

I molti volti del rischio cardiovascolare

2° INCONTRO

18 settembre 2024

Cantieri Culturali della Zisa



OBESITÀ E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

- Ore 16.00 Registrazione partecipanti
- Ore 16.30 Opinione dell'esperto: **Diabete, cuore, obesità e...GLP-1 RA** | Tommaso Cipolla
- Ore 17.30 Focus: **Il diabete come malattia cardiovascolare** | Egle Corrado
- Ore 18.30 Appunti clinici (1): **Il paziente obeso ad alto rischio cardiovascolare** | Anna Lo Voi
- Ore 19.30 Appunti clinici (2): **Il paziente diabetico ad alto rischio cardiovascolare** | Giuliana Cimino
- Ore 20.30 Discussione e chiusura seconda giornata

Diabete, obesità e ... GLP-1 RA

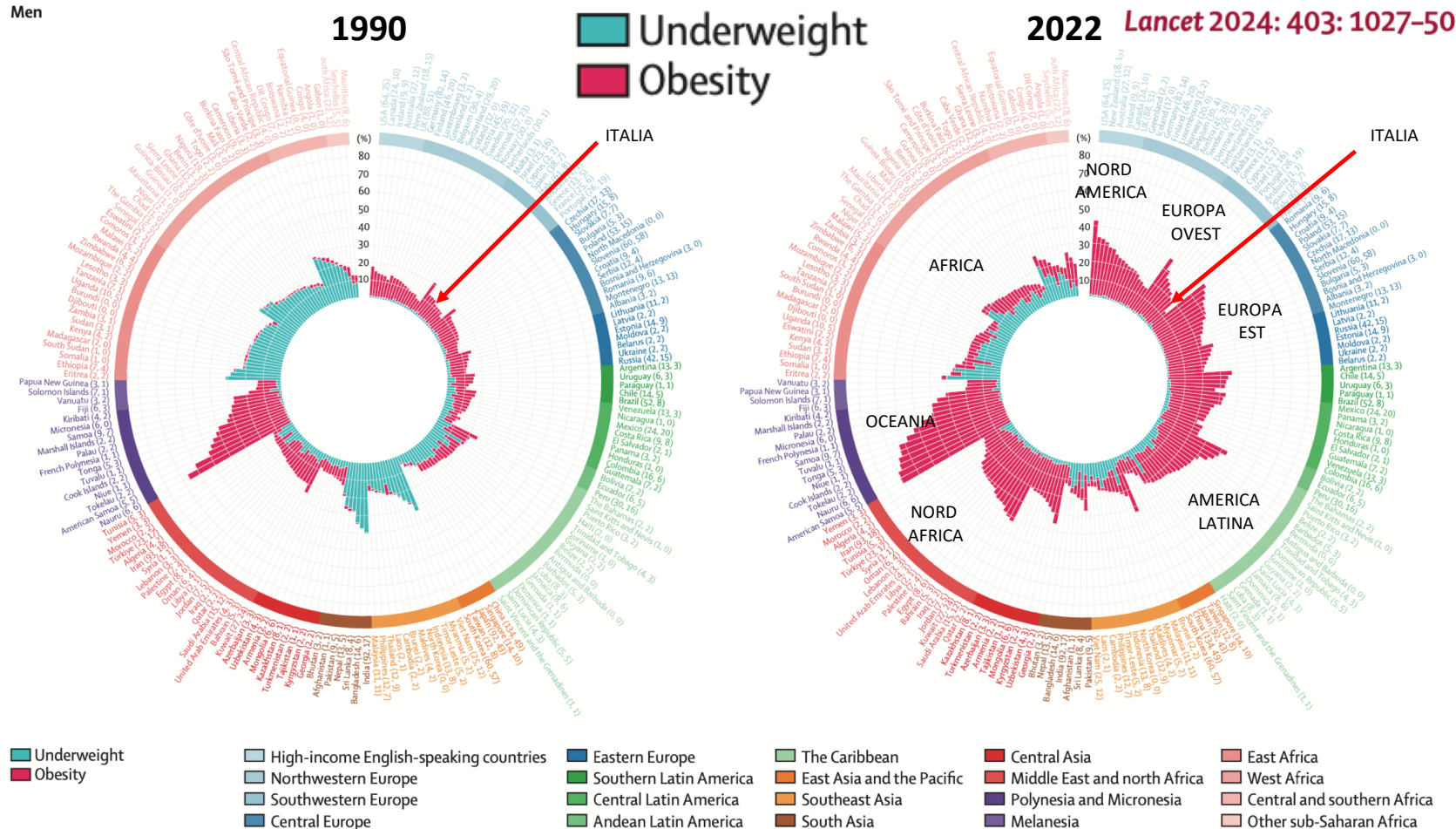
Tommaso Cipolla

Fondazione G. Giglio - Cefalù

1. QUELLA CHE SEGUE È LA SINTESI DELLA RELAZIONE SU «DIABETE, OBESITÀ E GLP1-RA» TENUTA IL 18 SETTEMBRE 2024 AI CANTIERI CULTURALI DI PALERMO NELL'AMBITO DEL CICLO DI INCONTRI DI AGGIORNAMENTO «I MOLTI VOLTI DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE».

RELATORE TOMMASO CIPOLLA, U.O.C. DI CARDIOLOGIA, FONDAZIONE G. GIGLIO DI CEFALÙ.

Men

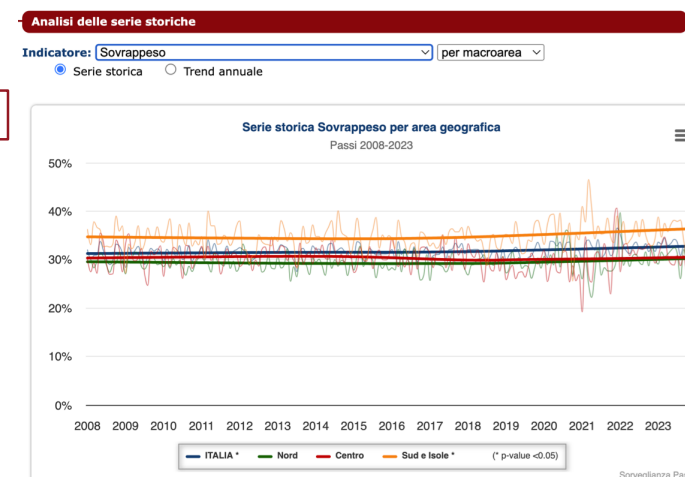


2. L'obesità è uno dei più rilevanti problemi sanitari a livello mondiale. Tra il 1990 e il 2022, la prevalenza dell'obesità (indicata dall'altezza delle colonne rosa) è aumentata in maniera molto rilevante in tutto il mondo. La buona notizia è che la denutrizione (colonne azzurre), pur rimanendo tragicamente molto presente in Africa e in Asia, è significativamente meno prevalente rispetto a trent'anni fa.

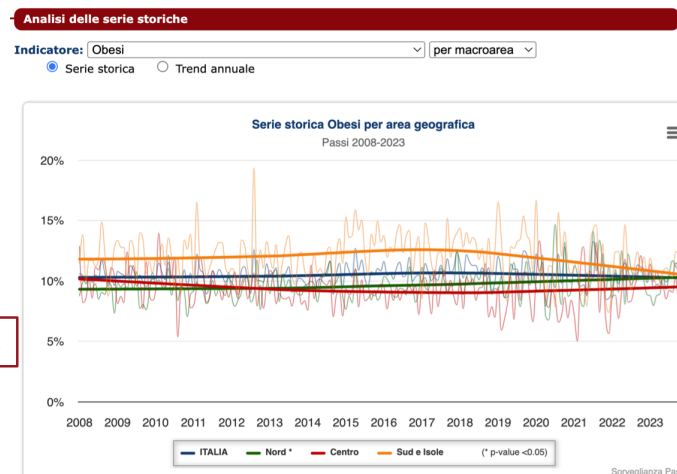
Da questo primo dato è facile trarre la prima conclusione: l'obesità è strettamente collegata ai cambiamenti della società e, in particolare, delle abitudini alimentari. L'influenza dei fattori genetici è di importanza secondaria.

Popolazione Istat 1° gennaio 2021*	39.619.078
<i>Prevalenza (%)**</i>	
Sovrappeso	(32,53)
Obesità	(10,37)
Totale eccesso ponderale	(42,90)

SOVRAPPESO



OBESITÀ



3. L'Italia non fa eccezione: il sovrappeso e l'obesità hanno una prevalenza complessiva del 43% (33% il sovrappeso, 10% l'obesità), rappresentando quindi uno dei più seri problemi sanitari. Fortunatamente, a differenza di quasi tutto il resto del mondo, la prevalenza in Italia, pur restando alta (ma molto meno che, ad esempio, negli USA), è stabile da 15 anni, pur con differenze regionali significative.

Lancet 2023; 402: 203–34

- La prevalenza di diabete è passata dal 3,2% nel 1990 al 6.1% nel 2021
- DM2 = 96% del totale dei casi di diabete
- L'obesità era di gran lunga la principale causa di morte o disabilità nel DM (52%)

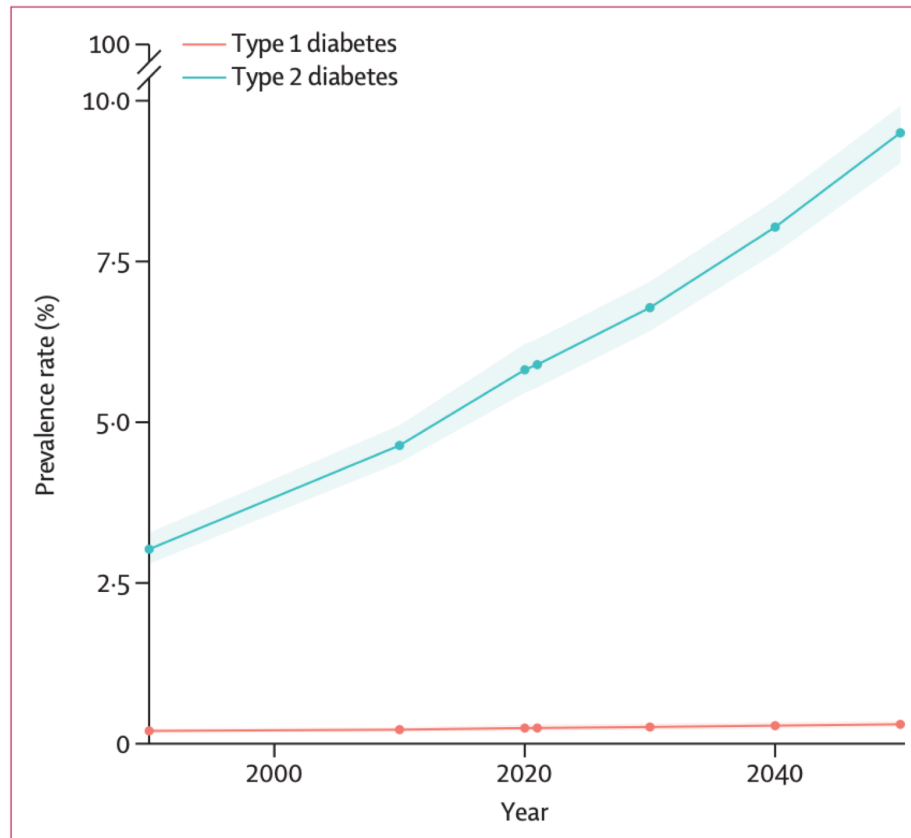


Figure 4: Global age-standardised prevalence of type 1 and type 2 diabetes from 1990 through 2050 forecasts

4. Anche il diabete mellito (DM) è cresciuto costantemente nel mondo, passando da una prevalenza del 3,2% nel 1990 al 6.1% nel 2021.

Il DM tipo-2 (DM2) rappresenta il 96% del totale dei casi di diabete.

Già da questi primi dati epidemiologici cominciamo a vedere la stressa connessione tra obesità e diabete. Ad esempio, in questo studio l'obesità fu di gran lunga la principale causa di DALYs (anni persi per morte o disabilità) nel DM (52% dei DALYs).



AHA STATISTICAL UPDATE

**Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A
Report From the American Heart Association**

Prevalenza di **diabete** negli USA nel 2016

- **9.8%** DM diagnosticato
- **3.7%** DM non diagnosticato
- **37.6%** prediabete

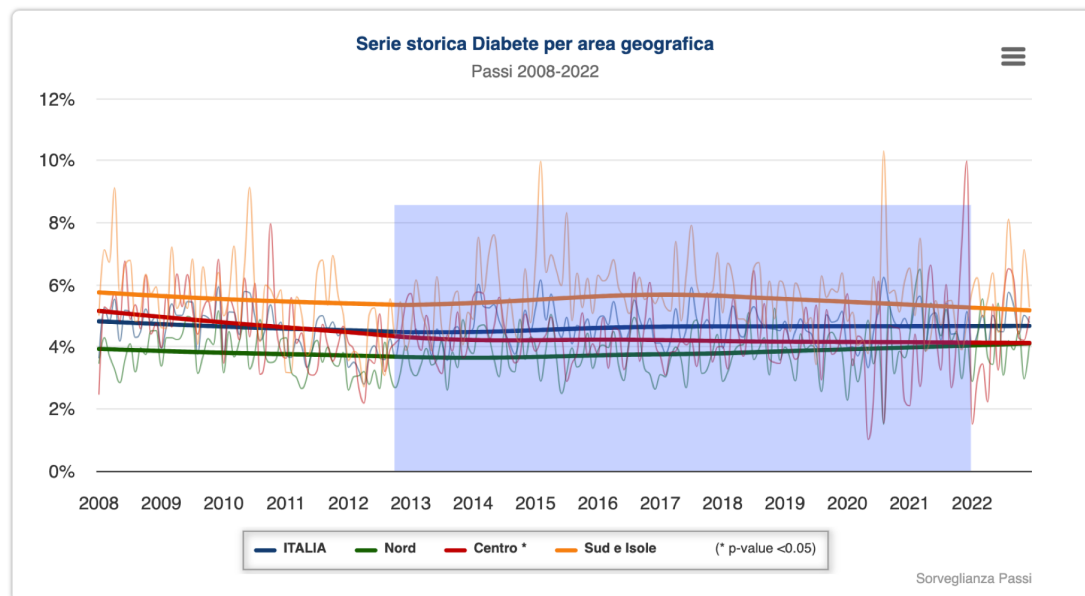
5. Ricordiamo che il diabete spesso è sottostimato: ad esempio negli USA per ogni 10 pazienti diabetici diagnosticati ce ne sono circa 4 con diabete non diagnosticato e quasi 40 con pre-diabete.

Analisi delle serie storiche

Indicatore: Diabete

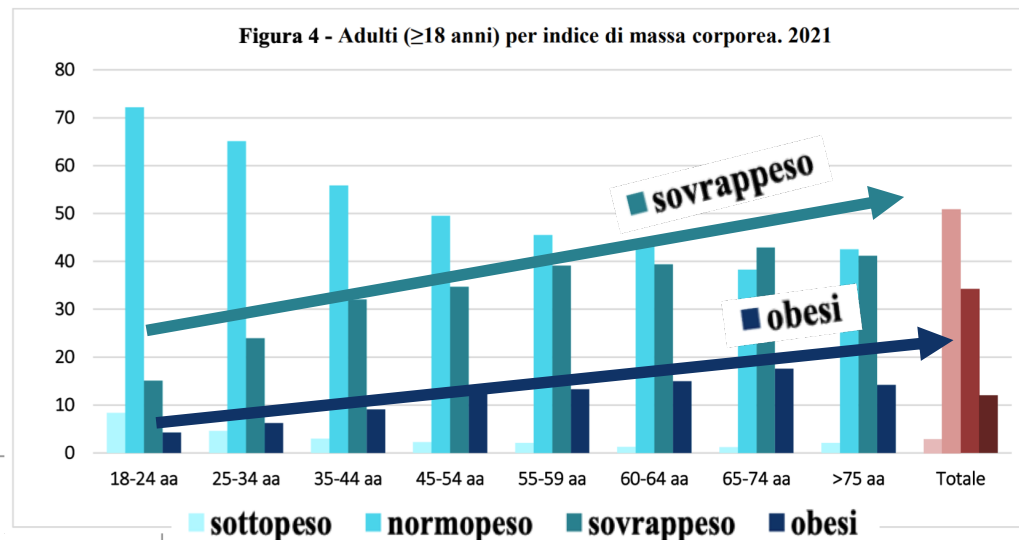
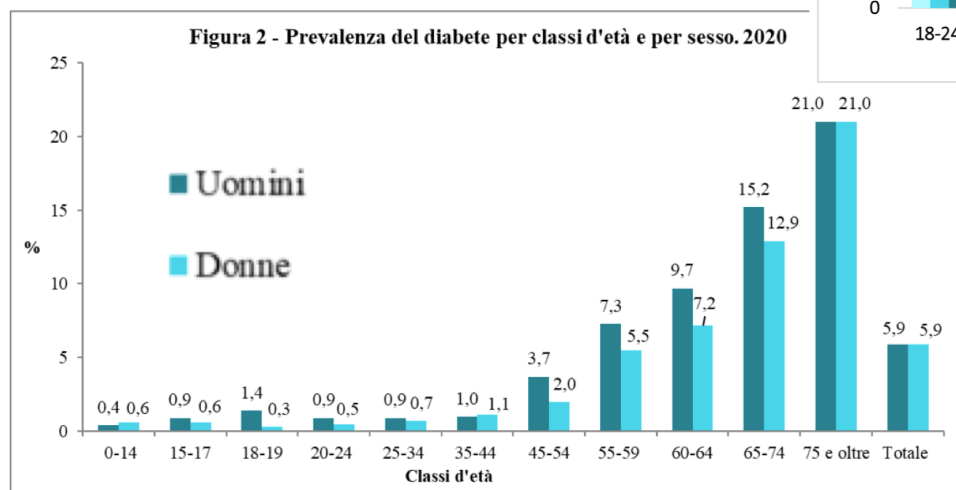
☒ Serie storica

☐ Trend annuale

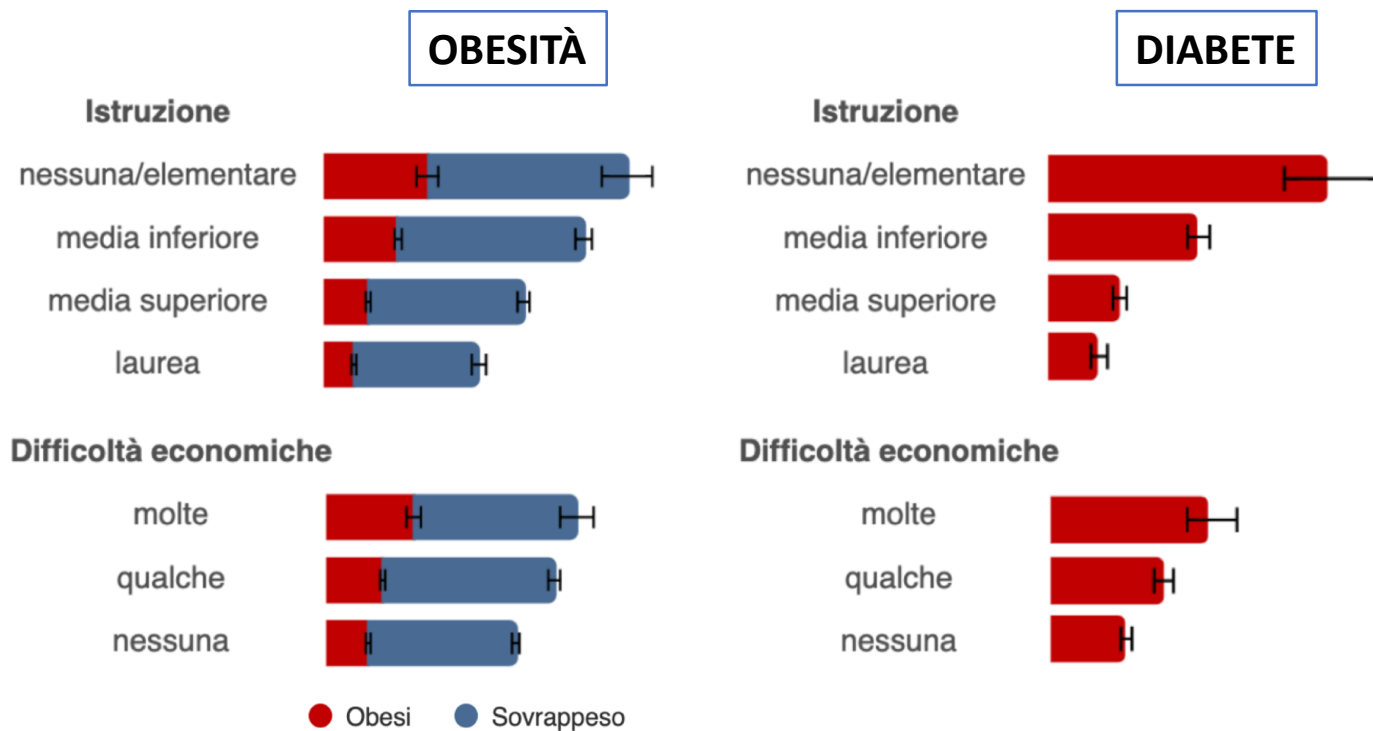


Le variazioni che risultano dalle analisi delle serie temporali sono verosimilmente da imputare a un cambiamento del questionario negli anni 2011-2012

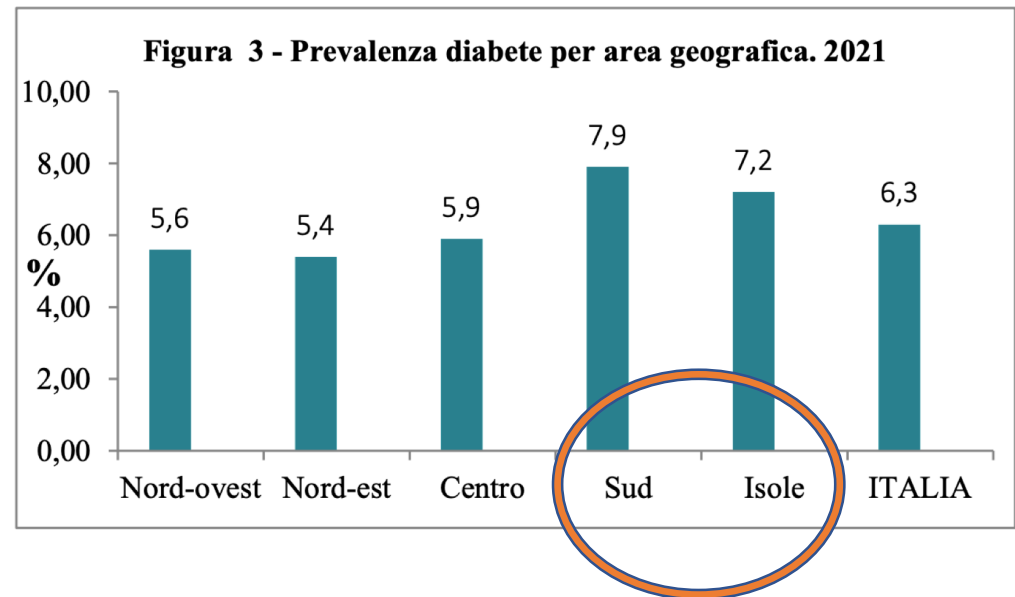
6. In Italia la prevalenza è minore rispetto agli USA, ed è abbastanza stabile da 15 anni, intorno al 5% ma con notevoli differenze regionali.



