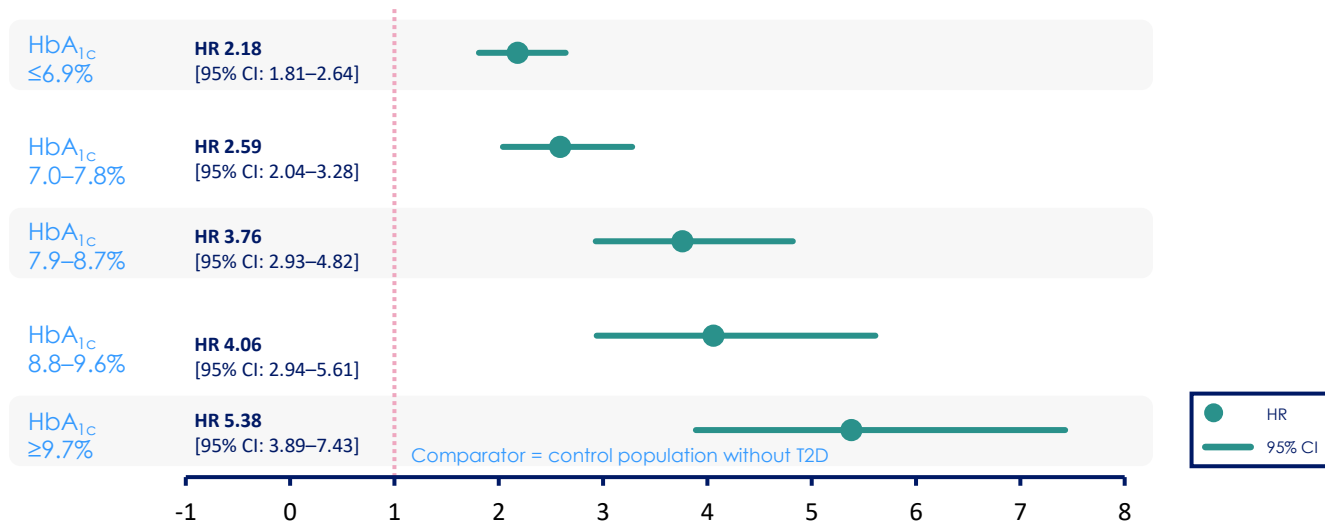
# Le morti dovute a malattia CV sono elevate nei pazienti con DM2

Utilizzando lo *Swedish National Diabetes Register*, lo studio ha esaminato i dati di 457.473 pazienti con DM2 e dei controlli appaiati (*follow-up* medio: 6,5 anni)



# CV mortality risk increases with increasing HbA<sub>1c</sub>

Association between T2D and CV mortality  
(<55 years), n = 78,086<sup>1</sup>

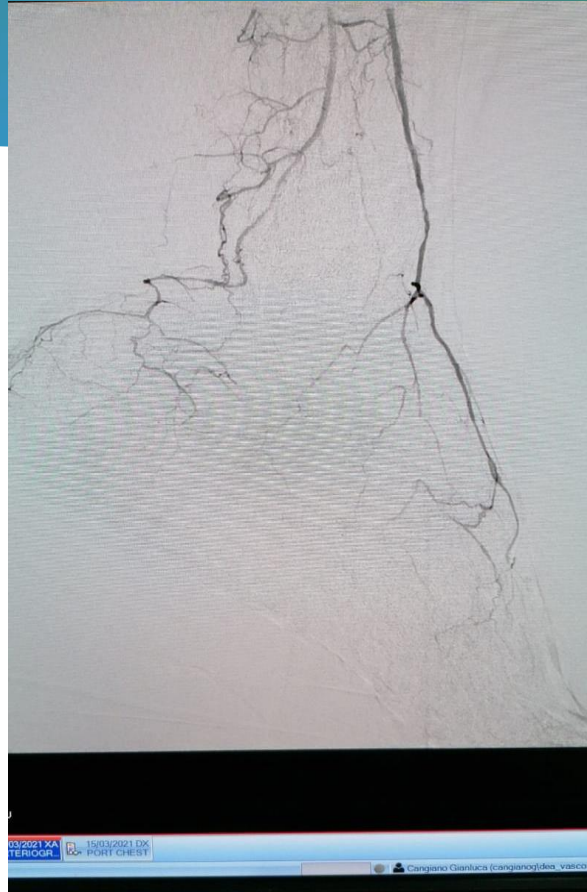


Data for people with T2D from the Swedish National Diabetes Register and controls without T2D matched for age, sex and county with 4.6 years mean follow-up.

Multivariate analysis, adjusting for various CVD risk factors.

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CI, confidence interval; CVD, cardiovascular disease; HbA<sub>1c</sub>, glycated haemoglobin; HR, hazard ratio; T2D, type 2 diabetes.

1. Tancredi M et al. *N Engl J Med* 2015;373:1720–1732.



Il paziente con piede diabetico, presenta spesso diverse comorbidità, soprattutto a livello cardiovascolare