7. Le prevalenze di diabete e di obesità crescono costantemente con l'aumentare dell'età. Tenuto conto del progressivo invecchiamento della popolazione, è atteso un notevole incremento di entrambe le patologie nei prossimi decenni.

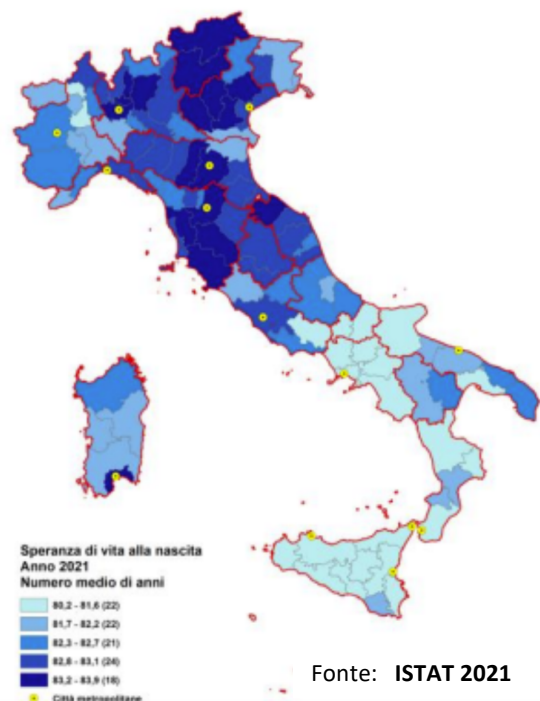


8. Un altro dato interessante è che l'obesità e il diabete sono entrambe condizioni fortemente favorite dal contesto sociale: avere un basso livello di istruzione o avere difficoltà economiche aumenta di 2-3 volte la probabilità di soffrire di obesità e di diabete.



9. Quindi, come è facile aspettarsi, la prevalenza di entrambe queste malattie è nettamente maggiore nel sud dell'Italia.

Figura 1 - Speranza di vita alla nascita.
2021 (numero medio di anni)



Fonte: ISTAT 2021

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Aspettativa di vita alla nascita in Europa	80,5	80,9	80,9	81,0	81,3	80,4	80,1
Aspettativa di vita alla nascita in Italia	82,7	83,4	83,1	83,4	83,6	82,3	82,7
Aspettativa di vita alla nascita in Lombardia	83,2	84,0	83,8	84,0	84,2	81,4	83,6
Aspettativa di vita alla nascita in Sicilia	81,7	82,4	81,8	82,3	82,3	81,9	81,3

Fonte: Eurostat 2023

10. Ovviamente non c'è da stupirsi se anche l'aspettativa di vita è sensibilmente inferiore nelle regioni meridionali rispetto alle più ricche regioni settentrionali (ad esempio di oltre 2 anni minore in Sicilia rispetto alla Lombardia). Incidentalmente, si noti come il brusco peggioramento dell'aspettativa di vita determinato sia in Italia che in Europa dalla pandemia nel 2020, sia stato recuperato nel 2021 quasi completamente nelle regioni a reddito più alto mentre, viceversa, è ulteriormente peggiorato in Sicilia. Inoltre dietro queste medie complessive si celano differenze ben più impressionanti tra l'aspettativa media nelle classi meno agiate del sud rispetto all'aspettativa di vita nelle classi agiate del nord di Italia.

Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents

The Global BMI Mortality Collaboration*

Lancet 2016; 388: 776-86

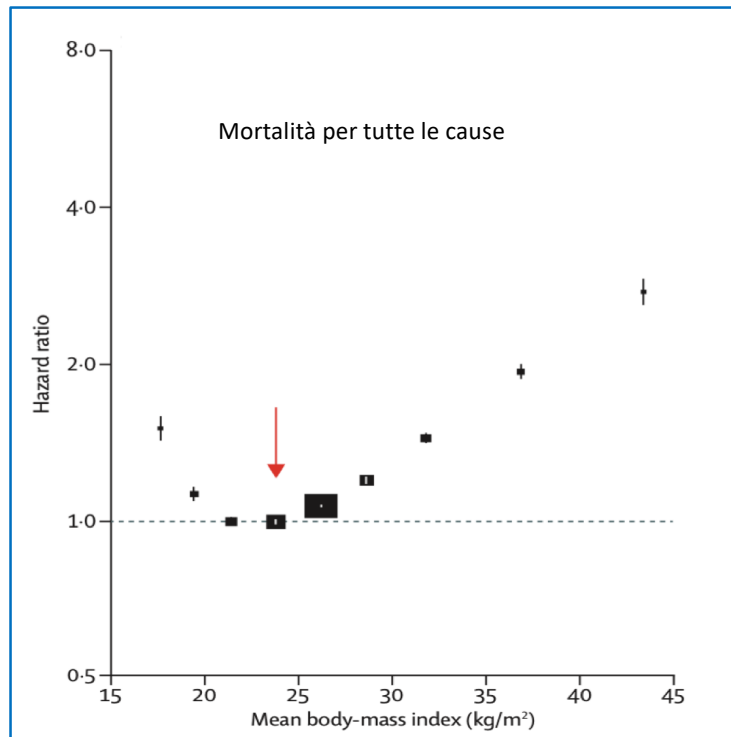
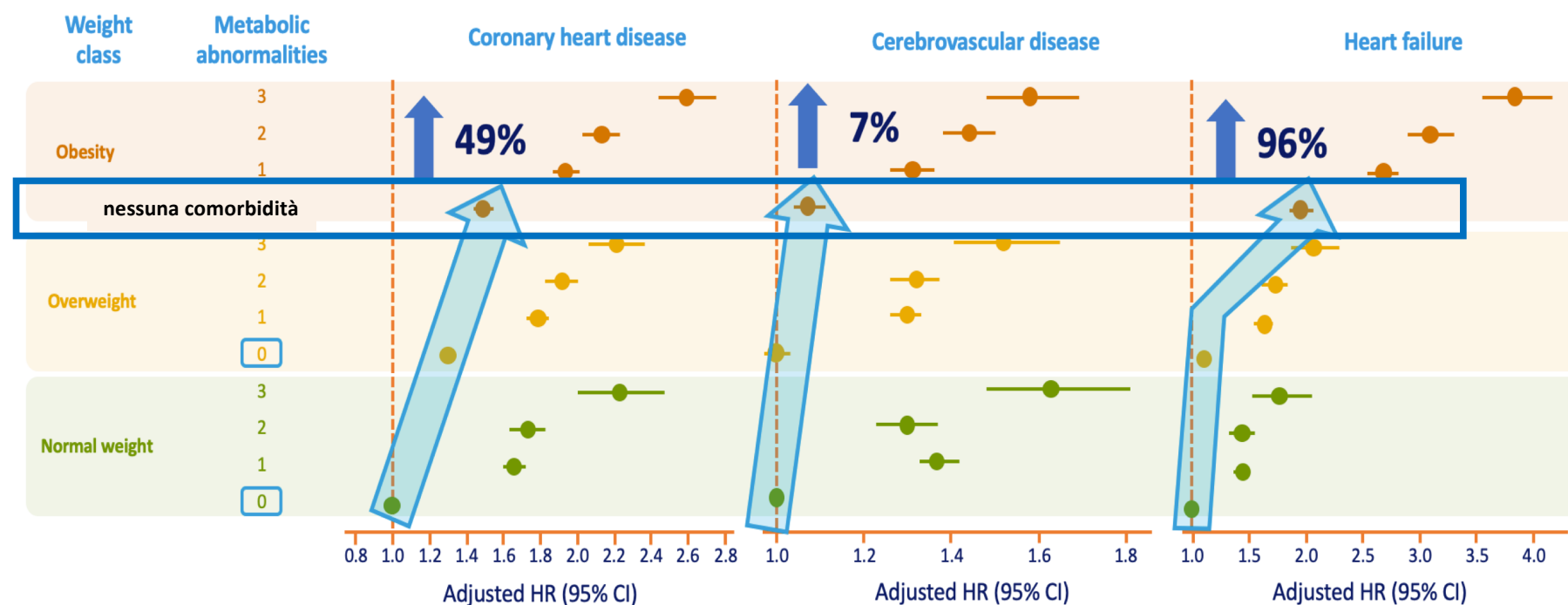


Tabella - Distribuzione delle cause iniziali di decesso nei soggetti con obesità in comorbidità e SMR rispetto alla distribuzione dei decessi della popolazione italiana (2000-02, 2006)

Patologie	Codice ICD-9	Decessi	SMR	IC 95%
Tutti i tumori	140-239	195	0,15	(0,13-0,17)
Diabete	250	274	1,94	(1,71-2,18)
Malattie cardiache	390-429	1.409	1,17	(1,11-1,23)
Disturbi dell'encefalo	430-439	191	0,38	(0,33-0,43)
Malattie del sistema respiratorio	460-519	342	1,22	(1,11-1,36)
Malattie dell'apparato digerente	520-579	148	0,77	(0,66-0,91)

SMR: Standardized Mortality Ratio

11. E' noto che il rischio di mortalità aumenta in modo lineare con l'aumento della massa corporea.



12. Non solo: è ormai dimostrato ciò che si è sospettato per decenni, ossia che l'obesità è un fattore di rischio indipendente: in assenza di altre comorbidità (incluso il diabete), la probabilità di sviluppare coronaropatia è +49%, cerebro-vasculopatia +7% e insufficienza cardiaca +96%. Ovviamente in presenza di una o più anomalie metaboliche, il rischio aumenta moltissimo.

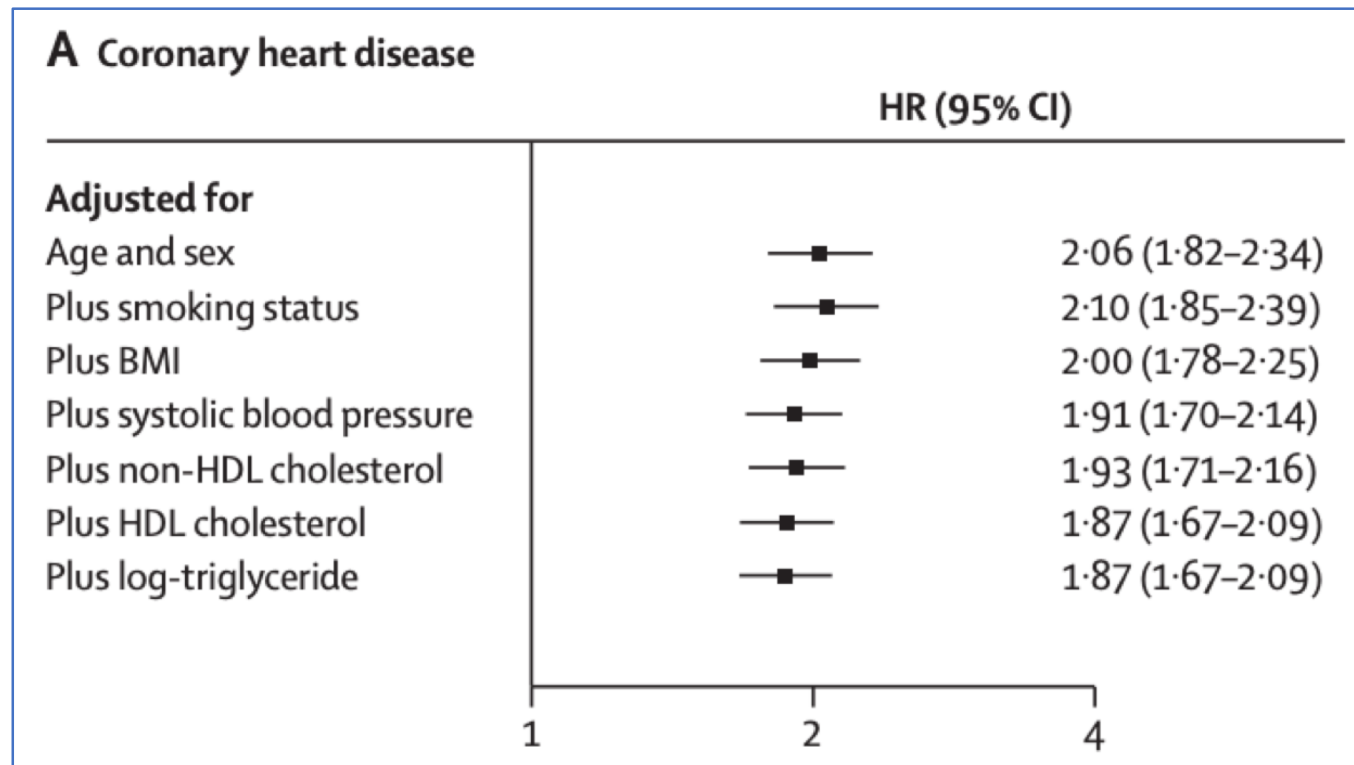
Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies

*The Emerging Risk Factors Collaboration**

Lancet 2010; 375: 2215-22

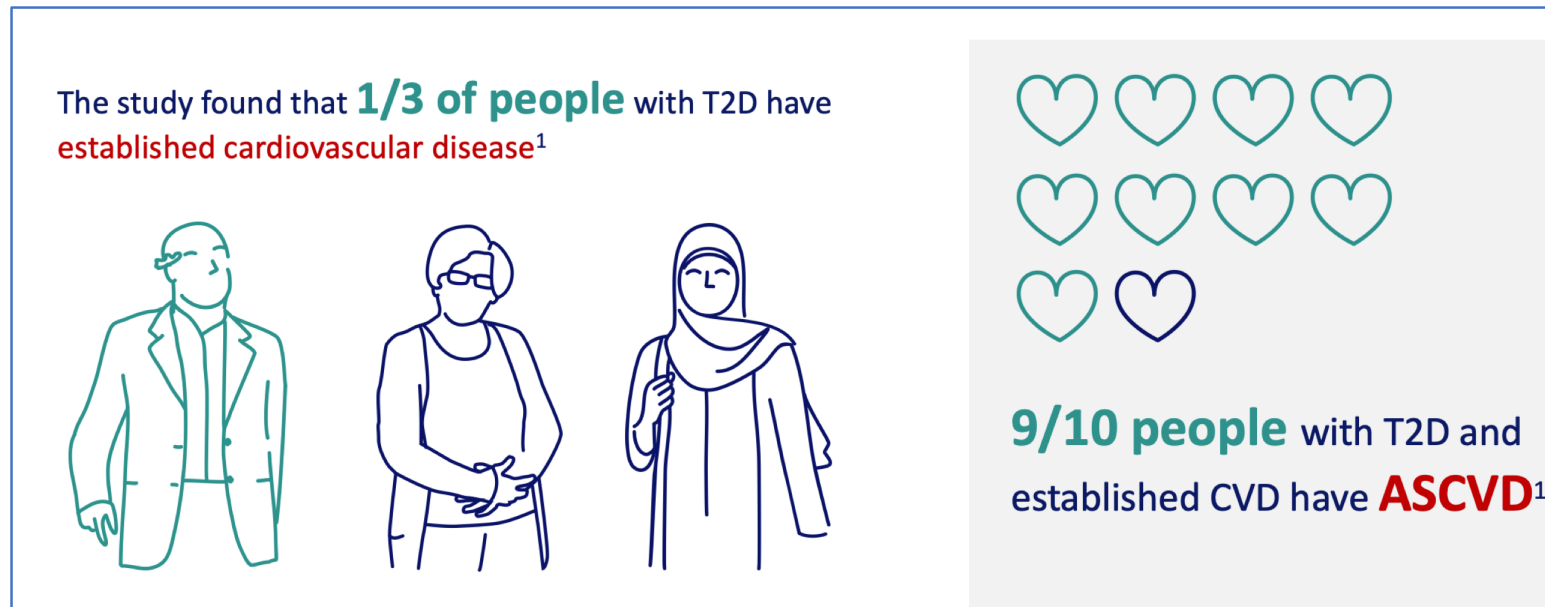
HR del **diabete**
vs non-diabete
dopo
correzione per
tutti i principali
fattori di
rischio.

Analisi su 264353 soggetti



13. Anche il diabete è un fattore di rischio indipendente. Essere diabetici raddoppia il rischio di soffrire di coronaropatia o cerebrovasculopatia, indipendentemente da qualunque altro fattore di rischio.

STRETTA CONNESSIONE TRA **DIABETE** E **MALATTIA CARDIO-VASCOLARE**



CAPTURE study - Mosenzon O, et al. Cardiovasc Diabetol. 2021;20:154.

14. Quindi la correlazione tra diabete e malattia cardio-vascolare è strettissima: un terzo dei diabetici ha una cardiopatia, la quale, nel 90% dei casi, è rappresentata da patologia aterosclerotica. Abbiamo quindi la dimostrazione di tre stretti legami tra obesità e diabete: andamento parallelo delle curve di prevalenza, simili correlazioni con livelli di istruzione e disponibilità economiche, simili cause di morte, prevalentemente CV, in entrambe le situazioni.