I soggetti diabetici con **vasculopatia periferica** presentano una coronaropatia associata nel 50% dei casi

una patologia **carotidea** nel 30% dei casi

**Presenza contemporanea delle due localizzazioni nel 15-20% dei casi**



# Registro Grace

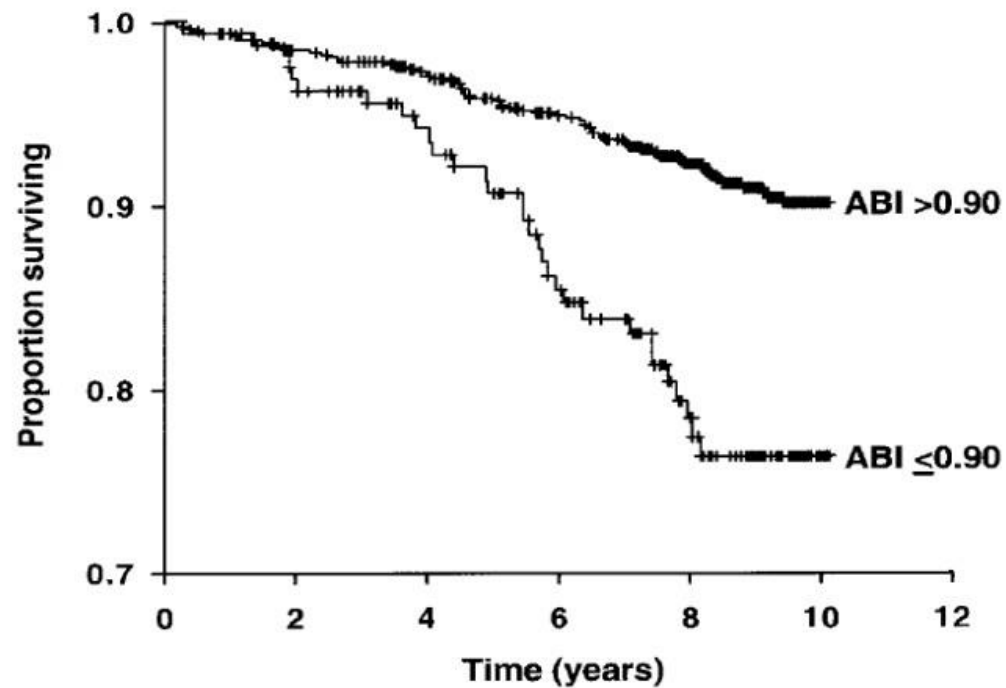
- La mortalità e la morbidità a sei mesi dei pazienti con SCA è maggiore nei soggetti con altre arteriopatie associate.
- 5000 pazienti eventi complessivi:

SCA	7.2%
SCA + PAD	14.6%
SCA + PAD + Ictus	21%

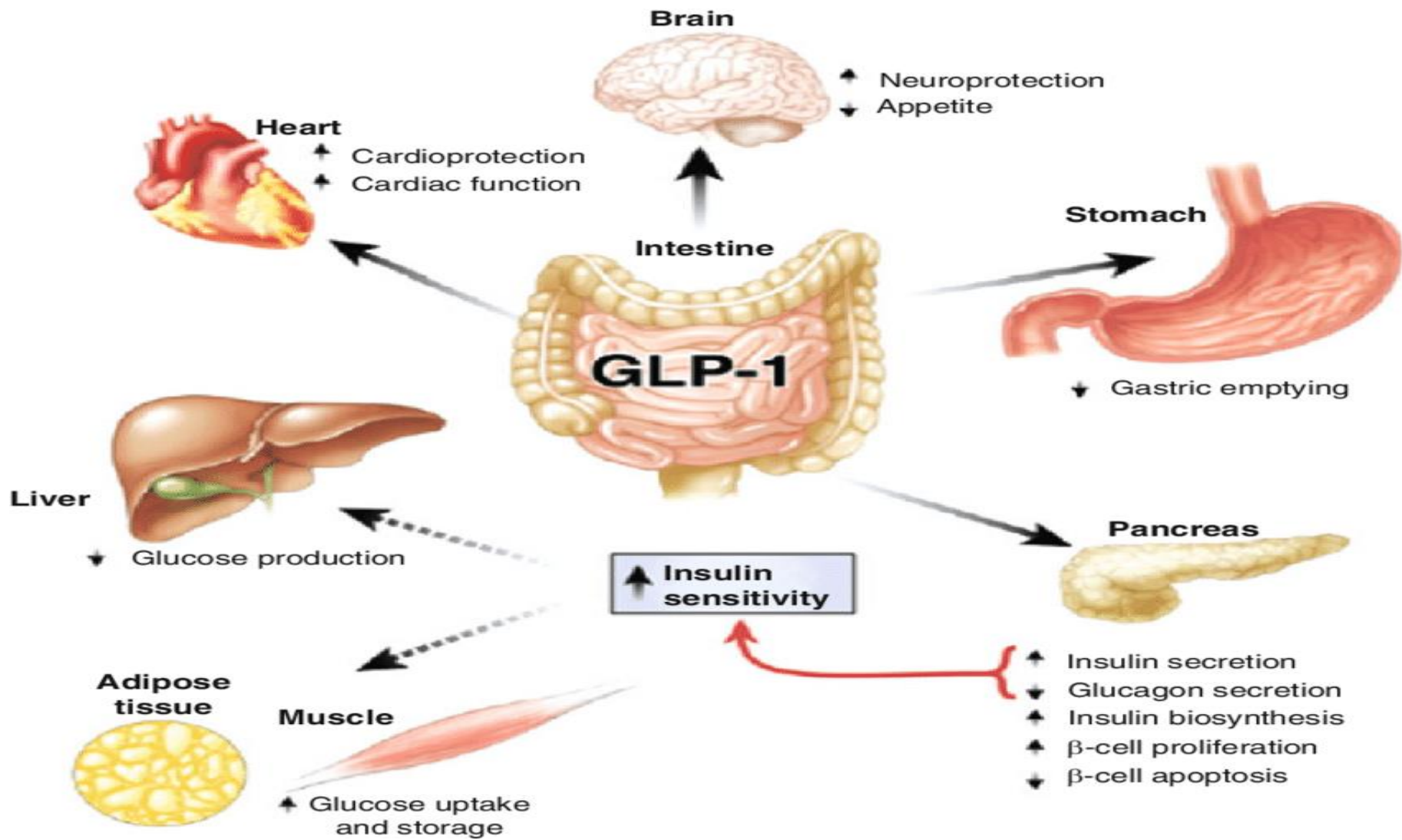


## Peripheral Arterial Disease and Risk of Cardiac Death in Type 2 Diabetes

The Fremantle Diabetes Study



[Norman PE et al. Diabetes Care 2006]



# Multifactorial effects of GLP-1RAs

Potential mechanisms underlying the cardiovascular benefits of GLP-1RAs include:

**Reduction in HbA<sub>1c</sub>**  
Up to 1.8% reduction in HbA<sub>1c</sub><sup>1</sup>



Reduction in the risk of  
CV events like non-fatal MI  
and non-fatal stroke<sup>2</sup>



**Reduction in body weight**  
Up to 6.5 kg of weight loss<sup>1</sup>



Promote diuresis/natriuresis to  
improve cardiac load and lipid levels<sup>1</sup>

Decreases angiotensin II levels to  
reduce blood pressure



Enhance endothelial relaxation through:

↑ NO production and ↓ VCAM-I/ICAM-I

↑ Vasodilation and coronary flow

↑ Proliferation of coronary artery endothelial cells



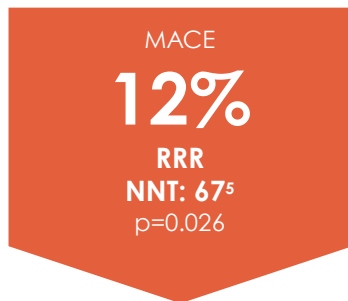
\*Significantly greater reductions in HbA<sub>1c</sub> were achieved in patients with higher starting HbA<sub>1c</sub> level.

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CV, cardiovascular; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA<sub>1c</sub>, glycated haemoglobin; MI, myocardial infarction; NO, nitric oxide; T2D, type 2 diabetes; VCAM-I/ICAM-I, vascular cell adhesion molecule 1/intracellular adhesion molecule 1.

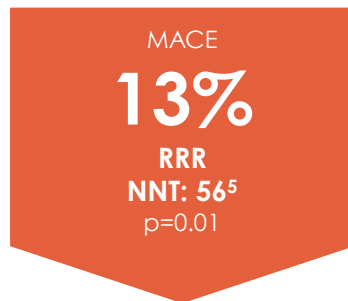
1. Guja C and Dănciulescu Miulescu R. *Ann Transl Med* 2017;5:475; 2. Kristensen SL et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:776–785.

# The risk of ASCVD events like non-fatal stroke and non-fatal MI was significantly reduced across GLP-1RA CVOTs

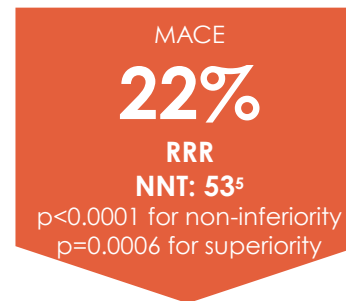
**REWIND<sup>1</sup>**  
(dulaglutide vs placebo)



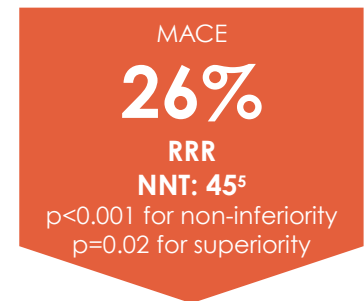
**LEADER<sup>2</sup>**  
(liraglutide vs placebo)





**HARMONY<sup>3</sup>**  
(albiglutide vs placebo)





**SUSTAIN 6<sup>4</sup>**  
(semaglutide vs placebo)




 CV death = -9%  
[HR 0.91 (95% CI: 0.78-1.06; p=0.21)]


 **CV death = -22%**  
[HR 0.78 (95% CI: 0.66-0.93; p=0.007)]

 CV death = -7%  
[HR 0.93 (95% CI: 0.73-1.19; p=0.578)]

 CV death = -2%  
[HR 0.98 (95% CI: 0.65-1.48; p=0.92)]

 **Non-fatal stroke = -24%**  
[HR 0.76 (95% CI: 0.61-0.95; p=0.017)]


 Non-fatal stroke = -11%  
[HR 0.89 (95% CI: 0.72-1.11; p=0.30)]

 **Fatal or non-fatal stroke = -14%**  
[HR 0.86 (95% CI: 0.66-1.14; p=0.300)]

 **Non-fatal stroke = -39%**  
[HR 0.61 (95% CI: 0.38-0.99; p=0.04)]

 Non-fatal MI = -4%  
[HR 0.96 (95% CI: 0.79-1.16; p=0.65)]

 Non-fatal MI = -12%  
[HR 0.88 (95% CI: 0.75-1.03; p=0.11)]

 **Fatal or non-fatal MI = -25%**  
[HR 0.75 (95% CI: 0.61-0.90; p=0.003)]

 Non-fatal MI = -26%  
[HR 0.74 (95% CI: 0.51-1.08; p=0.12)]