Obesity, unfavourable lifestyle and genetic risk of type 2 diabetes: a case-cohort study

Theresia M. Schnurr¹ · Hermina Jakupović¹ · Germán D. Carrasquilla¹ · Lars Ångquist¹ · Niels Grarup¹ · Thorkild I. A. Sørensen^{1,2} · Anne Tjønneland^{3,4} · Kim Overvad^{5,6} · Oluf Pedersen¹ · Torben Hansen¹ · Tuomas O. Kilpeläinen¹

- 4729 p. con DM2
- 5402 p. senza DM2
- FU 14.7 anni
- 193 geni associati a rischio di DM2 (con esclusione dei geni correlati a BMI), divisi i tre gruppi: basso, intermedio e alto rischio

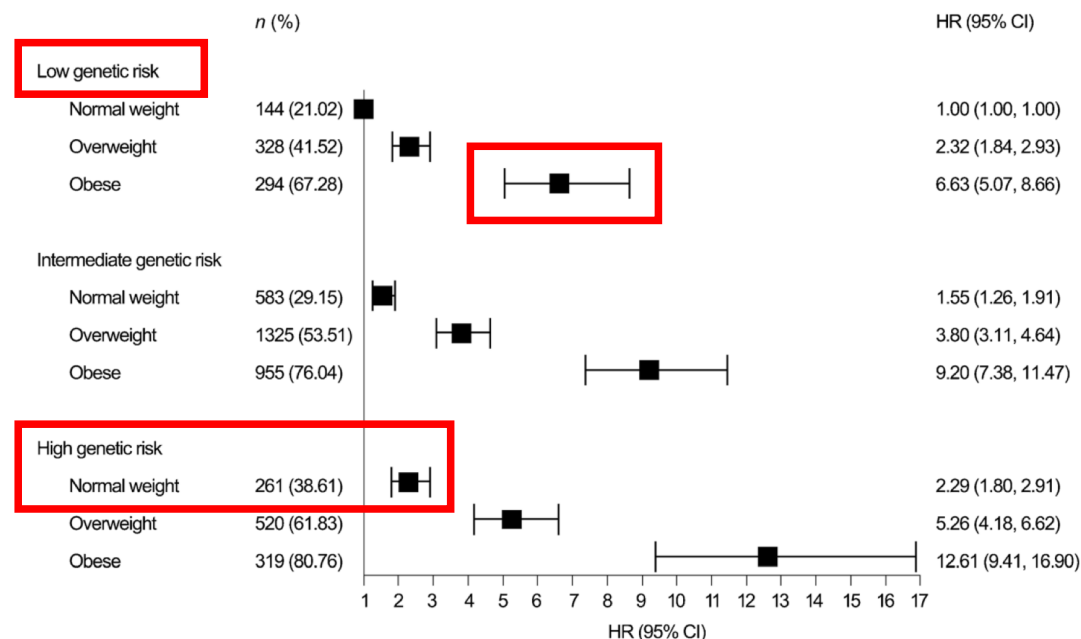


Fig. 2 Associations of GRS and body-weight status with incident type 2 diabetes. Analyses were adjusted for age, sex, educational level and the first three genome-wide principal components. *n*, number of incident type 2 diabetes cases

15. Questo studio ci dà un quarto e decisivo elemento di correlazione. L'obesità favorisce lo sviluppo di diabete indipendentemente da fattori genetici: in assenza di genotipo favorente il diabete, essere obesi aumenta di 7 volte il rischio di sviluppare diabete. Per contro, un alto rischio genetico di diabete aumenta il rischio di diabete di solo due volte se non è presente obesità.

Il link tra obesità e diabete è la malattia del tessuto adiposo

Adiposopatia («adiposity-based chronic disease» o sick fat):

condizione patologica del tessuto adiposo caratterizzata da alterazioni anatomiche, strutturali e funzionali

16. Il link tra obesità e diabete è la malattia del tessuto adiposo (“adiposopatia”), condizione patologica caratterizzata da alterazioni anatomiche, strutturali e funzionali. Vedremo più nel dettaglio quali sono queste alterazioni.

Accumulo di grasso

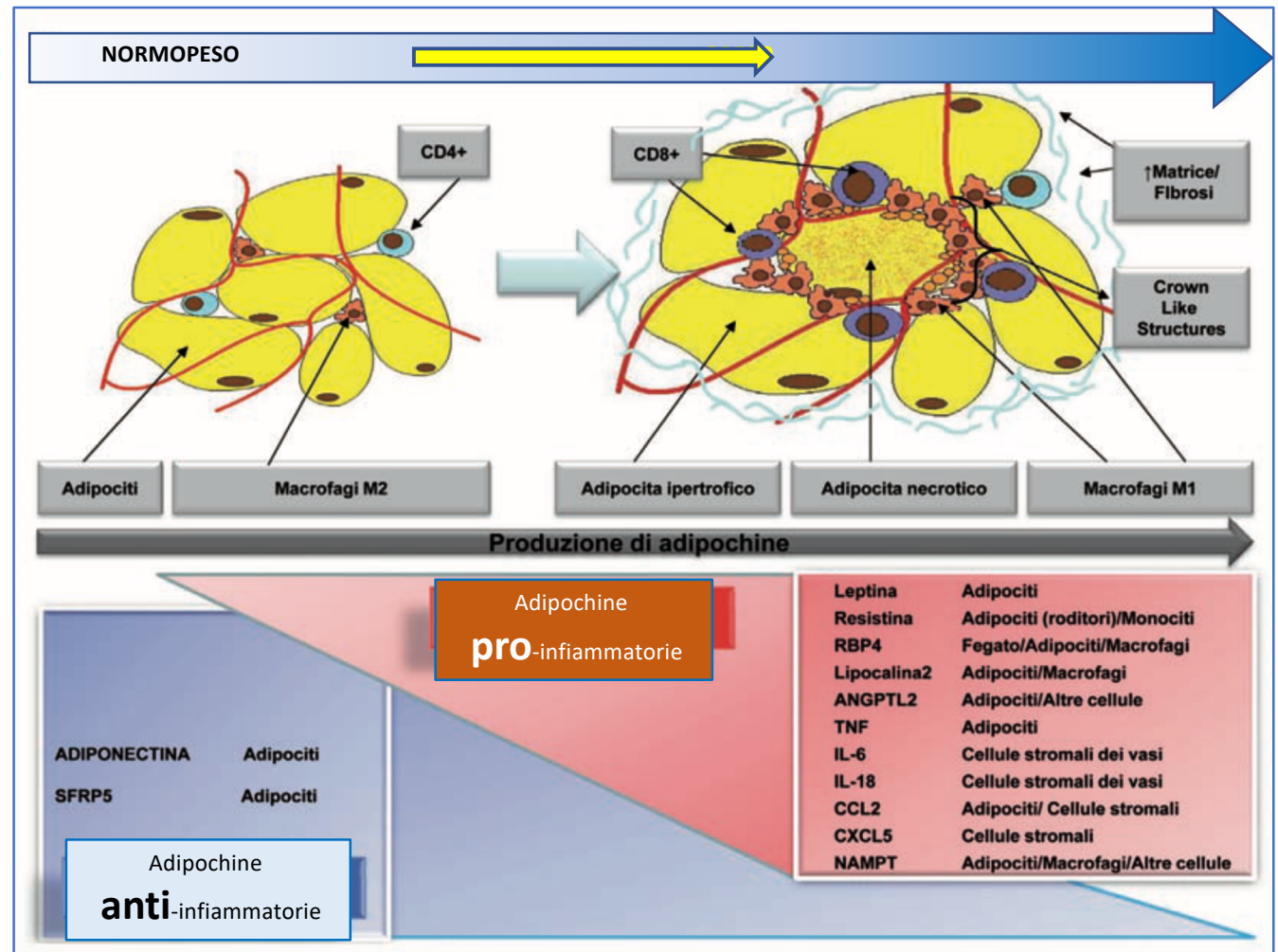


- Morte adipocitaria
- Rarefazione vascolare
- Eccessivo afflusso di FFA
- Infiltrato macrofagico

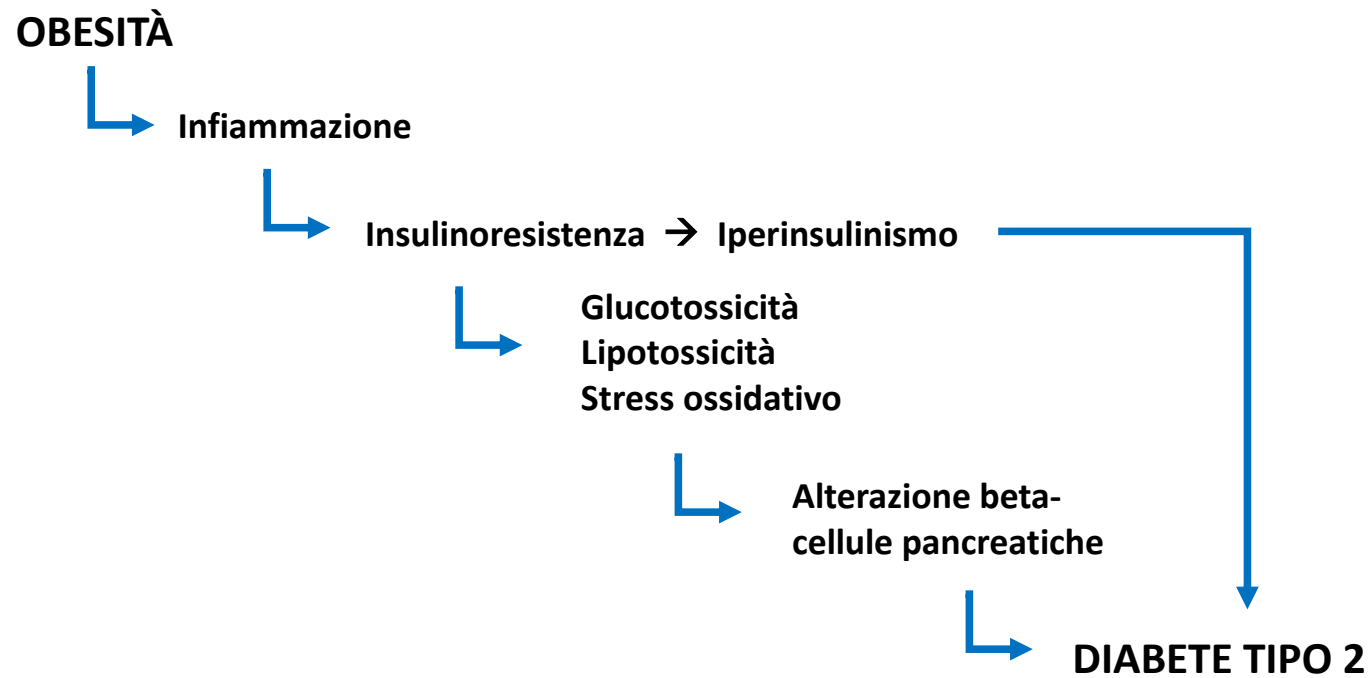


- Liberazione di citochine pro-infiammatorie
- Ridotta secrezione adipochine anti-infiammatorie

E. Dalla Nora et al., Università di Ferrara
Tessuto adiposo e infiammazione sistemica

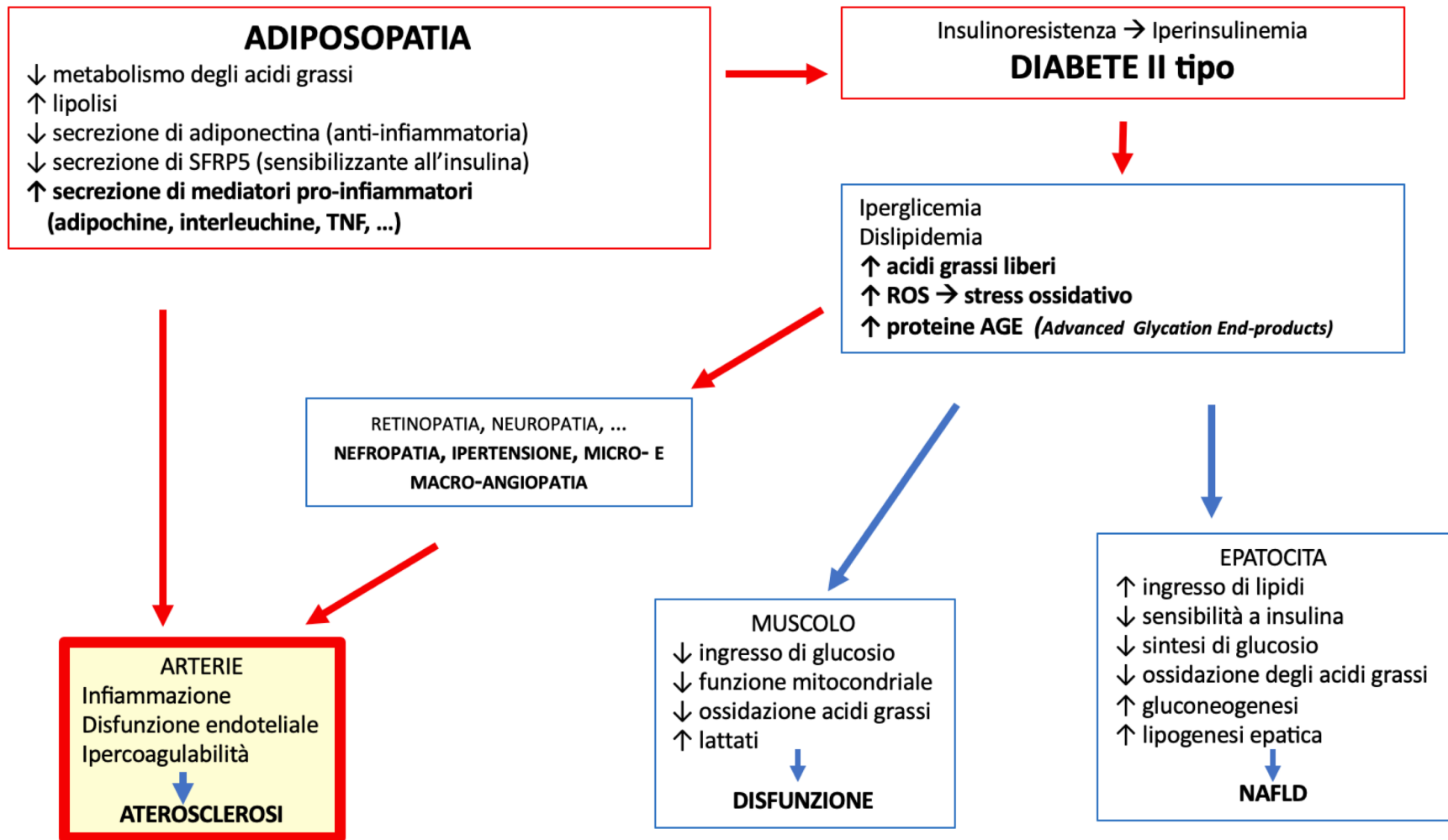


17. Di fronte ad un eccessivo introito di alimenti, l'adipocita immagazzina energia sotto forma di molecole lipidiche e, poco per volta, va incontro a modificazioni drammatiche delle sue dimensioni. L'aumento delle dimensioni non comporta solo cambiamenti morfologici ma soprattutto alterazioni funzionali e, in particolare, del pattern di secrezione delle adipochine. Parallelamente l'"organo adiposo" in toto va incontro a modificazioni nella composizione cellulare, tra cui alterazioni di numero, fenotipo e localizzazione di cellule stromali e del sistema immunitario.



18. Riassumendo, l'obesità favorisce lo sviluppo del diabete tipo 2 attraverso questa cascata di eventi, esposti in modo molto sintetico

....



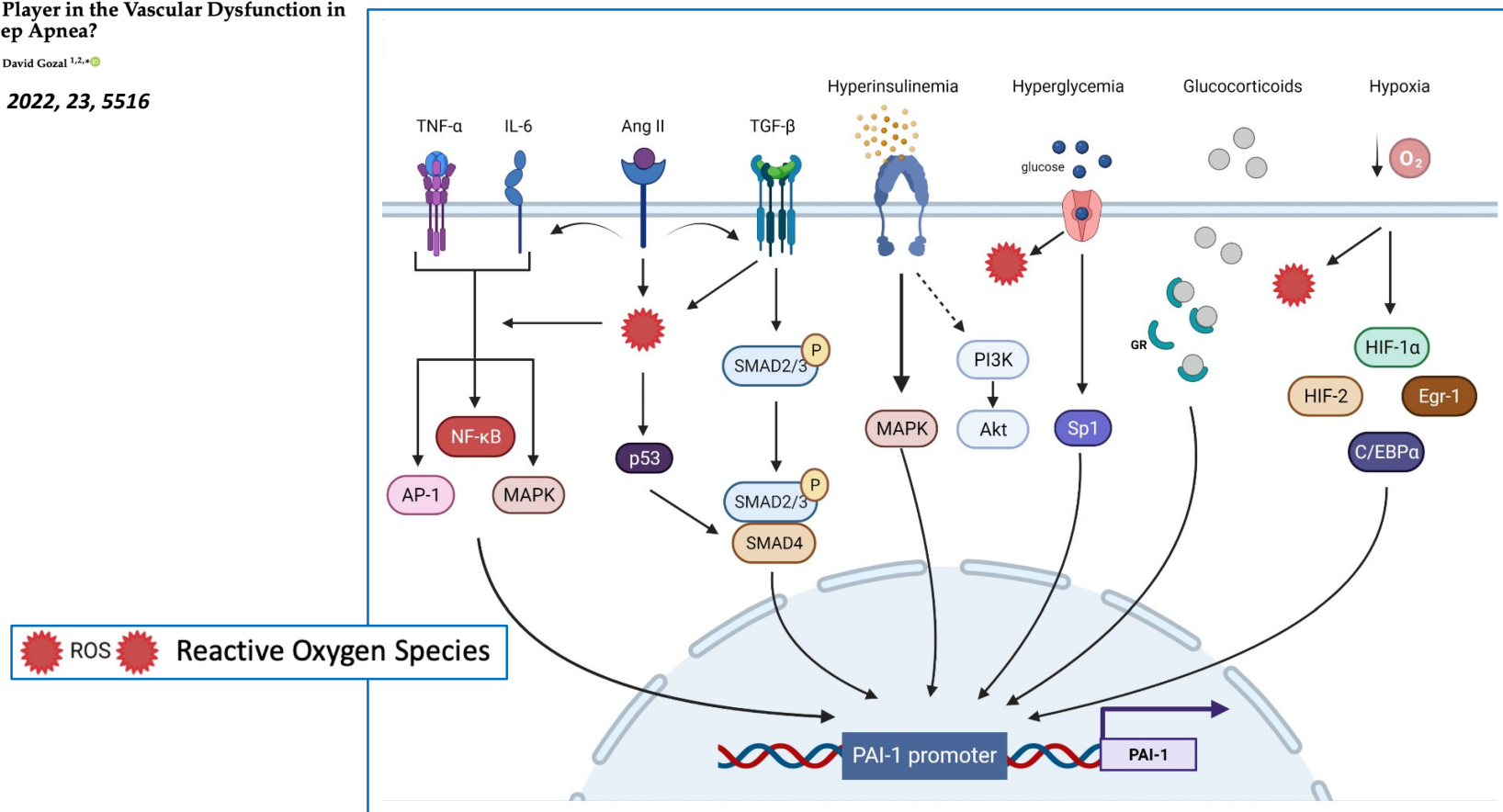
19. ... e un po' più nel dettaglio.

Review

PAI-1: A Major Player in the Vascular Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea?

Mohammad Badran ¹ and David Gozal ^{1,2,*}

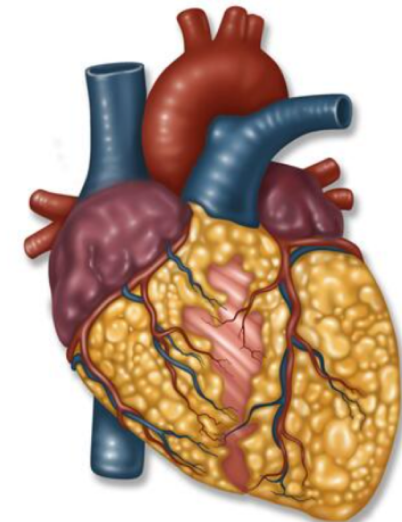
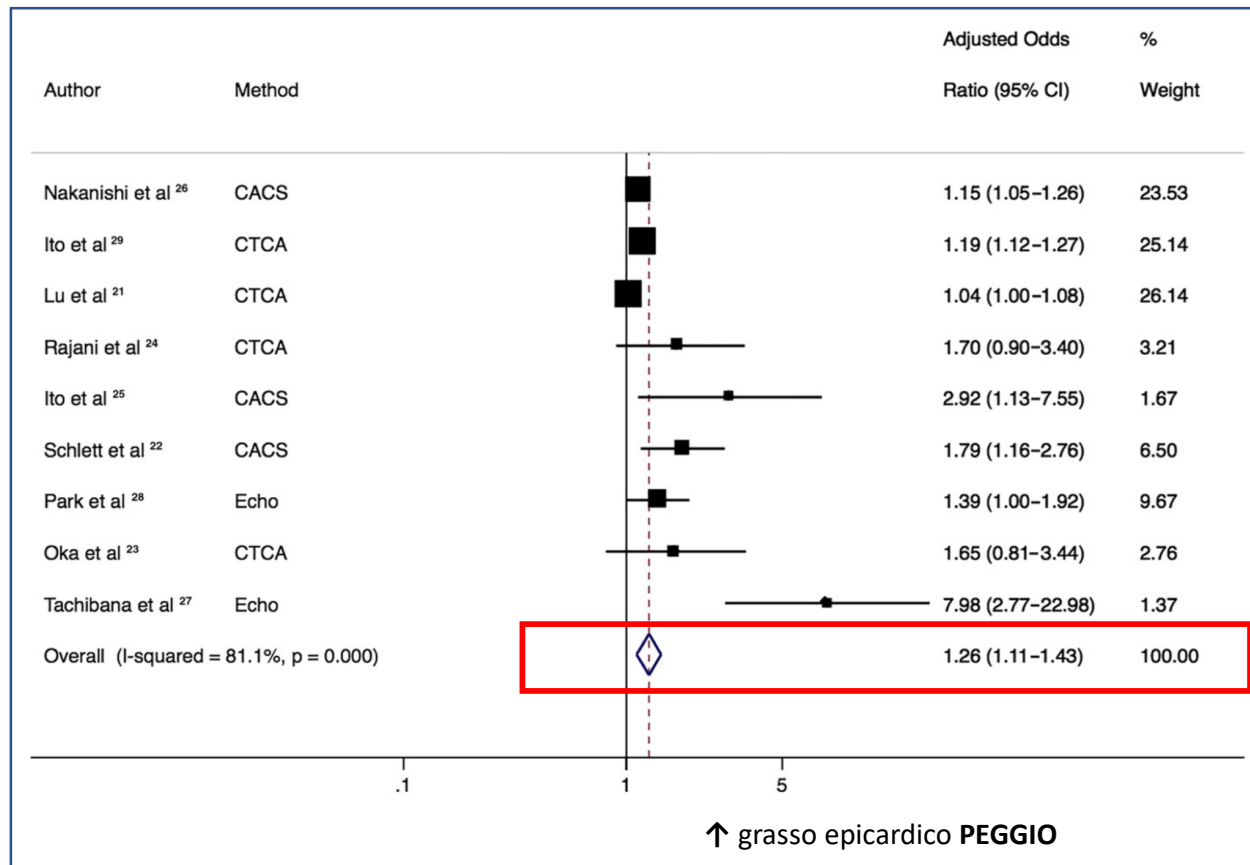
Int. J. Mol. Sci. **2022**, *23*, 5516



20. Infine c'è un altro dato da ricordare: l'aumento del rischio trombotico sistemico. Infatti, molti dei fattori implicati nell'adiposopatia e nel DM2 e responsabili dell'accelerazione della progressione dell'aterosclerosi - citochine infiammatorie, iperinsulinemia, iperglicemia, ipossia, ... insieme alle sostanze ossidanti ROS (Reactive Oxygen Species) - attivano molecole in grado di stimolare l'espressione dei geni che sintetizzano PAI-1. Molto PAI-1 → molta inibizione della fibrinolisi → aumento della trombosi. E' evidente che la somma di accelerata aterogenesi e aumentata trombogenicità incrementa in modo esponenziale il rischio di eventi cardio-vascolari.

Association of Epicardial Adipose Tissue and High-Risk Plaque Characteristics: A Systematic Review and Meta-Analysis

J Am Heart Assoc. 2017;6:e006379



21. Ma c'è ancora altro. Tutto quello che è stato dimostrato a livello dell'adiposopatia viscerale, accade anche nel grasso epicardico. E' noto da tempo che i soggetti con eccesso di grasso epicardico hanno una maggiore probabilità di avere placche coronariche instabili.

ORIGINAL RESEARCH

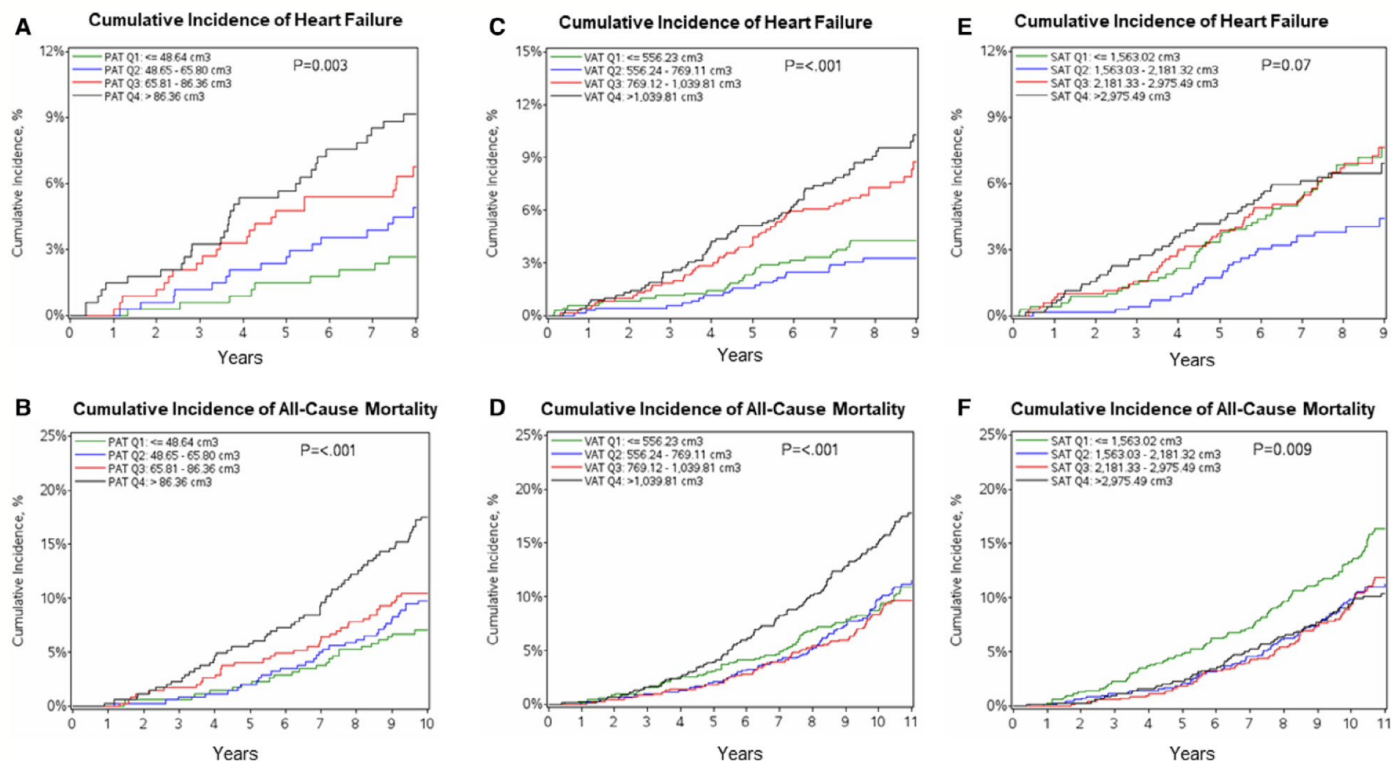
Regional Adiposity and Risk of Heart Failure and Mortality: The Jackson Heart Study

Vishal N. Rao  MD, MPH; Christopher G. Bush, MPH; Morgana Mongraw-Chaffin, MPH, PhD; Michael E. Hall  MD; Donald Clark, III, MD; Marat Fudim  MD, MHS; Adolfo Correa  MD, PhD; Bradley G. Hammill  DrPH; Emily O'Brien, PhD; Yuan-I Min, PhD; Robert J. Mentz  MD

grasso epicardico

grasso viscerale

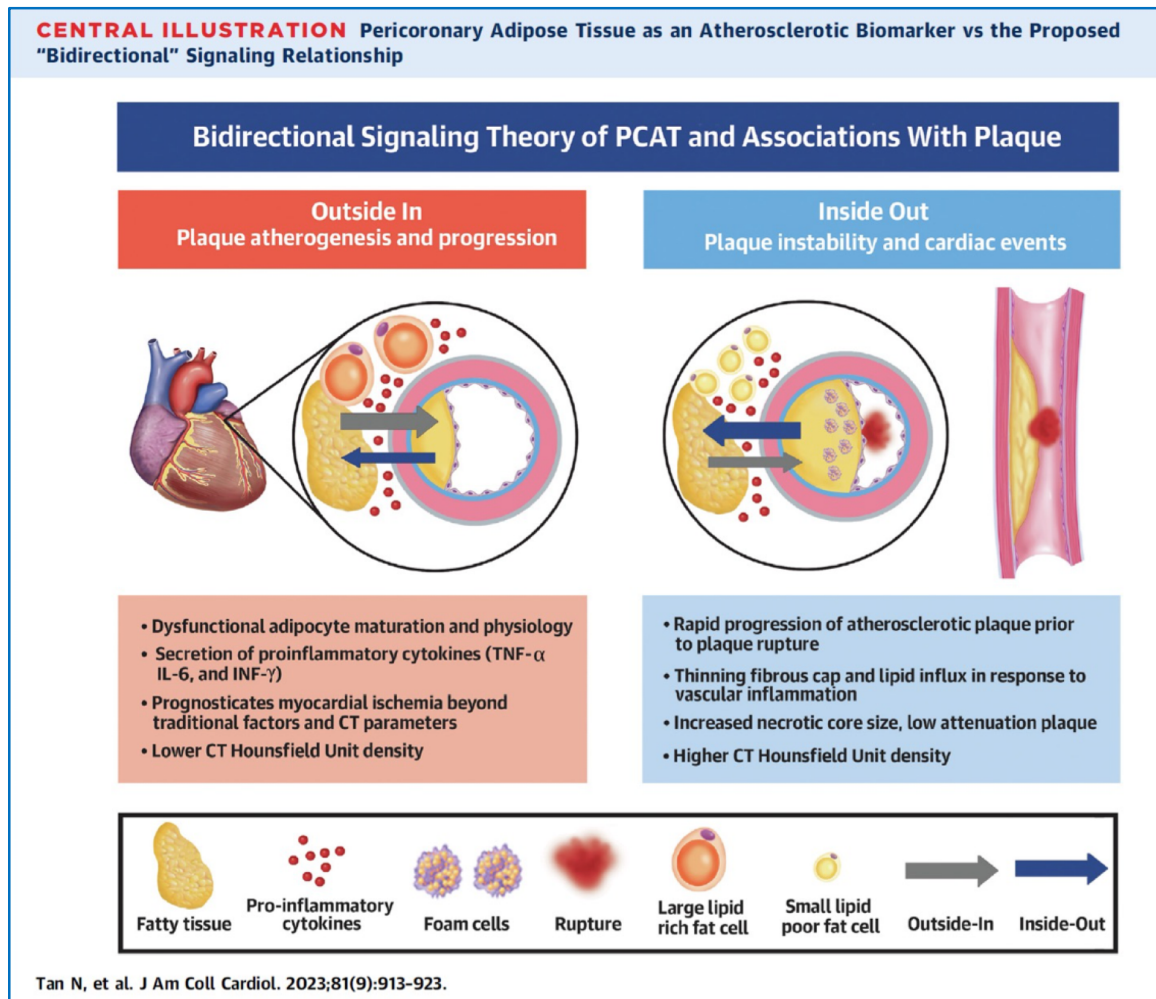
grasso sottocutaneo



22. E' da sottolineare che la correlazione tra peggioramento della prognosi e adiposopatia viscerale ed epicardica non è presente nell'accumulo di grasso sottocutaneo.

JACC 2021, VOL. 81, NO 9, 2023

Il grasso pericoronarico è parte del grasso epicardico e ha un valore predittivo maggiore



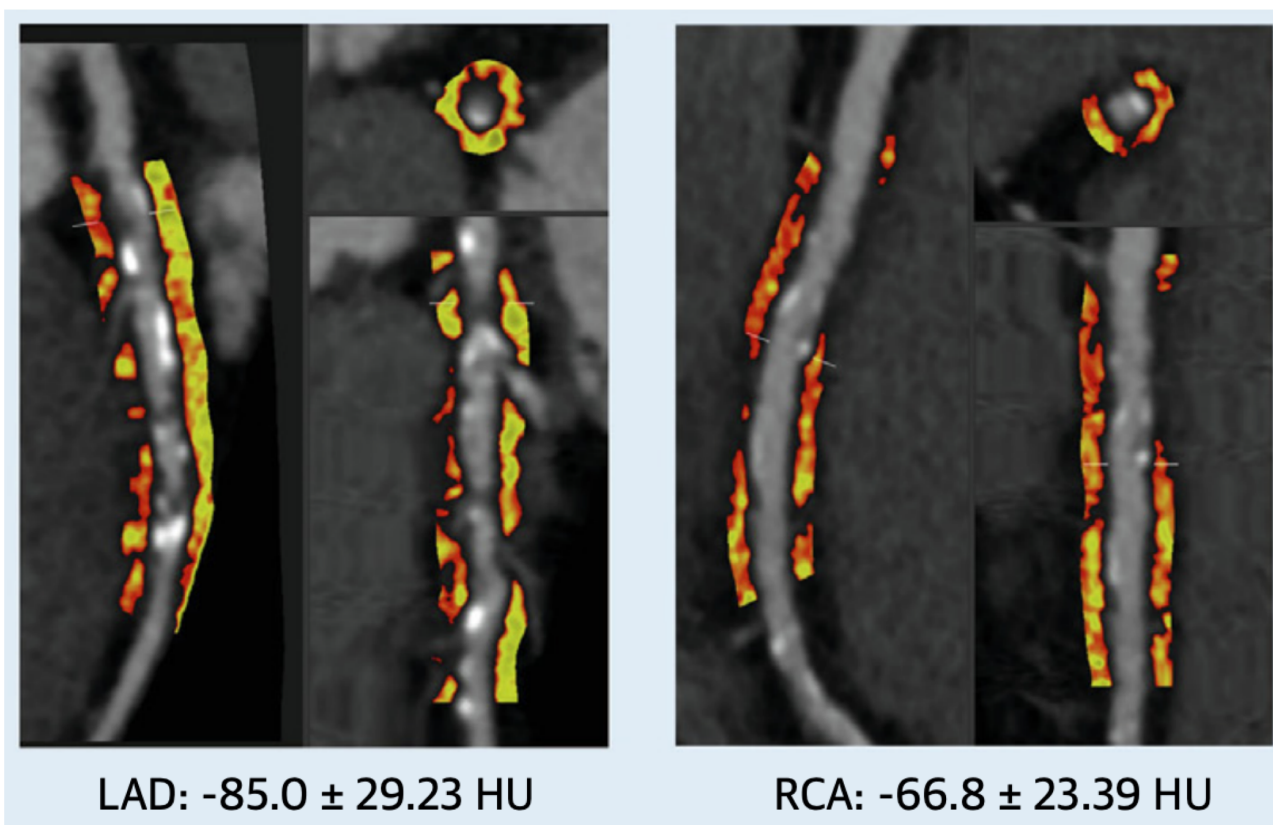
23. Studi più recenti si sono concentrati sullo studio del grasso pericoronarico, ossia quella parte del tessuto adiposo epicardico più a stretto contatto con le coronarie. L'interesse deriva dal fatto che il grasso pericoronarico e la parete coronarica non hanno una barriera che li separa, viceversa hanno in comune la microcircolazione. Esiste quindi un flusso bidirezionale di informazioni biochimiche tra placca e grasso pericoronarico: dal grasso alla placca transitano mediatori chimici benefici in condizioni fisiologiche (adipochine anti-infiammatorie), sostituite, in caso di adiposopatia, da altre adipochine pro-infiammatorie. Anche dalla placca, in direzione opposta, possono transitare mediatori e cellule dell'infiammazione, per esempio durante le fasi che precedono la rottura del cappuccio fibroso, capaci di alterare struttura del grasso pericoronarico in misura tale da essere identificabile con la TC.

Pericoronary Adipose Tissue as a Marker of Cardiovascular Risk

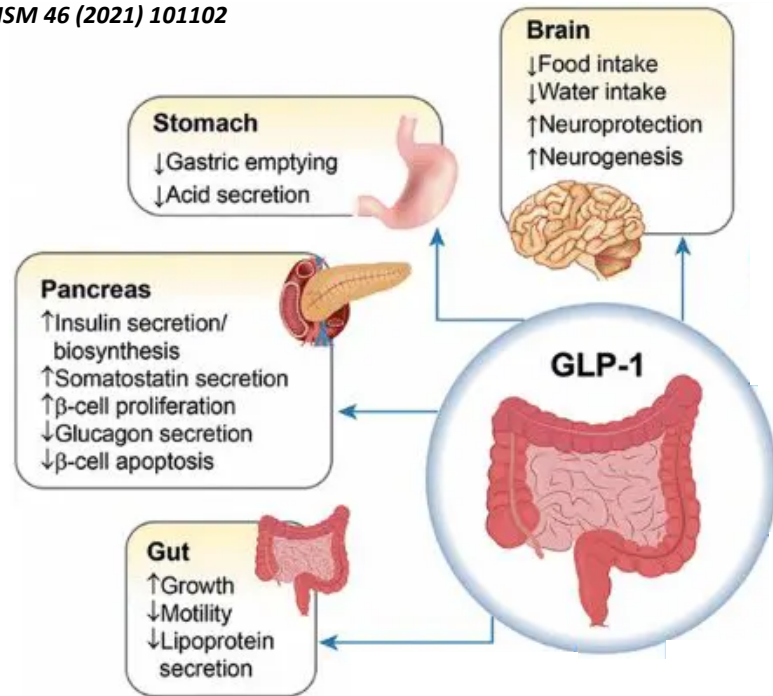
JACC Review Topic of the Week

Neville Tan, MBBS, MPH,^{a,b} Damini Dey, PhD,^c Thomas H. Marwick, MBBS, MPH, PhD,^{a,b}
Nitesh Nerlekar, MBBS, MPH, PhD^{b,d}

JACC 2023



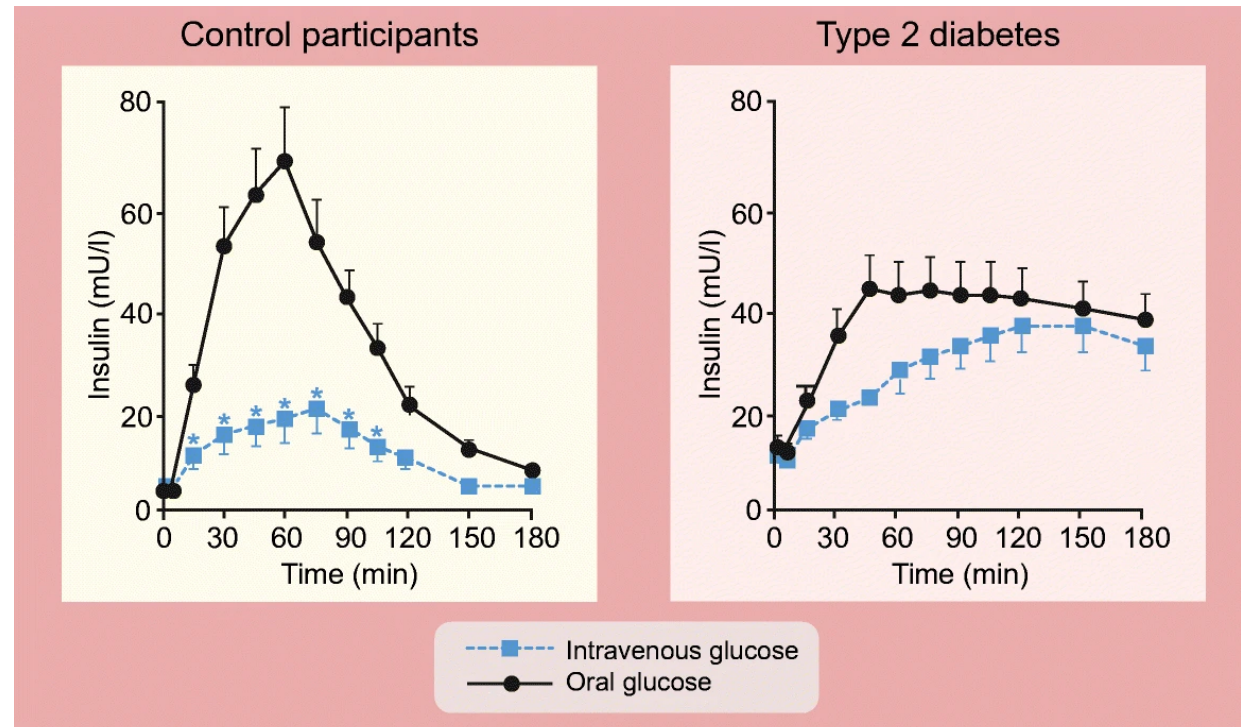
24. Si delinea così uno scenario in cui, con la TC coronarica e l'utilizzo di software dedicati, è possibile studiare non solo l'anatomia della placca ateromastica (localizzazione, numero e severità delle stenosi) ma anche il loro momento funzionale, attraverso la caratterizzazione tissutale sia di placca e avventizia sia del grasso pericardico. Più precisamente, valori meno negativi di radioattenuazione del grasso pericardico (ossia valori tendenzialmente compresi fra -70 e -10 HU, corrispondenti a maggiore densità), convertiti in specifici codici-colore da software dedicati, identificano un grasso malato, strutturalmente modificato per la presenza di cellule dell'infiammazione e, quindi, ad alto rischio di sindrome coronarica acuta. La strada è ancora lunga perché sono necessarie macchine molto performanti, software dedicati, operatori molto esperti e, soprattutto, standardizzazione dei protocolli, ancora non omogenei. Ma la strada è già tracciata: in un prossimo futuro, con un singolo esame TC sarà possibile una stratificazione prognostica individuale molto accurata.



25. Arriviamo al GLP-1 (glucagon like polypeptide 1): è un'incertina (simile al GIP: gastric inhibitor polypeptide), secreta principalmente dalle cellule-L dell'intestino tenue e del colon, in risposta ad un pasto. GLP-1 è una proteina piccola, metabolizzata rapidamente dal DPP4 (emivita meno di 2 minuti). Stimola le beta-cellule del pancreas e determina un precoce picco insulinemico insieme ad un rallentamento del transito intestinale.