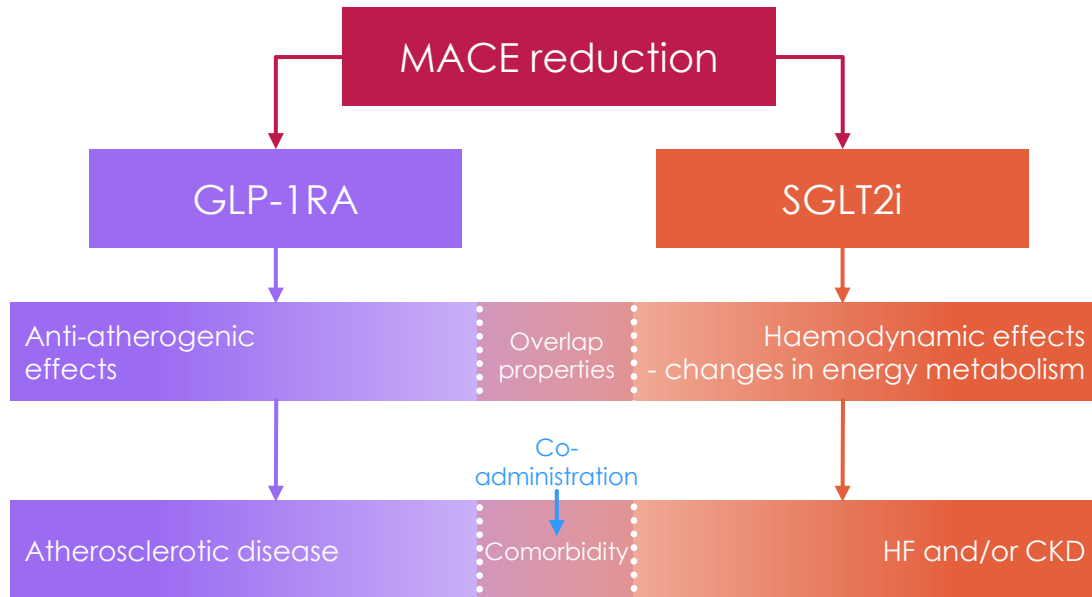
MACE was the primary composite outcome in the time-to-event analysis and was defined as the first occurrence of death from CV causes, non-fatal (including silent) MI or non-fatal stroke.

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; CVOT, cardiovascular outcomes trial; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HR, hazard ratio; MACE, major adverse cardiovascular events; MI, myocardial infarction; NNT, number needed to treat; RRR, relative risk reduction.

1. Gerstein HC et al. Lancet 2019;394:121-130; 2. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:311-322; 3. Hernandez AF et al. Lancet 2018;392:1519-1529; 4. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:1834-1844; 5. Ludwig L et al. Cardiovasc Diabetol 2020;19:65.

# Use of GLP-1RAs and SGLT2is in CVD

A Horse, a Jockey, and a Therapeutic Dilemma: Choosing the Best Option for a Patient with Diabetes and Coronary Artery Disease



- **SGLT2is reduce CV risk primarily through haemodynamic effects** and changes in energy metabolism, making them the first choice in cases where HF or CKD predominates
- **GLP-1RAs exert powerful anti-atherogenic properties** that are the main drivers of their cardioprotection, and seem to have a **consistent benefit in the atherosclerotic components of MACE**
- Most people with diabetes and CV disease could take **advantage of the complementary effects of the two drug categories on glycaemic control, body weight, and diabetic complications**

CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HF, heart failure; MACE, major adverse cardiovascular event; SGLT2i, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor.  
Koufakis T, Liberopoulos EN and Kalliopi K. Am J Cardiovasc Drugs 2022 Jul;22(4):357-361.

## Terapia farmacologica

### per pazienti con pregressi eventi CV senza scompenso cardiaco

**5.2.1. Si raccomanda l'uso di metformina, SGLT-2i e GLP-1 RA come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 con pregressi eventi cardiovascolari e senza scompenso cardiaco. Pioglitazone, DPP-4i, acarbose ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di seconda scelta.**

*Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: moderata.*



**Raccomandazione forte a favore dell'intervento, con qualità delle prove moderata.**

**5.2.2. Si raccomanda l'uso di SGLT-2i come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine di pazienti con diabete di tipo 2 con scompenso cardiaco. I GLP-1 RA e metformina dovrebbero essere considerati come farmaci di seconda scelta, mentre DPP-4i, acarbose ed insulina come farmaci di terza scelta.**

*Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: moderata.*

## **Inibitori SGLT2**

**Agonisti recettore GLP1**

**Metformina\***

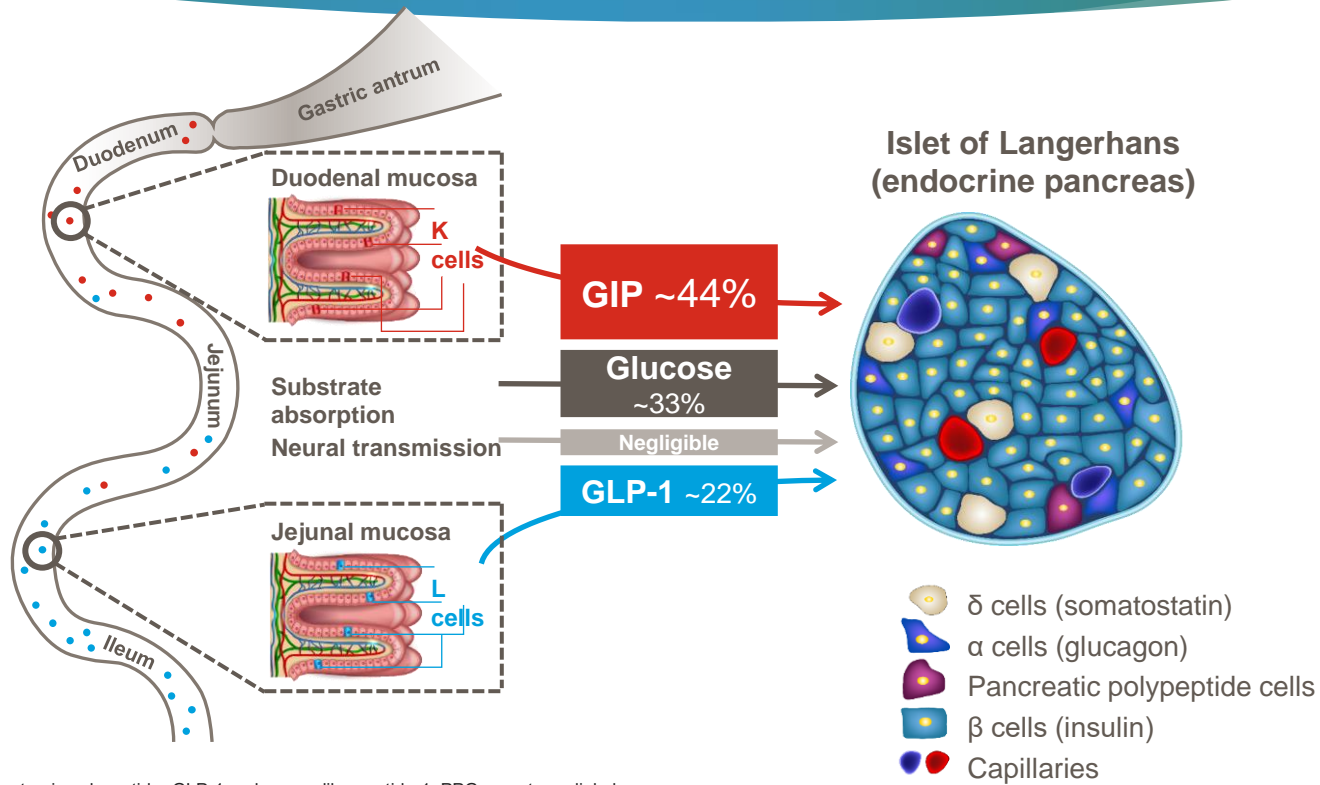
**Inibitori DPP4\*\***

**Acarbose**

**Insulina**

*Le associazioni tra più farmaci devono essere prescritte secondo le indicazioni delle rispettive schede tecniche.  
\* La metformina è controindicata in classe III e IV NYHA; \*\* Saxagliptin è associato ad un aumento di ricoveri per scompenso cardiaco*

**Raccomandazione forte a favore dell'intervento, con qualità delle prove moderata.**



GIP = glucose-dependent insulintropic polypeptide; GLP-1 = glucagon-like peptide-1; PPG = postprandial glucose.  
 Nauck MA, Meier JJ. *Diabetes*. 2019;68(5):897-900.



# Tirzepatide Background

- Tirzepatide is a novel, once-weekly dual GIP/GLP-1 receptor agonist<sup>1</sup>
- Tirzepatide has demonstrated antihyperglycemic and weight-loss benefits in several trials, and is under development for the treatment of T2D and obesity<sup>1</sup>
- Although tirzepatide has demonstrated glycemic and weight-loss benefits, to date, its cardiovascular safety has only been reported from the results of a single trial, SURPASS-4<sup>2</sup>
- The FDA and the EMA are required to evaluate the CV safety of an investigational antihyperglycemic medication in a broader T2D population with low, medium, and high CV risks<sup>3-5</sup>
- This study reported the results of pre-specified CV safety meta-analyses and selected post-hoc exploratory analyses of interest based on prospectively collected and centrally adjudicated MACEs<sup>1</sup>

CV=Cardiovascular; EMA=European Medicines Agency; FDA=Food and Drug Administration; GIP=Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide; GLP=Glucagon-Like Peptide; MACE=Major Adverse Cardiovascular Event; T2D=Type 2 Diabetes.

1. Sattar N, et al. *Nat Med*. 2022; (Ahead of Print). 2. Del Prato S, et al. *Lancet*. 2021;398:1811-1824. 3. <https://www.fda.gov/media/71297/download>. (Accessed January 28, 2022). 4. <https://www.fda.gov/media/135936/download> (Accessed January 28, 2022). 5. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus-revision\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus-revision_en.pdf) (Accessed January 28, 2022).

# Progetto DAY DIABETES JOURNEY 2022

**Antonio Cardarelli**

## GESTIONE TERAPIA INSULINICA IN OSPEDALE

Elaborato del dr. Massimo Liguori, rivisto dal dr. Arcangelo Iannuzzi

### SCHEMA INSULINICO BASAL BOLUS

La quota complessiva giornaliera di insulina necessaria corrisponde di solito al 20-50% del kg del peso corporeo (0,2-0,5 UI/kg)

50% ANALOGO BASE

50% ANALOGO RAPIDO AI TRE PASTI  
(10% Colazione; 20% Pranzo; 20% cena)

DOSE INIZIALE (UI/KG/DIE)	
0,3-0,5 UI/KG/DIE	USUAL CARE
0,2-0,3 UI/KG/DIE	ANZIANI - I.R.C.
0,4 UI/KG/DIE	Glu=140-200 mg/dl
0,5 UI/KG/DIE	Glu=201-400 mg/dl
-30% dose	Pz Naive

### MODIFICA POSOLOGIA INSULINICA ANALOGO RAPIDO

Glicemia prima del pasto	Insulina
<150 mg/dl	0
150-200 mg/dl	+2 UI
200-250 mg/dl	+4 UI
250-300 mg/dl	+6 UI
300-350 mg/dl	+8 UI
350-400 mg/dl	+10 UI
>400 mg/dl	vedi paziente critico

### MODIFICA POSOLOGIA INSULINICA ANALOGO LENTO

Glicemia a digiuno	Insulina
<70 mg/dl	Ridurre del 20%
>150 mg/dl	Aumentare del 20%

### GESTIONE DELL'IPERGLICEMIA NEL PAZIENTE CRITICO

Si definisce «critico» un paziente che necessita di alta intensità di cure (per patologie acute quali ictus, ischemia coronarica acuta, shock settico, embolia polmonare o insufficienza respiratoria grave), che richiede spesso terapia intensiva o sub-intensiva e che di norma non si alimenta per os nelle prime 24-72 ore. Pazienti in condizioni critiche con glicemia persistentemente > 200-250 mg/dl (scontata in almeno due occasioni) necessitano di TERAPIA INSULINICA INFUSIONALE VENOSA.

#### INFUSIONE IN FLEBO

Togliere 0.5 ml da Soluzione Fisiologica 0.9% NaCl 500 ml ed aggiungere insulina Rapida o Analogo Rapido 50 U (0.5 ml) in modo da miscelare 1 UI di insulina per 10 ml.