The expanding incretin universe: from basic biology to clinical translation

Daniel J. Drucker¹  · Jens J. Holst² 



26. Il meccanismo, dal punto di vista evoluzionistico, è vantaggioso: la precoce secrezione di insulina e il rallentamento del transito intestinale permettono una pronta assimilazione dei glucidi assieme all’ottimizzazione della digestione. Nei diabetici il meccanismo funziona poco, principalmente a causa di una down-regulation dei recettori GLP1-R.

Exenatide
Lixisenatide
Liraglutide

Dulaglutide
Albiglutide
Semaglutide
Semaglutide orale

Tirzepatide

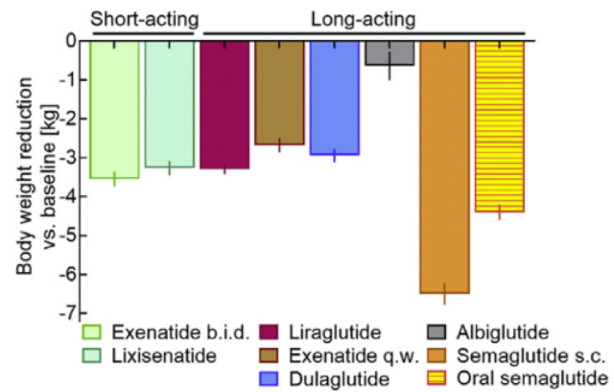
2022

Table 1 — Characteristics of GLP-1 RAs that have been approved to treat type 2 diabetes as of 2020.

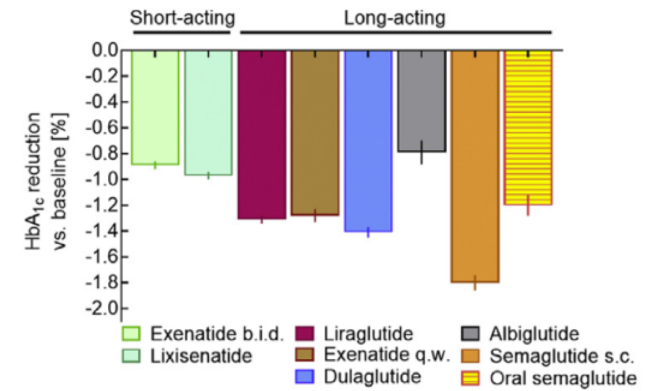
GLP-1 RA	First approved (date)	Molecular weight (Da) ^c	Reference amino acid sequence	Other important components	Elimination half-life	Administration schedule	Pharmaceutical company	Reference
For subcutaneous injection								
<i>Short-acting compounds</i>								
Exenatide b.i.d.	2005 (USA); 2006 (Europe); Byetta	4186.6	Exendin-4	None	3.3–4.0 h	Twice daily	AstraZeneca ⁱ	[21]
Lixisenatide	2013 (Europe); Lyxumia; 2016 (USA); Adlyxin	4858.5	Exendin-4	Poly-lysine tail	2.6 h	Once daily	Sanofi	[22]
<i>Long-acting compounds/preparations</i>								
Liraglutide	2009 (Europe); 2010 (USA); Victoza	3751.2	Mammalian GLP-1	Free fatty acid ^e	12.6–14.3 h	Once daily	Novo Nordisk	[23]
Once-weekly exenatide	2012; BYDUREON ^a	4186.6	Exendin-4	Active ingredient encapsulated in microspheres of poly-(D,L-lactide-co-glycolide)	3.3–4.0 h ^f	Once weekly	AstraZeneca ⁱ	[21]
Dulaglutide	2014; Trulicity	59670.6	Mammalian GLP-1	Immunoglobulin Fc fragment	4.7–5.5 d	Once weekly	Eli Lilly and Company	[24]
Albiglutide	2014 (Europe); Eperzan Tanzeum (USA) ^b	72971.3	Mammalian GLP-1	Albumin	5.7–6.8 d	Once weekly	GlaxoSmithKline	[25]
Semaglutide	2017 (USA); 2019 (Europe); Ozempic	4113.6	Mammalian GLP-1	Free fatty acid ^e	5.7–6.7 d	Once weekly	Novo Nordisk	[26]
For oral administration								
Semaglutide (long-acting)	2020; Rybelsus	4113.6	Mammalian GLP-1	Free fatty acid ^e	5.7–6.7 d	Once daily	Novo Nordisk	[27]
Fixed-dose combinations								
<i>With basal insulin (for subcutaneous injection)</i>								
Liraglutide/ insulin degludec (iDegLira)	2014 (Europe); 2016 (USA); Xultophy	3751.2 ^d	Mammalian GLP-1	Basal insulin	12.6–14.3 h	Once daily (anytime ^g)	Novo Nordisk	[28]
Lixisenatide/ insulin glargine (iGlarLixi)	2016 (USA); Soliqua 100/33; 2017 (Europe); Suliqua	4858.5 ^d	Exendin-4	Basal Insulin	2.6 h	Once daily ^h	Sanofi	[29]

27. Sono stati sintetizzati diversi analoghi del GLP1, così detti “agonisti recettoriali del GLP1” o «GLP1-ra». Tutti questi analoghi del GLP1 sono caratterizzati da emivita molto più lunga, grazie all’aggiunta di alcuni aminoacidi che rallentano la degradazione ad opera del DDP4. Questa cinetica prolungata conferisce loro la possibilità di somministrazioni diradate, fino a 1 volta alla settimana, per via sotto-cutanea, con Semaglutide e Tirzepatide.

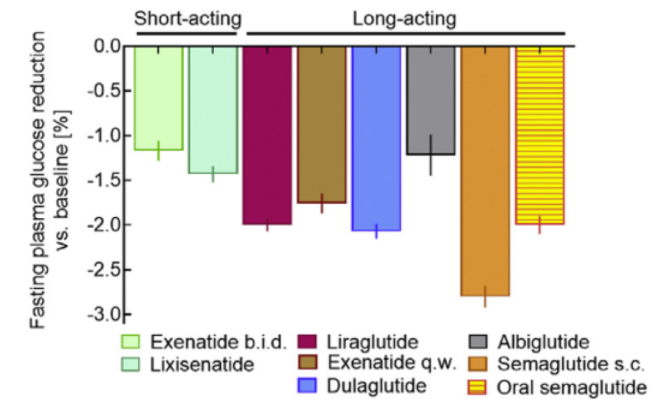
Riduzione peso



Riduzione HbA1c



Riduzione glicemia



28. Pur con differenze di efficacia, gli effetti sono simili.

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 7, 2023

VOL. 389 NO. 10

Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity

Sean Wharton, M.D., Thomas Blevins, M.D., Lisa Connery, M.D., Julio Rosenstock, M.D., Sohini Raha, Ph.D.,
Rong Liu, Ph.D., Xiaosu Ma, Ph.D., Kieren J. Mather, M.D., Axel Haupt, M.D., Deborah Robins, M.S.,
Edward Pratt, M.D., Christof Kazda, M.D., and Manige Konig, M.D., Ph.D., for the GZGI Investigators*

29. A questi polipeptidi sintetici si è anche aggiunto, recentemente, un farmaco con effetti simili ma di natura non polipeptidica, l'Orforglipron. Il vantaggio sta nella possibilità di somministrazione per via orale, possibilità ottenuta anche con Semaglutide ma a costi maggiori, trattandosi di una proteina.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

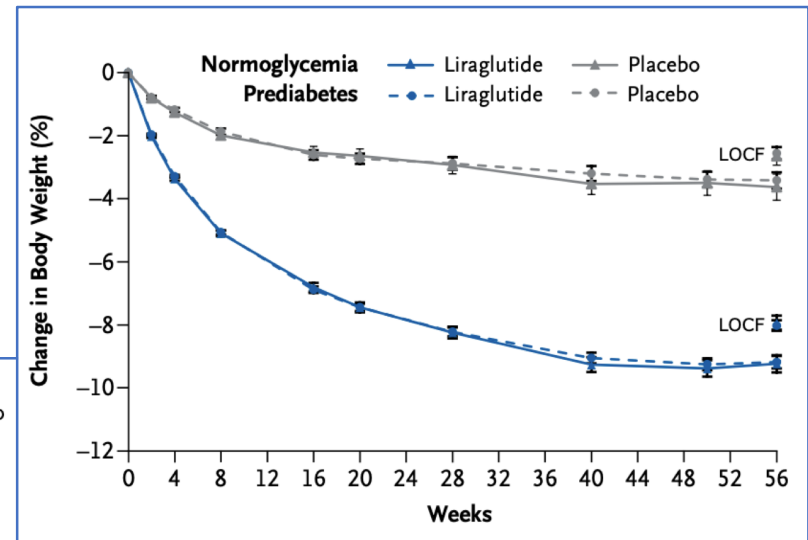
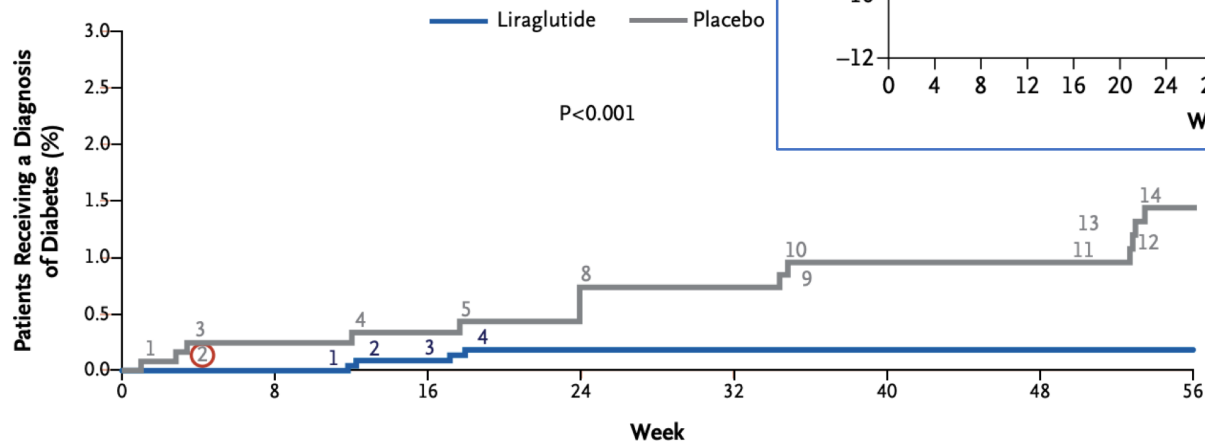
ESTABLISHED IN 1812

JULY 2, 2015

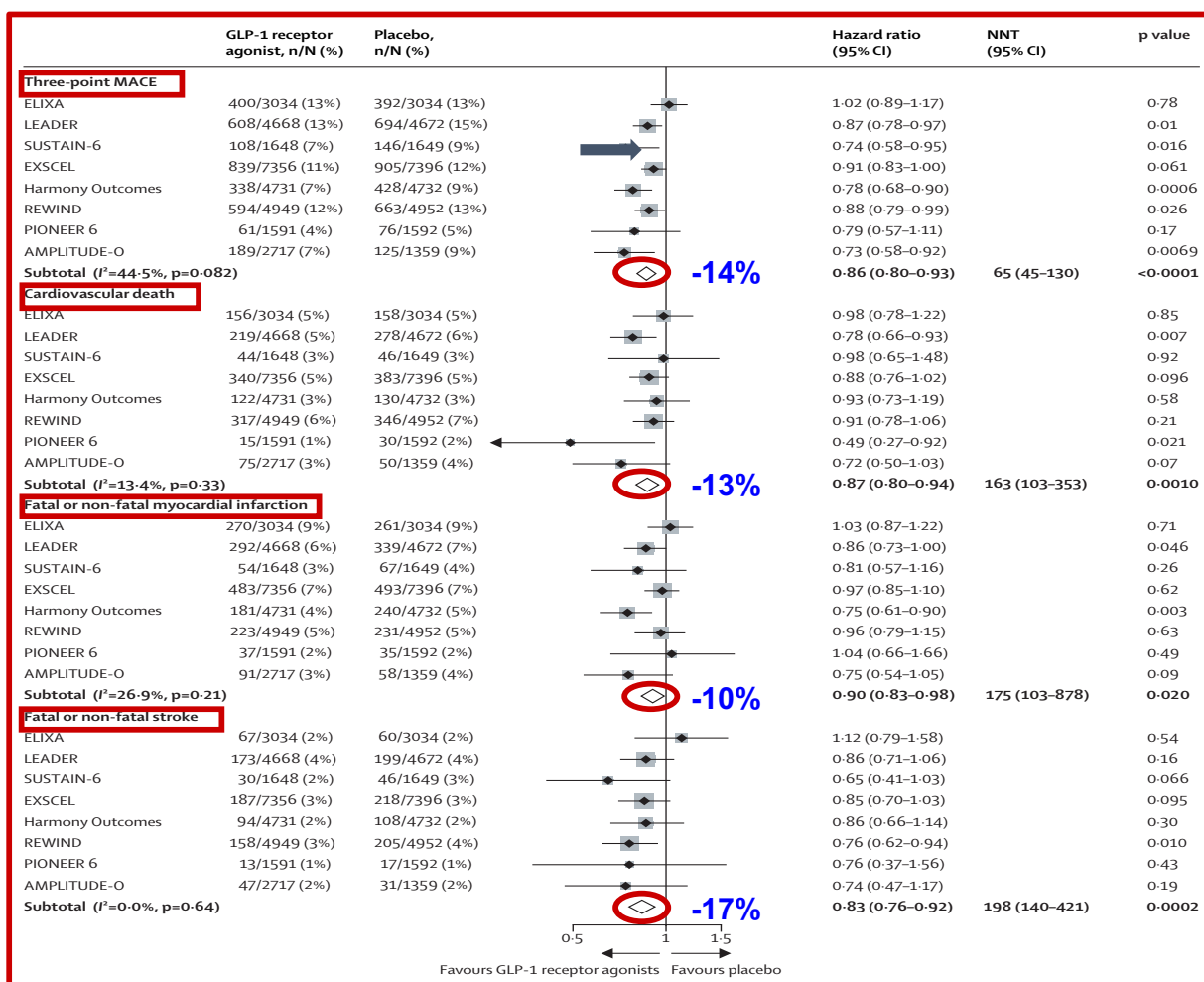
VOL. 373 NO. 1

A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management

Xavier Pi-Sunyer, M.D., Anne Astrup, M.D., D.M.Sc., Ken Fujioka, M.D., Frank Greenway, M.D., Alfredo Halpern, M.D., Michel Krempf, M.D., Ph.D., David C.W. Lau, M.D., Ph.D., Carel W. le Roux, F.R.C.P., Ph.D., Rafael Violante Ortiz, M.D., Christine Bjørn Jensen, M.D., Ph.D., and John P.H. Wilding, D.M., for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group*



30. Dopo che si dimostrarono benefici sul controllo glicemico nel pre-diabete, in un secondo tempo si accertò anche la capacità di ridurre l'incidenza di diabete. Infatti, al miglioramento della glicemia corrisponde una tendenza alla guarigione delle insule pancreatiche.

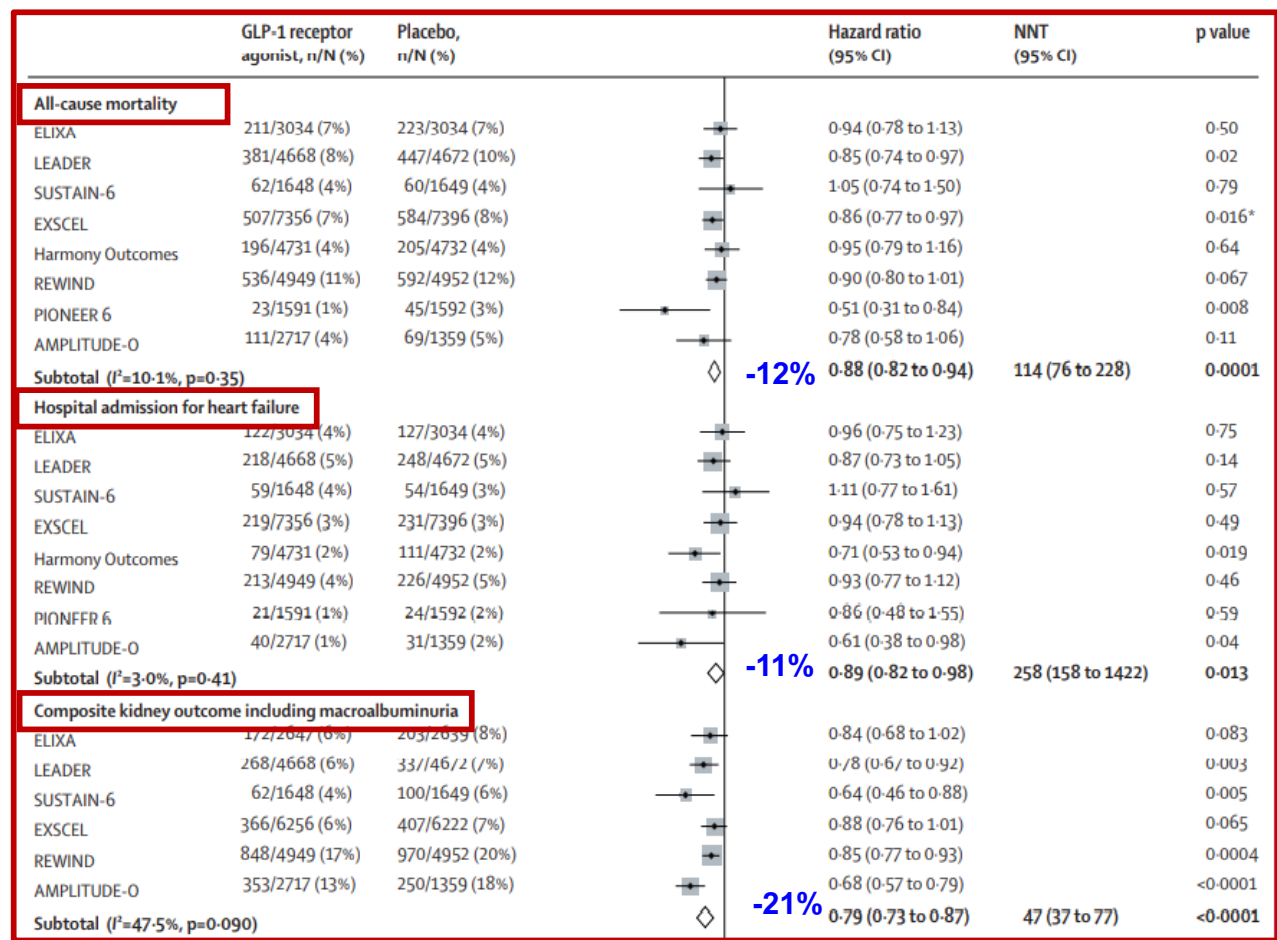


Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials

Navod Sattar^a, Matthew M Y Lee^a, Søren L Kristensen^b, Kelley R H Branch, Stefano Del Prato, Naveed S Khurmi, Carolyn S P Lam, Renato D Lopes, John J V McMurray, Richard E Pratley, Julia Rosenstock, Hertz C Gerstein

Lancet Diabetes Endocrinol 2021 9: 653–62

31. Gli studi successivi dimostrarono però benefici ben oltre la glicemia e il peso corporeo. Si è parlato anche in questo caso di serendipità, come per gli inibitori del recettore SGLT2 ("SGLT2-i"). La metanalisi di Sattar et al. dimostra una riduzione significativa dei MACE, della morte CV, degli infarti fatali e non fatali, degli stroke fatali e non fatali, ...



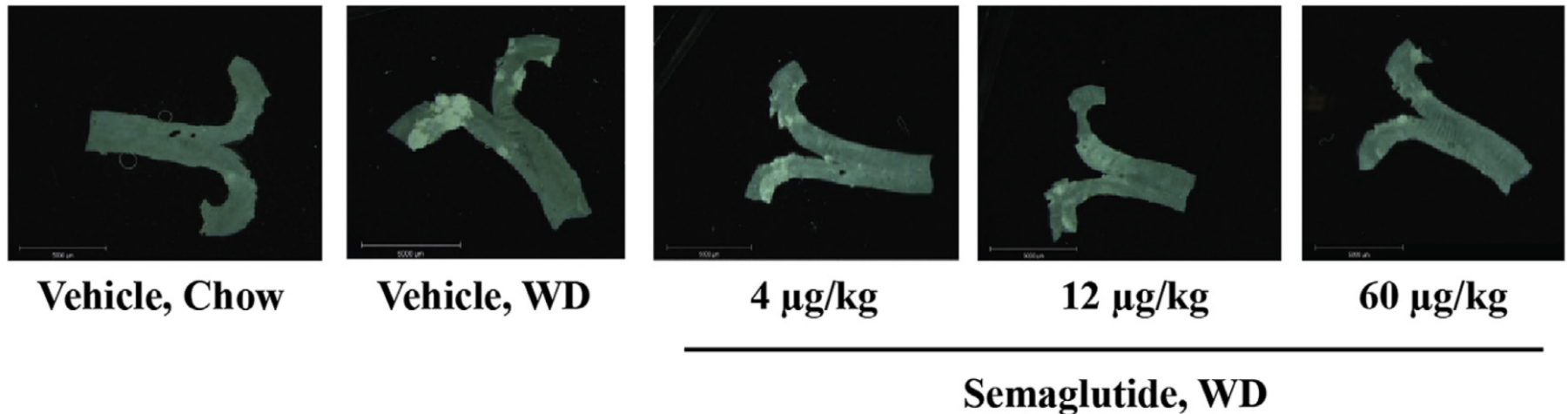
32. ... della mortalità per tutte le cause, dei ricoveri per insufficienza cardiaca e dell'outcome renale composito comprendente l'albuminuria.