Glicemia mg /dl	Bolo iniziale e.v.	Velocità di infusione
> 500	10 UI	50 ml /h (5 UI/h)
400-500	8 UI	40ml/h (4UI/h)
300-400	4 UI	30 ml/h (3 UI/h)
250-300	/	25 ml/h (2,5 UI/h)
200-250	/	20 ml/h (2 UI/h)
150-200	/	15 ml/h (1,5 UI/h) 10 ml/h la notte
120-150	/	10 ml/h (1 UI/h) 5 ml/h la notte

< 110 STOP all'INFUSIONE  
< 70 INFONDERE GLUCOSATA al 10% con CONTROLLO della GLICEMIA DOPO 1 h : Riprendere infusione per Glicemie > a 150

#### MONITORAGGIO DELLA GLICEMIA

Controllare la glicemia ogni ora fino a stabilizzazione (3 rilevazioni consecutive entro il target); successivamente controllare la glicemia ogni 2 ore; una volta stabilizzati i valori per 12-24 ore, i controlli possono essere effettuati ogni 4 ore.  
N.B. TRANSIZIONE DALLA TERAPIA INSULINICA ENDOVENOSA A SOTTOCUTE DOPO AVERE OTTENUTO UNA STABILITÀ DEI VALORI GLICEMICI ADEGUATA : Almeno 6 ore di valori < 180 mg/dl, o almeno 3 valori successivi di glicemia < 180 mg/dl. (Nella chetoacidosi diabetica e nella sindrome iperglicemica iperosmolare si utilizzano differenti protocolli terapeutici.)

ANALOGO	Utilizzabile in infusione ev	Utilizzabile con sol. fisiologica	Utilizzabile con glucosata
LISPRO	SI	SI	SI
ASPART	SI	SI	SI
GLULISINA	SI	Non ci sono studi	NO

#### TERAPIA INSULINICA NEI PAZIENTI DIABETICI IN NUTRIZIONE PARENTERALE

- L'induzione della nutrizione parenterale deve essere lenta e graduale. Il primo giorno si inizia con metà della dose prevista di glucosio e poi la si aumenta gradualmente in 3-7 giorni.
- Nel diabete l'apporto glucidico non deve essere superiore a 4-5 g/kg/die; l'apporto lipidico deve essere pari a 1-1,5 g/kg/die; l'apporto proteico è pari a 0,8-1,2 g/kg/die di peso ideale.

Pazienti con diabete di tipo 2, con iperglicemia marcata o insulino-trattati

SOMMINISTRAZIONE DI INSULINA IN POMPA-SIRINGA

È consigliabile iniziare infusione in pompa-siringa di 49,5 ml di sol. fisiologica con 50 UI di insulina Rapida o Analogo Rapido o con un regolatore di flusso per infusione IV 50 UI di insulina R in 500 ml di Fisiologica = 2 cc. Emagel (vedi schema pz critico); il fabbisogno insulinico è di circa 0,100 U/g di glucosio; 0,20 U/g di glucosio negli obese; 0,05 nei magri e tipo 1). Se glicemie nelle 24h > 144 mg/dl aumentare infusione di insulina di 0,05 UI/g glucosio. Nel soggetto stabilizzato in NP in pompa peristaltica per 24 h, si può utilizzare analogo insulinico a lunga durata d'azione sottocute in singola somministrazione.

Pazienti con diabete di tipo 2, trattati con ipoglicemizzanti orali o ben compensati

SOMMINISTRAZIONE DI INSULINA NELLA POMPA-SIRINGA

1 UI di insulina Rapida o Analogo Rapido ogni 10 gr di glucosio  
2 UI di insulina ogni 10 g. glucosio nei pazienti obese o in trattamento corticosteroidico.

### TRATTAMENTO INSULINICO INIZIALE

Glicemia (mg/dl)	111/144	145/200	201/250	251/300	301/350	351/400	>400
Bolo insulina rapida o analogo rapido	NO	2UI	4UI	6UI	8UI	10UI	INTERVENTO SPECIFICO
Infusione insulina rapida o analogo rapido	2UI/h	2UI/h	2UI/h	4UI/h	4UI/h	4UI/h	INTERVENTO SPECIFICO

**N.B. CONTROLLARE LA GLICEMIA OGNI 2-3 ORE FINO A VALORI STABILI, POI 3-4 VOLTE AL DI.**

## I pazienti ricoverati spesso sono ...

- Anziani
- Con polipatologie croniche
- Con una patologia acuta in atto
- Con insufficienze d'organo ( ↓ eGFR)
- Non autosufficienti
- Malnutriti
- Con stato cognitivo alterato
- ▶ Infezione COVID?

## Durante il ricovero spesso ci sono ...

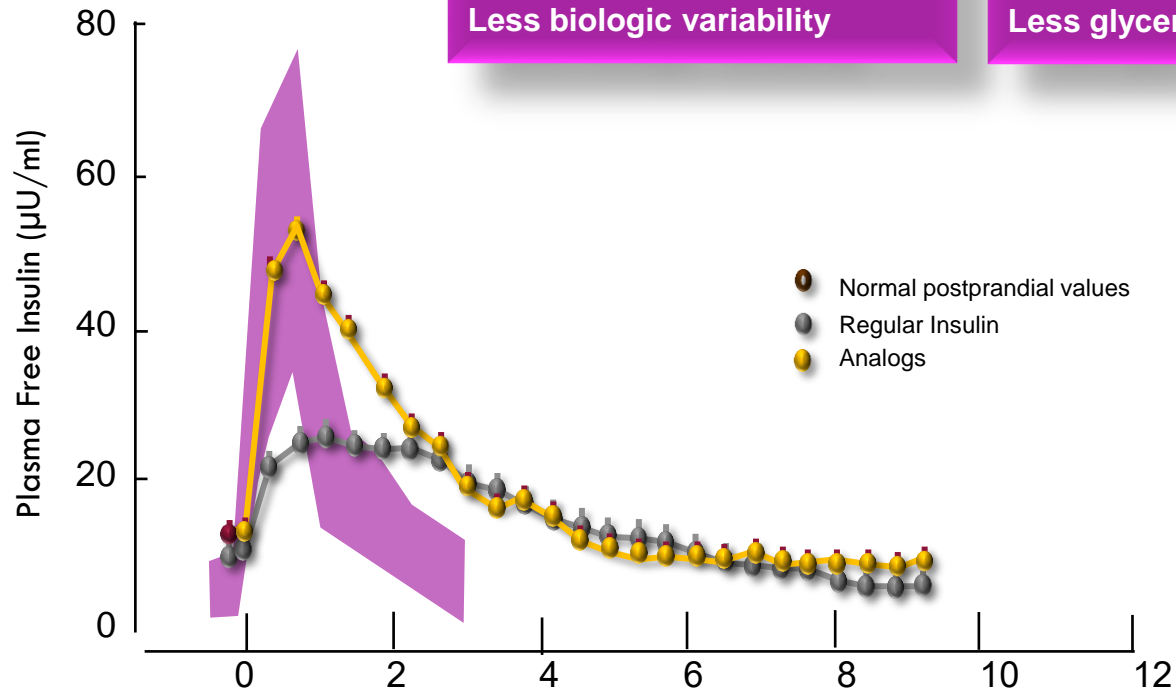
- *Instabilità clinica*
- *Variabilità dell'apporto nutrizionale*
- *Uso di farmaci che influiscono sul controllo glicemico*
- *Necessità di modifica rispetto ai regimi terapeutici domiciliari*
- *Difficoltà nel management della somministrazione dell'insulina*

Quindi...abbiamo bisogno di Insuline che siano **efficaci**, che **agiscano rapidamente**, che siano dotate di **buona flessibilità** e che **non inducano facilmente ipoglicemie** !!

# Short-Acting Analogs vs Regular Human Insulin

Earlier onset and peak of activity  
Shorter duration of action  
Less biologic variability

Lower post-prandial glucose  
Less late prandial hypoglycemia  
Less glycemic fluctuations



# INSULINE AD AZIONE RAPIDA

## Insulina Umana Regolare

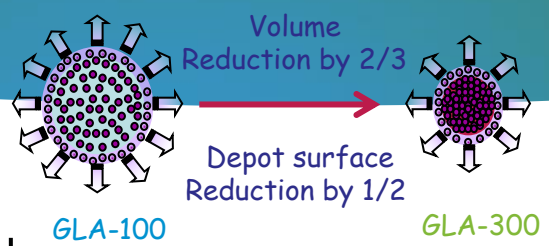
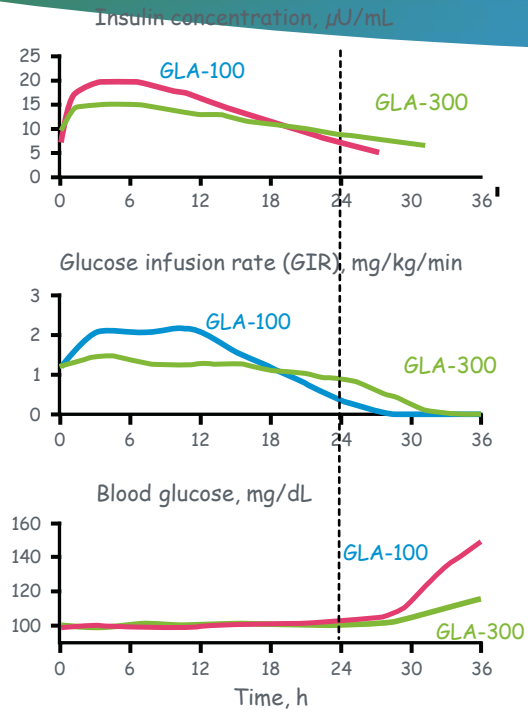
- ▶ Somministrazione 20-30 minuti prima
- ▶ dei pasti con scarsa flessibilità relativa
- ▶ all'assunzione dei pasti
  
- ▶ Maggior durata d'azione, e quindi
- ▶ maggiore probabilità di ipoglicemie nei periodi interprandiali

## Analoghi Glulisina - Lispro - Aspart

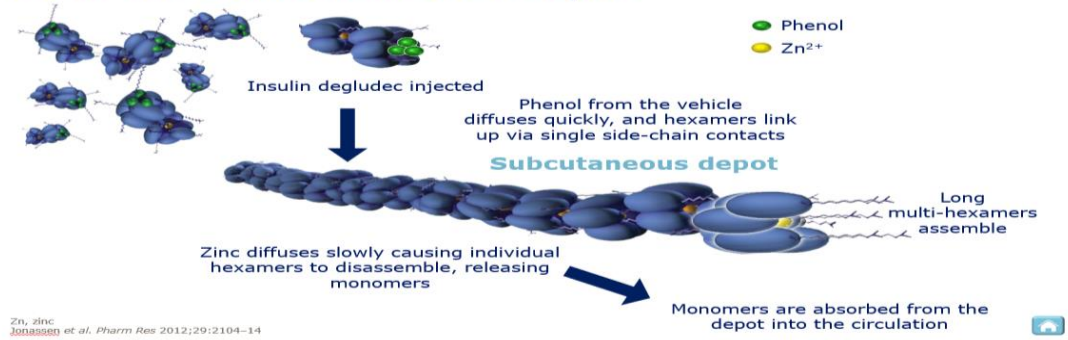
- ▶ Rapidità d'azione (picco massimo entro
- ▶ 1 ora)
- ▶
- ▶ Possibilità di somministrazione subito
- ▶ prima dei pasti e fino a 10' dopo i pasti ,
- ▶ in caso di dubbia assunzione del cibo da parte del paziente
  