The GLP-1 Analogs Liraglutide and Semaglutide Reduce Atherosclerosis in ApoE^{-/-} and LDLr^{-/-} Mice by a Mechanism That Includes Inflammatory Pathways



Günaj Rakipovski, PhD,¹ Bidda Rolin, DVM,² Jane Nahr, PhD,^{3,4} Ib Klewe, PhD,^{5,6} Klaus S. Frederiksen, PhD,⁷ Robert Augustin, PhD,⁸ Jacob Hecksher-Sørensen, PhD,^{9,10} Camilla Ingvorsen, PhD,¹ Joseph Poley-Wolf, PhD,¹ Lotte Bjerre Knudsen, DMSc¹

E Representative *En Face* Images



33. Questi effetti sono la diretta conseguenza del miglioramento della glicemia e del peso corporeo? No, sono largamente indipendenti. In questa ricerca vennero studiate le aorte di topi immuni da aterosclerosi (sani, immagine a sinistra), confrontati con aorte di topi resi ateromasici con modifica genetica associata a dieta iperlipidica (da sinistra a destra a partire dalla seconda immagine) e sottoposti a dosi crescenti di semaglutide (immagini da 3 a 5, da sinistra a destra). Si vede come la semaglutide fu in grado di bloccare la formazione di ateromi.

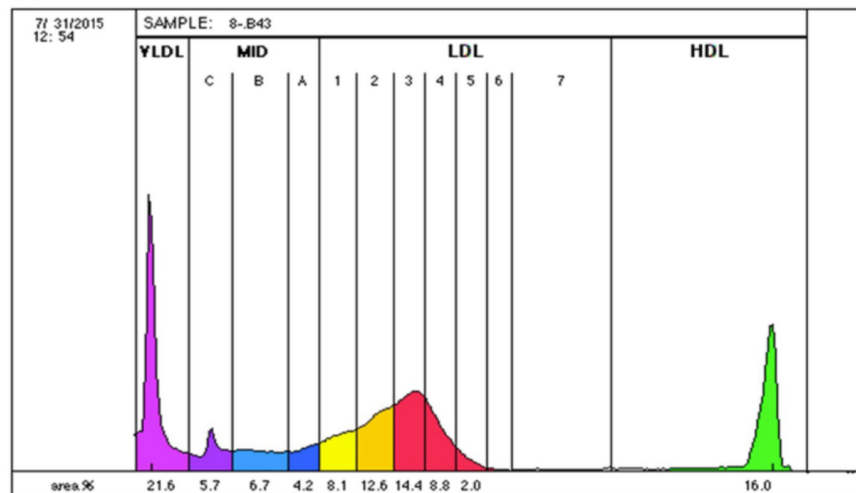


ORIGINAL RESEARCH

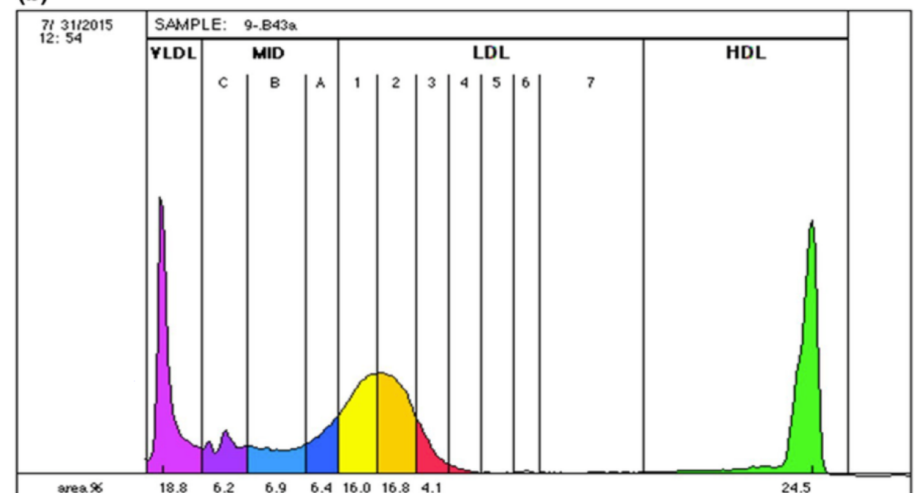
Liraglutide Reduces Carotid Intima-Media Thickness by Reducing Small Dense Low-Density Lipoproteins in a Real-World Setting of Patients with Type 2 Diabetes: A Novel Anti-Atherogenic Effect

Dragana Nikolic · Rosaria Vincenza Giglio · Ali A. Rizvi · Angelo Maria Patti · Giuseppe Montalto · Francesco Maranta · Domenico Cianflone · Anca Pantea Stoian · Manfredi Rizzo

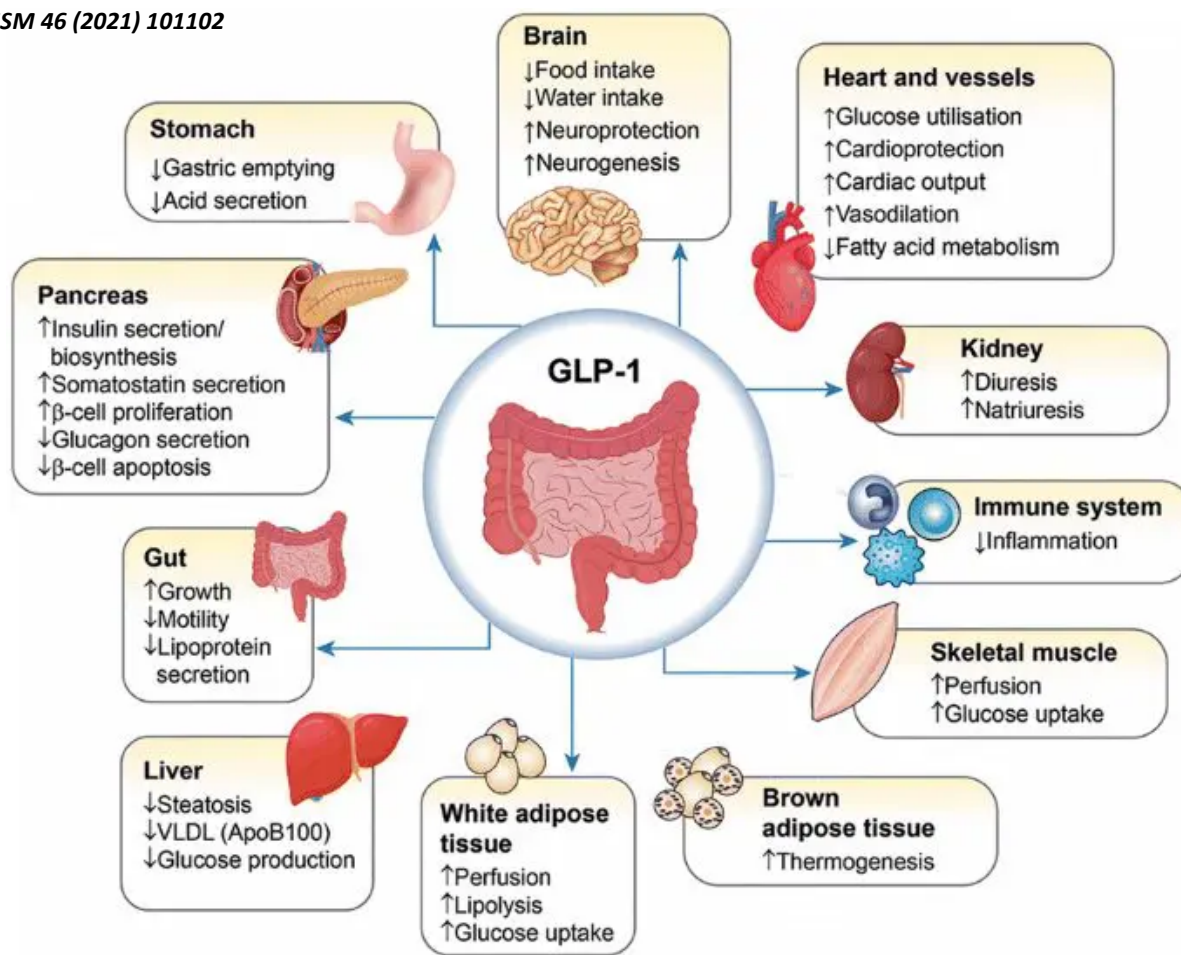
(a)



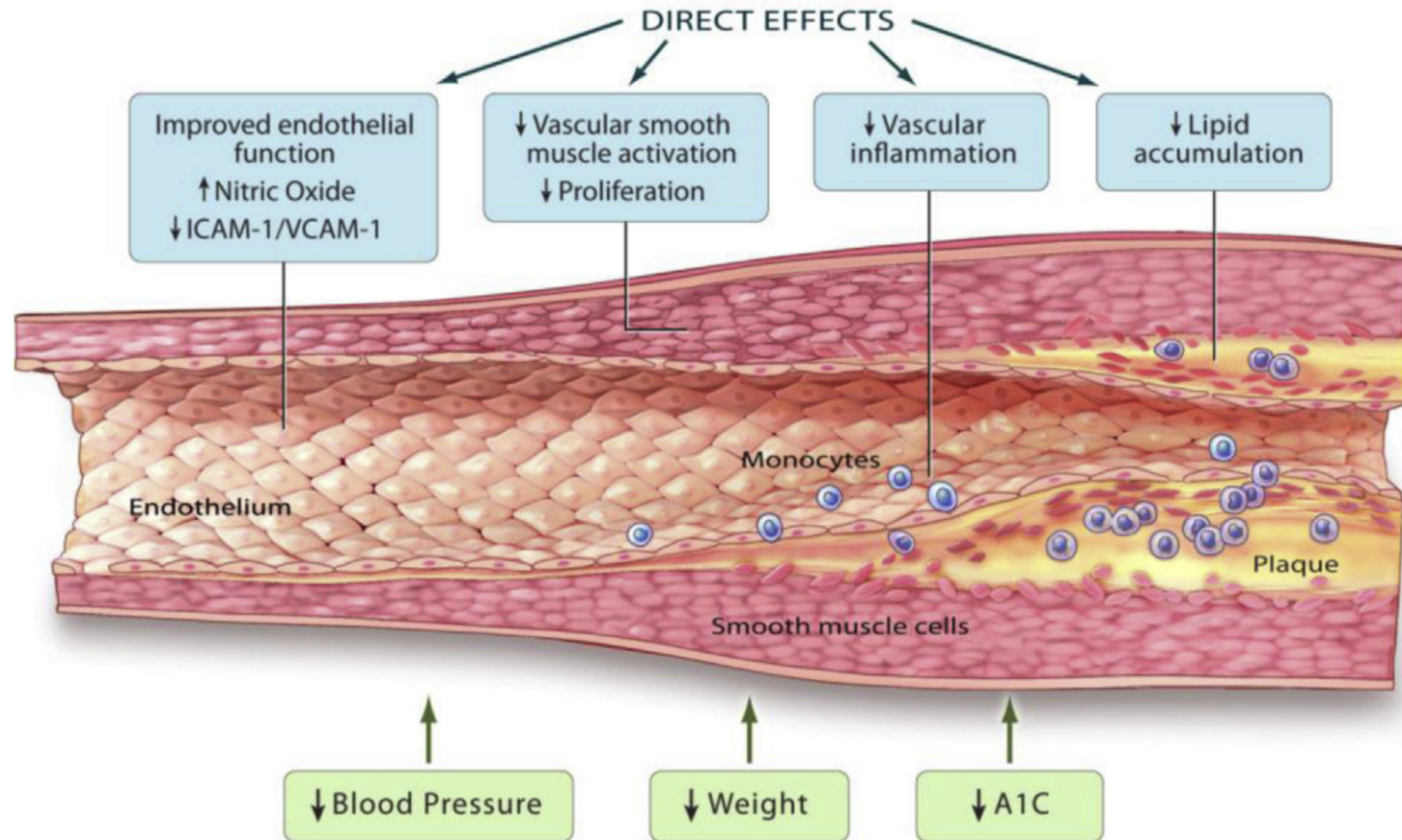
(b)



34. Un risultato simile è stato ottenuto in soggetti diabetici in uno studio dell'Università di Palermo: dopo terapia con liraglutide si dimostra sia una riduzione significativa dell'ispessimento intimale, sia (immagine a destra) una modificazione sostanziale del profilo lipidico, con aumento delle HDL e riduzione delle sottoclassi 3, 4 e 5 di LDL, più aterogene.



35. Adesso è noto che i GLP1-ra agiscono a livello sistemico e che in tutto l'organismo esistono recettori specifici. La stimolazione di questi recettori ottiene effetti protettivi a livello di svariati organi, specie cuore, vasi, rene, cervello, muscoli scheletrici e fegato.



36. Particolarmente importanti, per l'argomento di oggi, sono gli effetti protettivi sulle arterie. Effetti indiretti: riduzione della PA, riduzione del peso e miglioramento del metabolismo glucidico. Ed effetti diretti: aumento di produzione di NO, riduzione di produzione di selectina e altre proteine di adesione → miglioramento della funzione endoteliale; inibizione della proliferazione neointimale; riduzione dell'infiammazione; riduzione dell'accumulo di lipidi.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

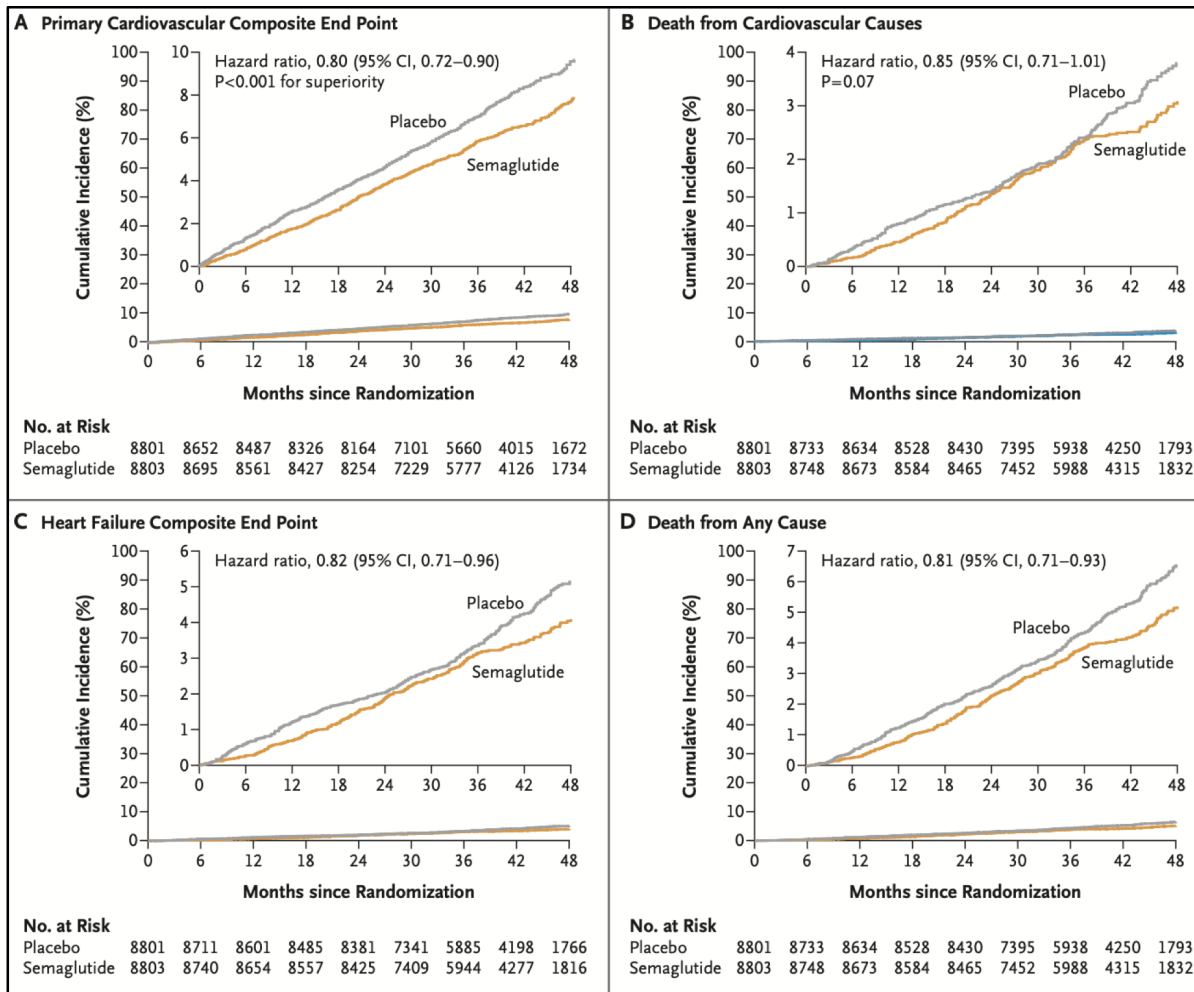
ESTABLISHED IN 1912 DECEMBER 14, 2023 VOL. 389 NO. 24

Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes

A. Michael Lincoff, M.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Helen M. Colhoun, M.D., John Deanfield, M.D., Scott S. Emerson, M.D., Ph.D., Sille Esbjerg, M.Sc., Søren Hardt-Lindberg, M.D., Ph.D., G. Kees Hovingh, M.D., Ph.D., Steven E. Kahn, M.B., Ch.B., Robert F. Kushner, M.D., Ildiko Lingvay, M.D., M.P.H., Tugce K. Oral, M.D., Marie M. Michelsen, M.D., Ph.D., Jorge Plutzky, M.D., Christoffer W. Tornøe, Ph.D., and Donna H. Ryan, M.D., for the SELECT Trial Investigators*

SELECT trial - 2023

OBESI
senza
DIABETE



37. Questi risultati sono la conseguenza del miglioramento del compenso glicemico? Solo in misura minore, dato che risultati analoghi sono stati dimostrati in soggetti obesi ma NON diabetici.

Liraglutide Improved Cardiometabolic Parameters More in Obese than in Non-obese Patients with Type 2 Diabetes: A Real-World 18-Month Prospective Study

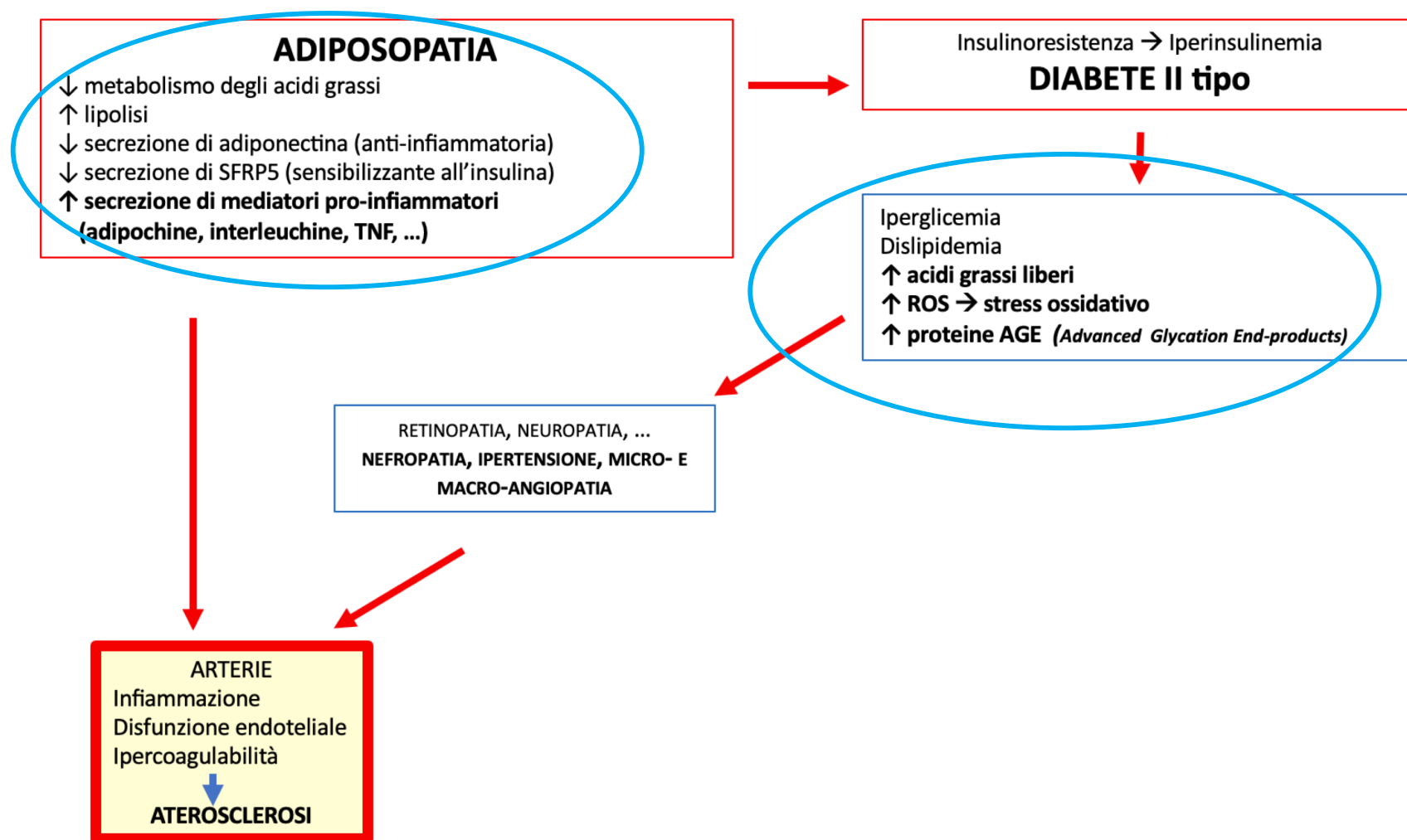
Dragana Nikolic · Angelo M. Patti · Rosaria V. Giglio ·
Roberta Chianetta · Giuseppa Castellino · Antonio Magán-Fernández ·
Roberto Citarrella · Nikolaos Papanas · Andrej Janez · Anca Pantea Stoian ·

diabetici non obesi				diabetici obesi			
	Baseline	18 months	<i>p</i>		Baseline	18 months	<i>p</i>
Waist circumference (cm)	97 ± 9	92 ± 9	0.0067	Waist circumference (cm)	116 ± 15	109 ± 15	0.0236
Body weight (kg)	72 ± 10	69 ± 10	0.3190	Body weight (kg)	96 ± 17	90 ± 17	0.0471
Body mass index (kg/m ²)	26 ± 2	25 ± 3	0.1413	Body mass index (kg/m ²)	35 ± 5	33 ± 5	0.0425
Glycemia (mmol/l)	9.1 ± 3.8	7.1 ± 2.4	< 0.0001	Glycemia (mmol/l)	9.6 ± 3.2	7.3 ± 2.7	< 0.0001
HbA1c (%)	8.8 ± 0.9	6.8 ± 0.9	< 0.0001	HbA1c (%)	8.8 ± 0.9	6.8 ± 1.2	< 0.0001
Total cholesterol (mmol/l)	4.6 ± 1.3	4.3 ± 0.8	0.0518	Total cholesterol (mmol/l)	4.7 ± 1.5	4.2 ± 1.0	0.0197
Triglycerides (mmol/l)	1.8 ± 1.5	1.4 ± 0.6	0.0912	Triglycerides (mmol/l)	1.9 ± 0.8	1.6 ± 0.8	0.0998
LDL cholesterol (mmol/l)	2.7 ± 1.2	2.4 ± 0.7	0.0998	LDL cholesterol (mmol/l)	2.7 ± 1.4	2.2 ± 0.9	0.0177
HDL cholesterol (mmol/l)	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.3	0.2552	HDL cholesterol (mmol/l)	1.14 ± 0.3	1.23 ± 0.3	0.3097
Carotid IMT (mm)	0.97 ± 0.18	0.78 ± 0.16	< 0.0001	Carotid IMT (mm)	0.97 ± 0.17	0.78 ± 0.22	< 0.0001

IMT intima-media thickness

*Significant difference from baseline after 6 months of treatment (*p* < 0.05)

38. E, d'altra parte, non sono nemmeno la semplice conseguenza della riduzione del peso corporeo: anche nei diabetici non obesi i risultati sono evidenti, benché meno importanti, con particolare riferimento all'effetto antiaterogeno.



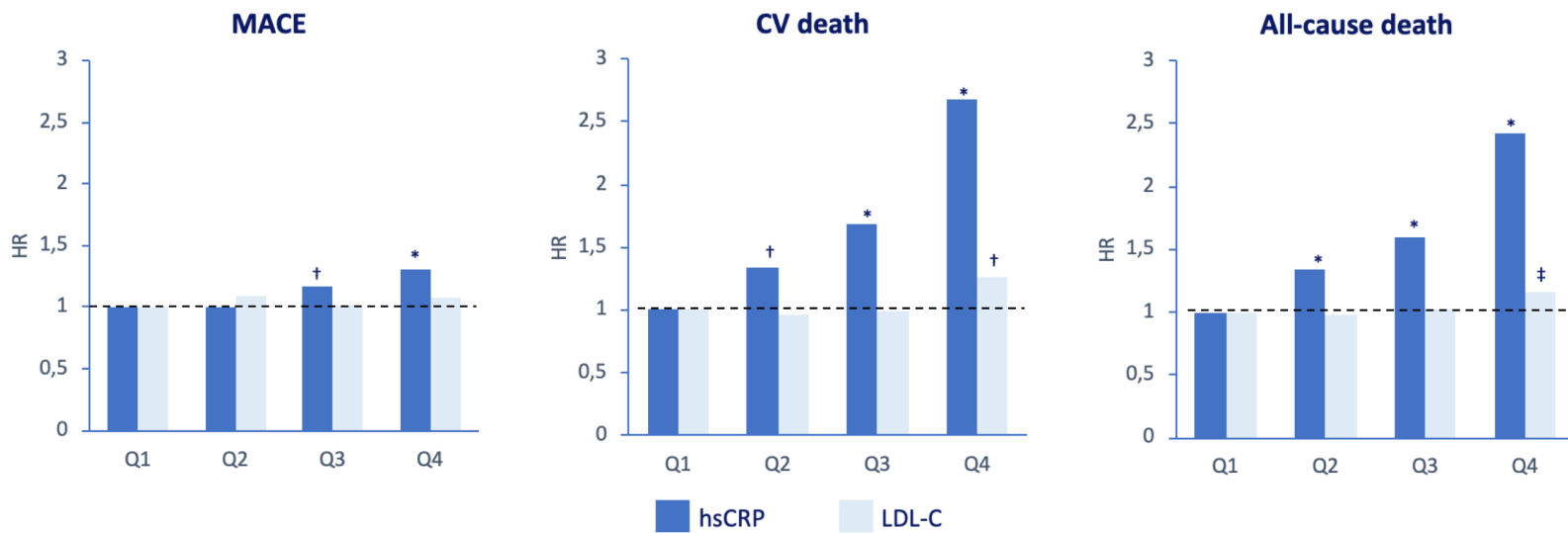
39. In definitiva, oltre all'indubbio beneficio metabolico e sul peso corporeo, ciò che accomuna questi farmaci è l'importante effetto anti-infiammatorio che è alla base degli effetti nefasti del sodalizio tra ADIPOSOPATIA e DIABETE

- La correlazione fra infiammazione e diabete fu dimostrata nel 1876 da Ebstein: alte dosi di salicilato di sodio erano in grado di ridurre la glicosuria nei diabetici.
- La correlazione è anche inversa: l'iperglicemia intensifica l'infiammazione cronica e si correla con elevati livelli di biomarkers infiammatori

40. La correlazione tra infiammazione e diabete è nota da tempo: l'infiammazione favorisce il diabete, così come il diabete si correla con l'infiammazione.

hsCRP is a stronger predictor of MACE, CV death and all cause mortality than LDL-C¹

Collaborative analysis from PROMINENT, REDUCE-IT and STRENGTH, n= 31,245



Q1 serves as the referent value ; *p<0.0001; †p<0.01; ‡p<0.05

CV, cardiovascular; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; HR, hazard ratio; MACE, major adverse cardiovascular event; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Q, quartile of increasing baseline levels of hsCRP or LDL-C

Ridker PM et al. *Lancet* 2023;S0140-6736(23)00215-5

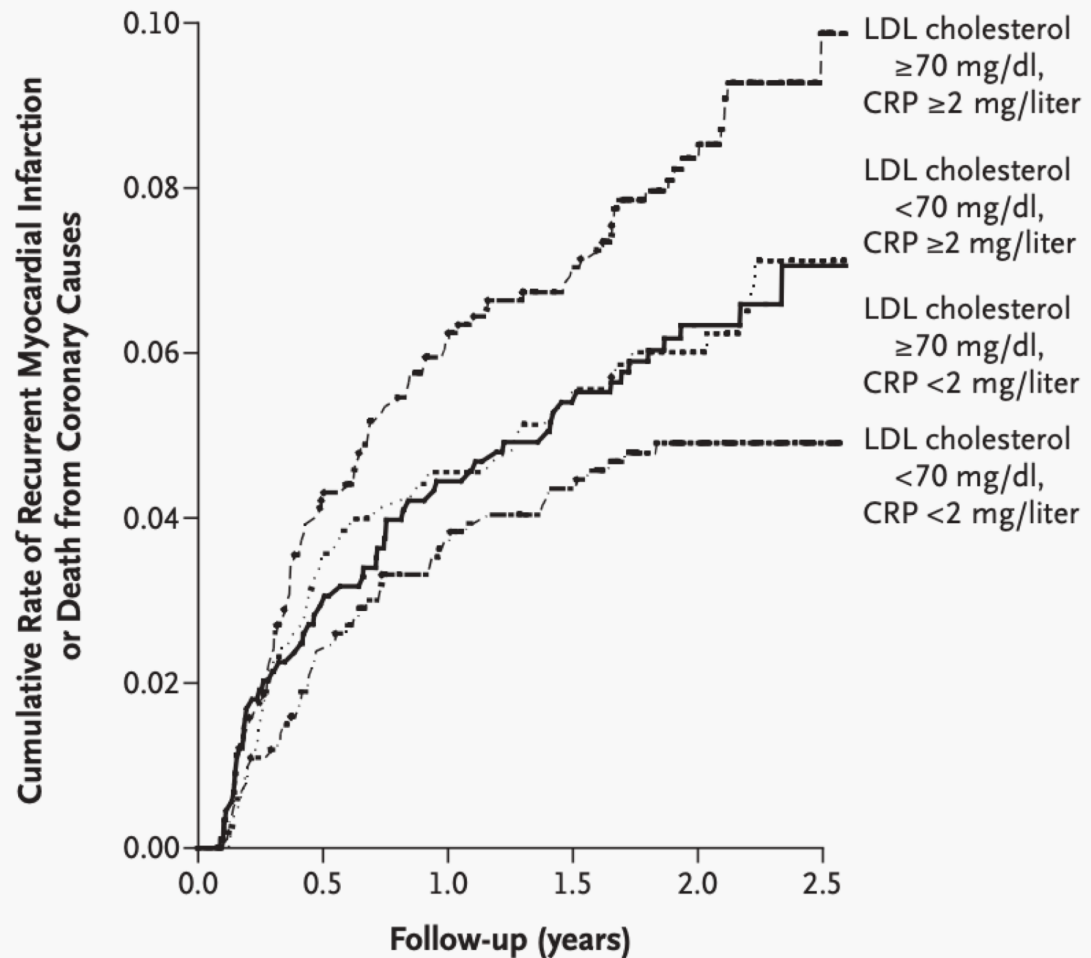
41. D'altra parte è noto da tempo che i marker di infiammazione sono predittori di mortalità più potenti di LDL-colesterolo

ORIGINAL ARTICLE

C-Reactive Protein Levels and Outcomes after Statin Therapy

Paul M. Ridker, M.D., Christopher P. Cannon, M.D., David Morrow, M.D.,
Nader Rifai, Ph.D., Lynda M. Rose, M.S., Carolyn H. McCabe, B.S.,
Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., and Eugene Braunwald, M.D.,
for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy—
Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT–TIMI 22) Investigators

N ENGL J MED 352;1 WWW.NEJM.ORG JANUARY 6, 2005

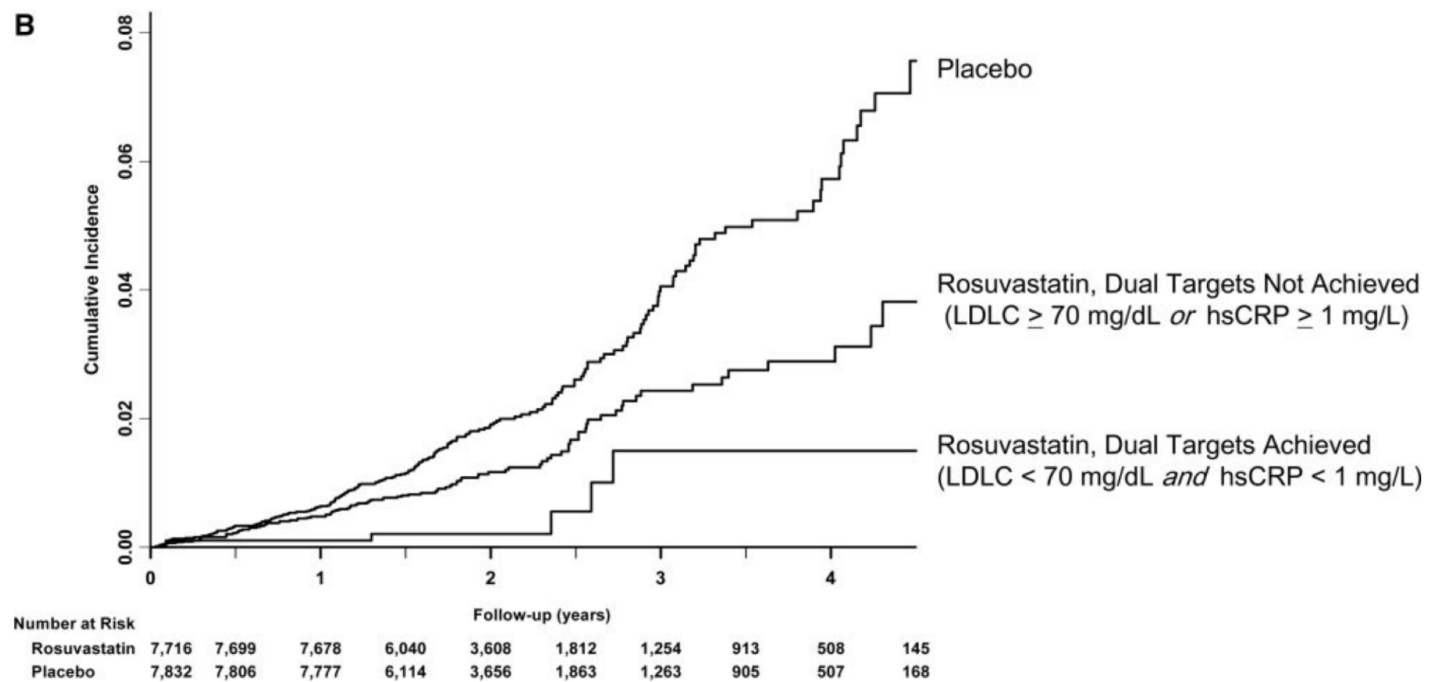


42. Il potere predittivo dei marker di infiammazione era già stato dimostrato nel trial PROVE-IT, nel quale il beneficio dell'atorvastatina ad alta dose, pur significativo con il raggiungimento di LDL < 70 mg/dl, era molto maggiore se si associava ad una riduzione di PCR al di sotto di 2 mg/l.

The JUPITER Trial

Results, Controversies, and Implications for Prevention

Paul M Ridker, MD, MPH



43. Risultati sostanzialmente identici a quelli del trial Jupiter con rosuvastatina.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

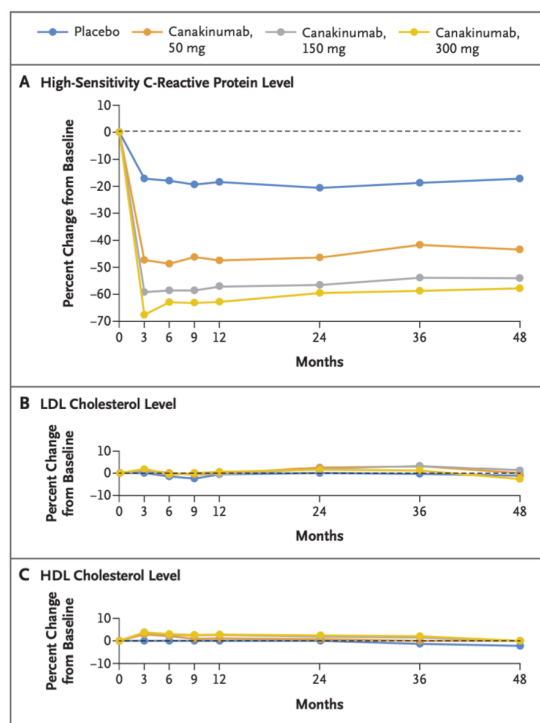
ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 21, 2017

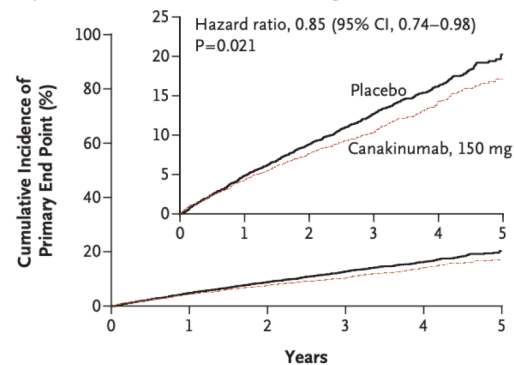
VOL. 377 NO. 12

Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease

P.M. Ridker, B.M. Everett, T. Thuren, J.G. MacFadyen, W.H. Chang, C. Ballantyne, F. Fonseca, J. Nicolau, W. Koenig, S.D. Anker, J.J.P. Kastelein, J.H. Cornel, P. Pais, D. Pella, J. Genest, R. Cifkova, A. Lorenzatti, T. Forster, Z. Kobalava, L. Vida-Simiti, M. Flather, H. Shimokawa, H. Ogawa, M. Dellborg, P.R.F. Rossi, R.P.T. Troquay, P. Libby, and R.J. Glynn, for the CANTOS Trial Group*



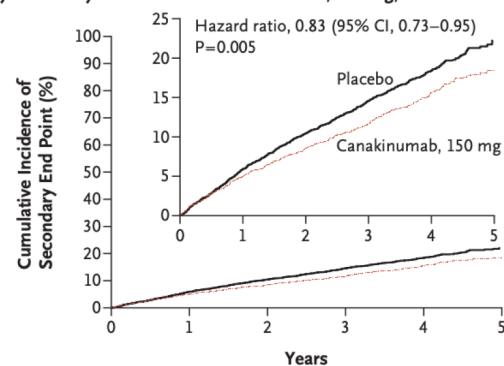
B Primary End Point with Canakinumab, 150 mg, vs. Placebo



No. at Risk

Placebo	3344	3141	2973	2632	1266	210
Canakinumab	2284	2151	2057	1849	907	207

D Key Secondary End Point with Canakinumab, 150 mg, vs. Placebo



No. at Risk

Placebo	3344	3107	2921	2578	1238	206
Canakinumab	2284	2135	2039	1824	892	201

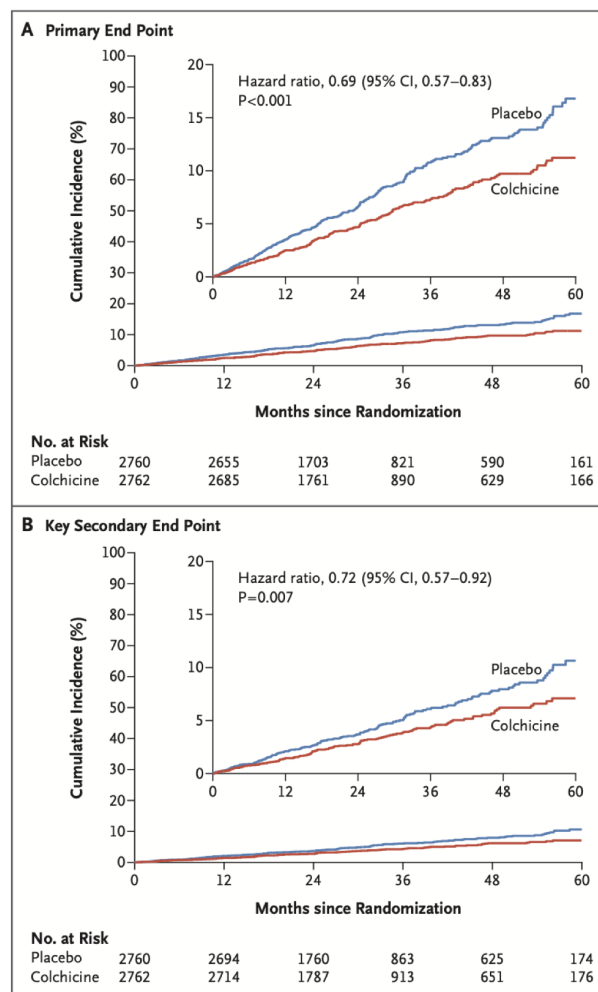
44. Il dato è confermato da studi che dimostrano un miglioramento dei MACE con terapia anti-infiammatoria pura in assenza di effetto su LDL e HDL, ad esempio con Kanamimumab 150 mg