- ▶ Miglior controllo dei picchi postprandiali
- ▶ con riduzione delle ipoglicemie tardive
- ▶ rispetto all'insulina umana regolare

# More Stable and Prolonged (>24 hours) action of GLA-300 vs GLA-100

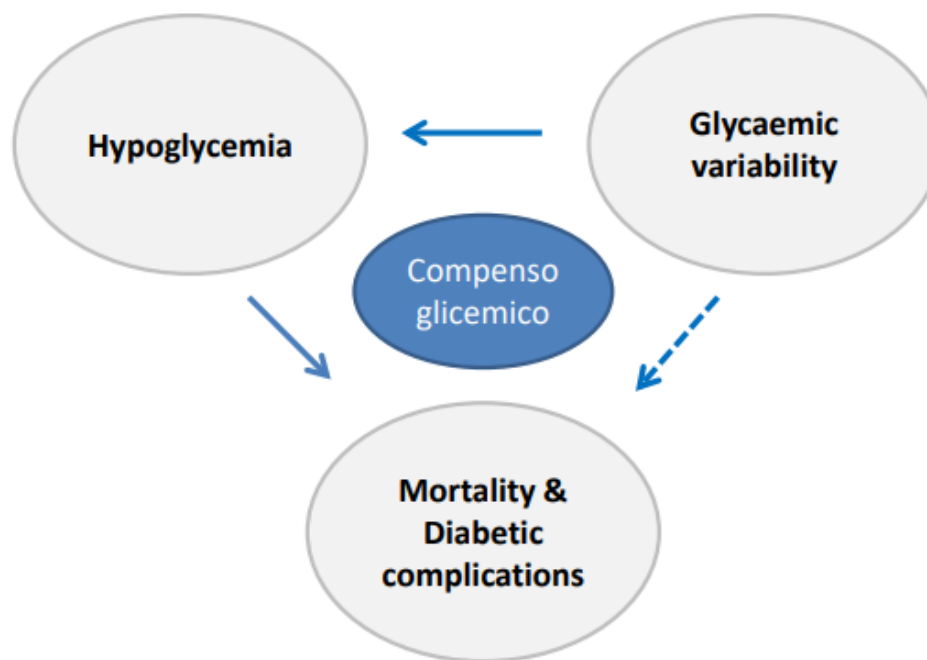
More even and prolonged PK/PD profile



## Insulin degludec: from injection to slow release from the subcutaneous depot

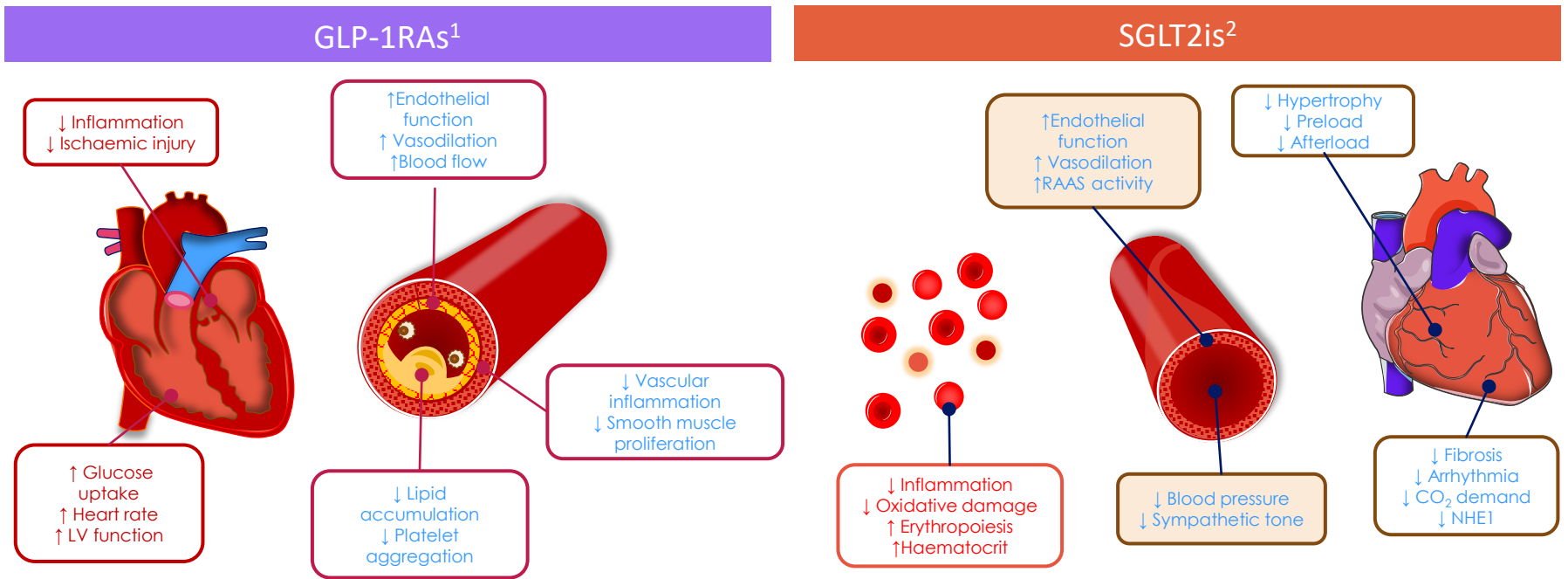


# The «Glycaemic Variability Hypothesis»



# GLP-1RAs and SGLT2is

## Comparison of MoAs on the cardiovascular system



CO<sub>2</sub>, carbon dioxide; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; LV, left ventricle; NHE1, sodium/proton exchanger 1; MoA, mechanism of action; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; SGLT2i, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor.

1. Drucker D. J. *Cell Metabolism* 2016;24(1):15–30; 2. Wojcik C and Warden BA. *Curr Cardiol Rep* 2019;21(10):130.