ORIGINAL ARTICLE

Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease

S.M. Nidorf, A.T.L. Fiolet, A. Mosterd, J.W. Eikelboom, A. Schut, T.S.J. Opstal, S.H.K. The, X.-F. Xu, M.A. Ireland, T. Lenderink, D. Latchem, P. Hoogslag, A. Jerzewski, P. Nierop, A. Whelan, R. Hendriks, H. Swart, J. Schaap, A.F.M. Kuijper, M.W.J. van Hesse, P. Saklani, I. Tan, A.G. Thompson, A. Morton, C. Judkins, W.A. Bax, M. Dirksen, M. Alings, G.J. Hankey, C.A. Budgeon, J.G.P. Tijssen, J.H. Cornel, and P.L. Thompson, for the LoDoCo2 Trial Investigators*

n engl j med 383;19 nejm.org November 5, 2020

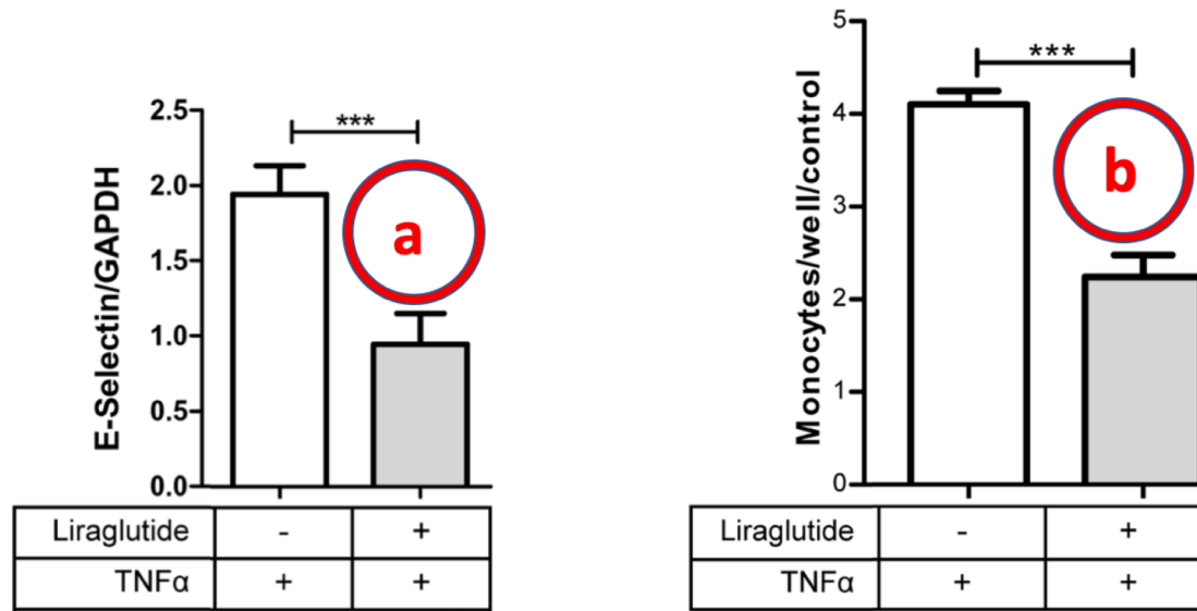


45. ... e, analogamente, con colchicina.

Liraglutide riduce

a la liberazione di Selectina (molecola di adesione) e

b l'adesione dei monociti



46. Non possiamo dire se l'effetto anti-infiammatorio sia quello più importante dei GLP1-ra. Certamente però possiamo affermare che è tra i principali. E' ampiamente dimostrato in colture di cellule ...

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 2, 2015

VOL. 373 NO. 1

A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management

Xavier Pi-Sunyer, M.D., Arne Astrup, M.D., D.M.Sc., Ken Fujioka, M.D., Frank Greenway, M.D.,
Alfredo Halpern, M.D., Michel Krempf, M.D., Ph.D., David C.W. Lau, M.D., Ph.D., Carel W. le Roux, F.R.C.P., Ph.D.,
Rafael Violante Ortiz, M.D., Christine Bjørn Jensen, M.D., Ph.D., and John P.H. Wilding, D.M.,
for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group*

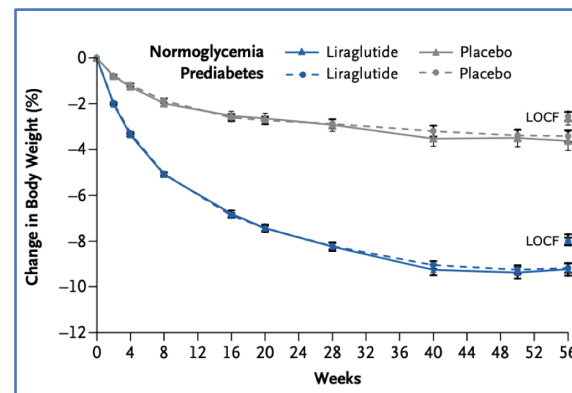
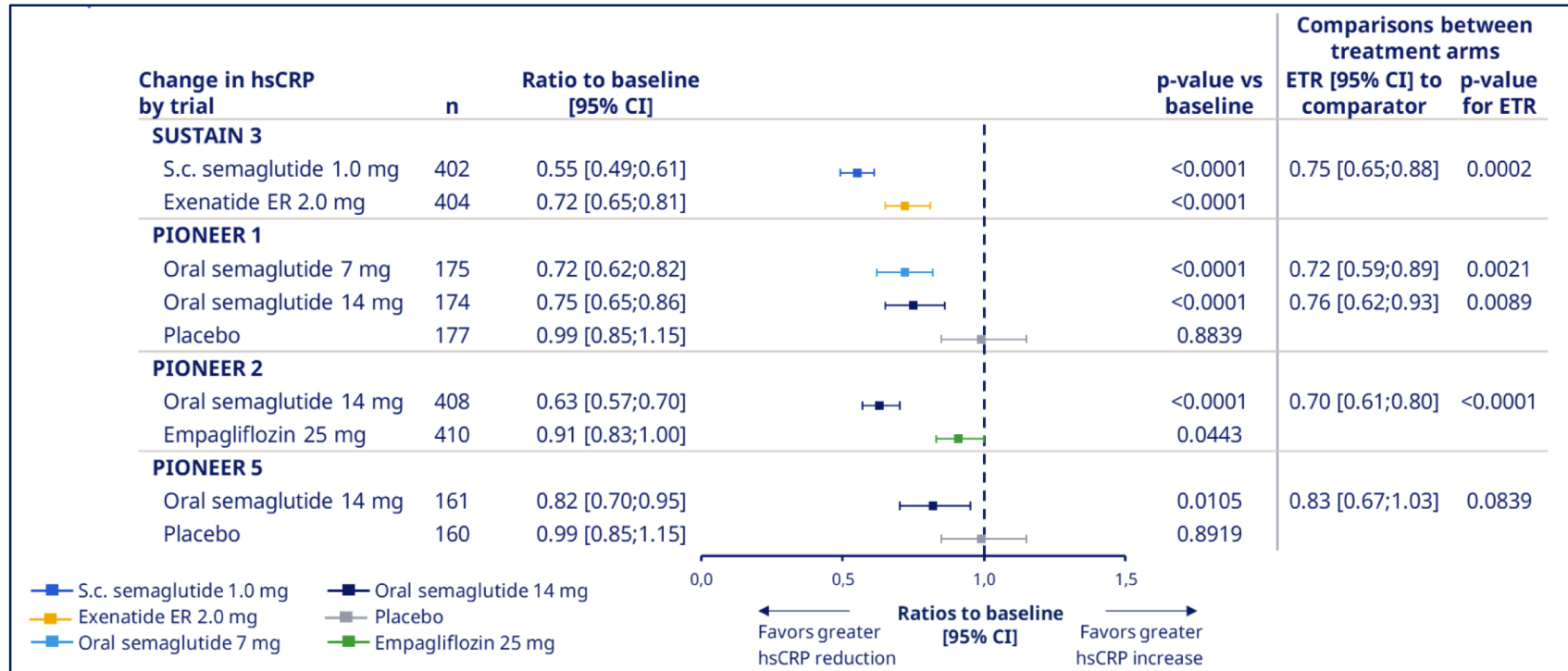


Table S7. Observed Mean Changes in Cardiovascular Biomarkers and Quality of Life between Baseline and Week 56.*

End point	Liraglutide 3.0 mg s.c. (N=2437)	Placebo (N=1225)	Estimated treatment difference for liraglutide vs. placebo (95% CI)†	P value
Cardiovascular biomarkers				
hsCRP (%)	-37.8	-10.1	-30.5 (-34.3 to -26.5)	<0.001
PAI-1 (%)‡	—	—	-21.3 (-25.7 to -16.7)	<0.001
Adiponectin (%)	11.5	3.0	8.5 (5.5 to 11.6)	<0.001
Fibrinogen (%)	1.0	0.6	0.5 (-1.2 to 2.1)	0.59
Urinary albumin:creatinine ratio (%)	12.6	14.9	-3.6 (-10.1 to 3.4)	0.31

47. ... in studi clinici con liraglutide: riduzione significativa di hsCRP, PAI-1 e adiponectina ...

Semaglutide orale riduce significativamente hsCRP



48. ... e in studi clinici con semaglutide: riduzione della hsPCR.

2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes

SGLT2 inhibitors with proven CV benefit are recommended in patients with T2DM and CCS to reduce CV events, independent of baseline or target HbA1c and independent of concomitant glucose-lowering medication.	I	A
The GLP-1 receptor agonist semaglutide should be considered in CCS patients without diabetes, but with overweight or obesity (BMI >27 kg/m ²), to reduce CV mortality, MI, or stroke.	IIa	B
Anti-inflammatory drugs in patients with chronic coronary syndrome—Section 4		
In CCS patients with atherosclerotic CAD, low-dose colchicine (0.5 mg daily) should be considered to reduce myocardial infarction, stroke, and need for revascularization.	IIa	A

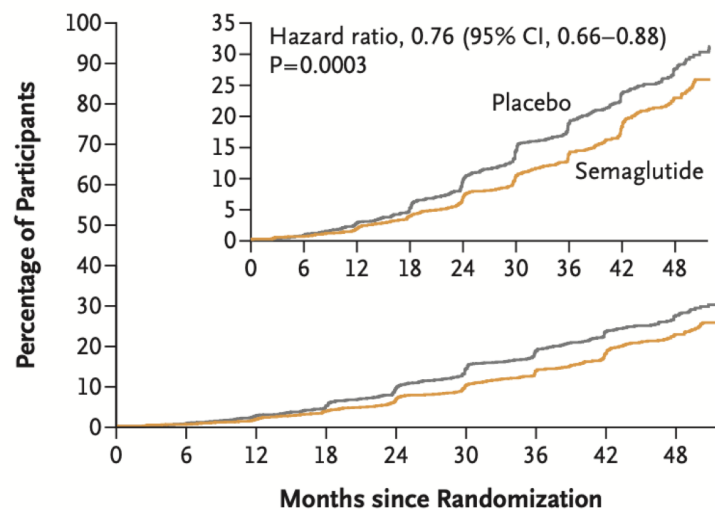
49. Sulla base di questi studi, le ultime linee guida europee per il trattamento delle sindromi coronariche consiglia fortemente i GLP1-ra (classe di indicazione IIa) in pazienti non diabetici ma con sovrappeso o obesità per ridurre mortalità cardio-vascolare, infarto miocardico o stroke.

Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease
in Patients with Type 2 Diabetes

FLOW trial

NEJM 2024

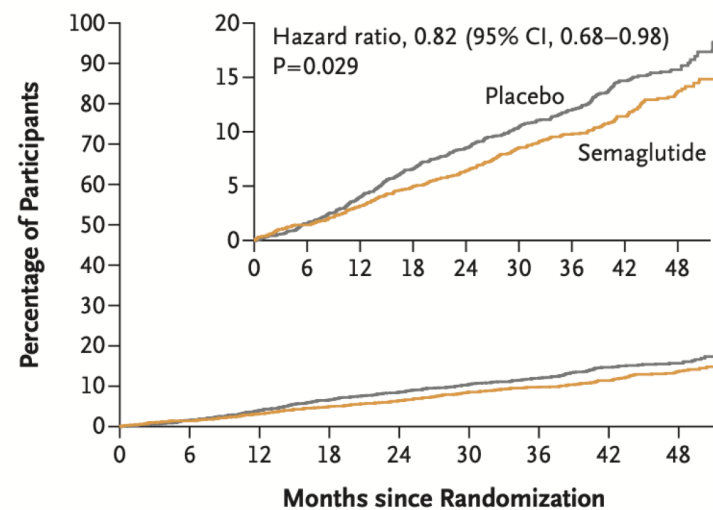
A First Major Kidney Disease Event



No. at Risk

Placebo	1766	1736	1682	1605	1516	1408	1048	660	354
Semaglutide	1767	1738	1693	1640	1572	1489	1131	742	392

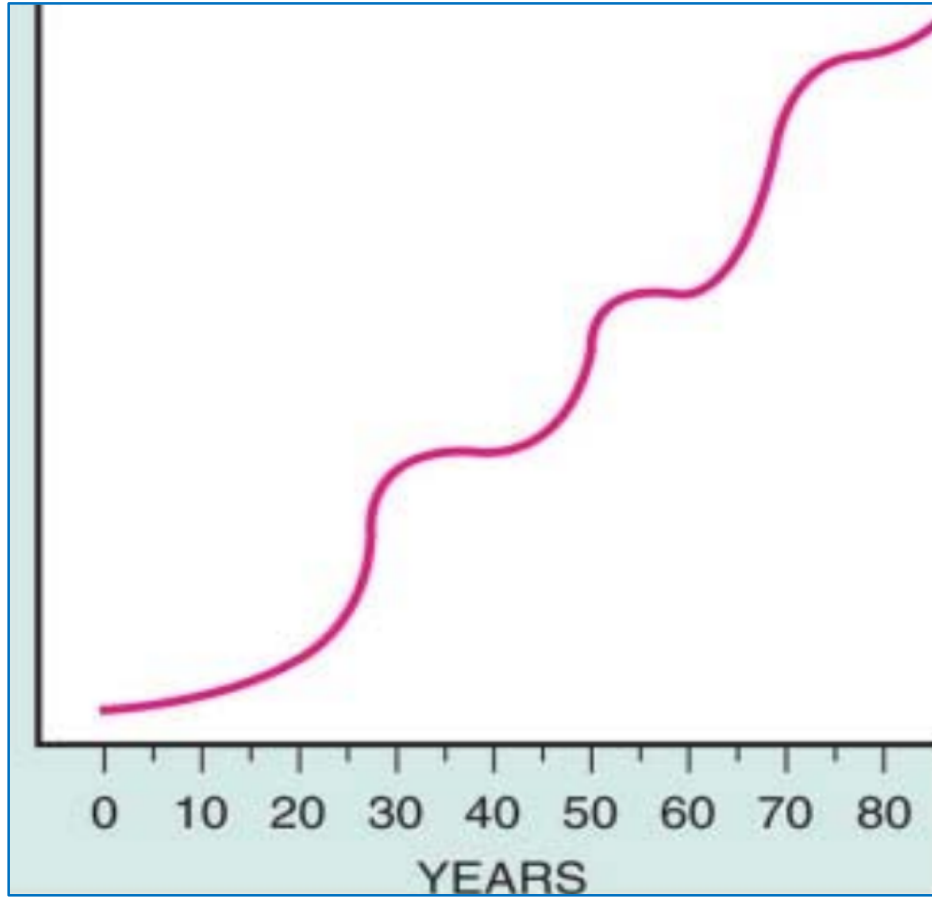
E First Major Cardiovascular Event



No. at Risk

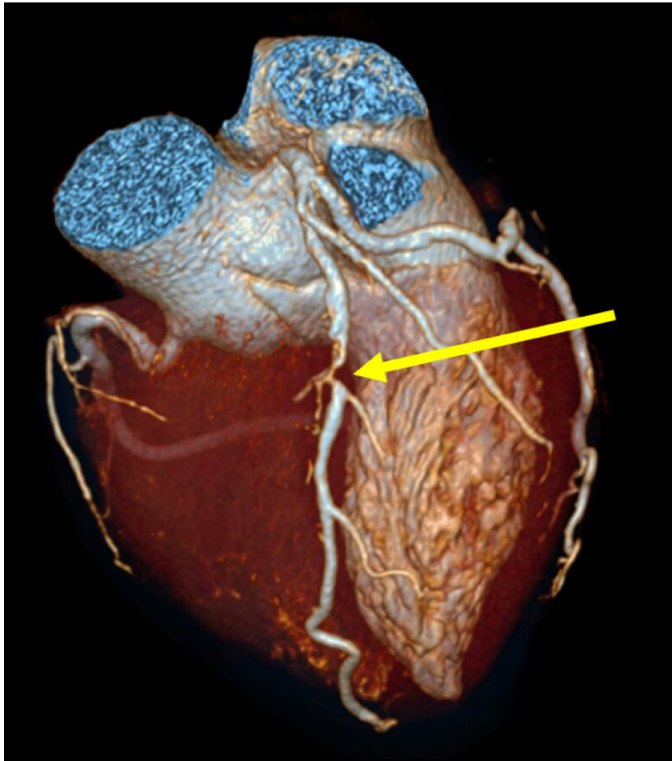
Placebo	1766	1721	1663	1583	1535	1478	1133	731	418
Semaglutide	1767	1725	1672	1622	1575	1515	1176	793	430

50. Non dimentichiamo gli effetti di protezione renale, scenario in cui possiamo avvalerci di pochi farmaci: SGLT2-i, in prima fila, e poi ACE-inibitori, sartani, GLP1-ra e, nei soggetti diabetici, finerenone.



*Braunwald's Heart Disease, a Textbook of
Cardiovascular Medicine 7th edition 2005 ED.
Elsevier Saunders*

51. Prima di concludere vorrei ricordare che la storia naturale della coronaropatia è sempre stata caratterizzata da un andamento non lineare, con periodiche fasi di improvviso peggioramento.



- Ogni anno in Italia 1 persona ogni 1.000 abitanti muore di morte improvvisa (60.000 persone/anno).
- La stragrande maggioranza dei soggetti morti improvvisamente ha un rischio C-V basso o moderato.
- La morte improvvisa è quasi sempre per FV all'esordio di IMA
- Il 75% di **tutti** gli infarti si verifica su placche non critiche e asintomatiche.

52. Nonostante i formidabili progressi delle terapie, sia farmacologiche che interventistiche, e nonostante la crescente consapevolezza dell'importanza della prevenzione primaria, le malattie cardio-vascolari continuano ad essere drammaticamente e di gran lunga la causa principale di morte nel mondo occidentale. In particolare, negli ultimi decenni, non vi è stata alcuna riduzione dell'incidenza di morte improvvisa. Ebbene, la stragrande maggioranza delle morti improvvise avviene per cause cardiache (quasi sempre per fibrillazione ventricolare all'esordio di un infarto miocardico), in soggetti asintomatici e con un rischio cardio-vascolare, al momento del decesso, basso o moderato.

- La documentazione di placche anche non critiche va considerato un indicatore indipendente di rischio altissimo
- Una prevenzione ben condotta allunga la vita e fa risparmiare.
Quindi:
 - Occorre aggiornare, semplificare e liberalizzare le regole prescrittive (il che non significa negare l'importanza dei Piani Terapeutici!)
 - I medici devono aumentare la propria consapevolezza sull'utilità di una rigorosa prevenzione primaria, sia igienica (fumo, alimentazione, attività fisica) sia con farmaci: ipocolesterolemizzanti, SGLT2-i, GLP1-ra, ...

53. Queste considerazioni ci devono indurre ad adottare un atteggiamento più «aggressivo» nella prevenzione cardio-vascolare, perché le carte del rischio hanno un valore predittivo troppo basso nel singolo individuo. Ad esempio, le placche ateromasiche coronariche o carotidee dovrebbero configurare un rischio molto alto, anche in assenza di altri fattori di rischio e anche in assenza di stenosi critica, se si considera che la maggioranza degli infarti del miocardio e degli stroke avviene su placche non critiche. In questi soggetti tutte le misure di prevenzione dovrebbero essere attuate con il massimo rigore, con particolare riferimento ad appropriate norme igieniche (abolizione del fumo, sana alimentazione, controllo del peso anche con attività fisica regolare) e all'utilizzo di farmaci, specie ipocolesterolemizzanti, SGLT2-i e GLP1-ra.

I molti volti del rischio cardiovascolare

Grazie

10 LUGLIO | **18** SETTEMBRE

9 OTTOBRE | **6** NOVEMBRE

4 DICEMBRE

Cantieri Culturali
della Zisa

Crediti n **20**
per la partecipazione ai 5 eventi formativi

