



Associazione
Medici
Endocrinologi



ITALIAN CHAPTER

2nd AME Diabetes Update

Diabete mellito e danno macrovascolare:
gestione clinica

Bologna, 10 - 11 febbraio 2017

Novotel Bologna Fiera

Programma



Update sul danno macrovascolare: fisiopatologia e indicazioni per la prevenzione primaria

Davide Brancato

UOC Medicina Interna PO "Civico" di Partinico

Centro Regionale di Riferimento per la
Diabetologia e l'Impianto dei Microinfusori

Direttore: Vincenzo Provenzano

Ospedale Civico di Partinico (PA)





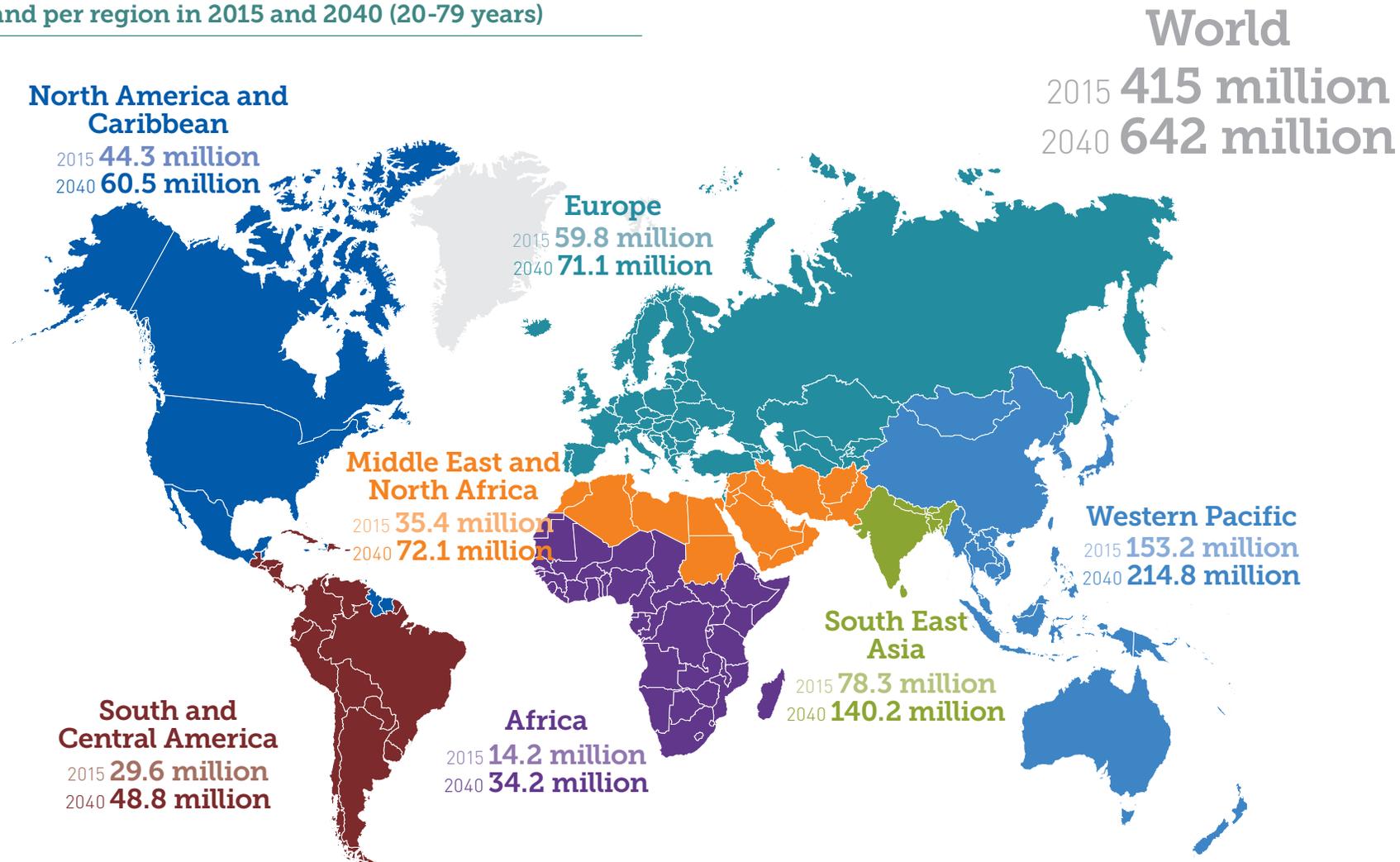
Update sul danno macrovascolare: fisiopatologia e indicazioni per la prevenzione primaria

- 
- Epidemiologia del danno macrovascolare
 - Cenni di fisiopatologia del danno macrovascolare
 - Strategie ed indicazioni per la prevenzione primaria



Stima del numero di persone con diabete mellito nel mondo 2015-2040

Estimated number of people with diabetes worldwide and per region in 2015 and 2040 (20-79 years)





Mortalità per diabete mellito nel mondo, 2015

Adults who died from diabetes, HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria



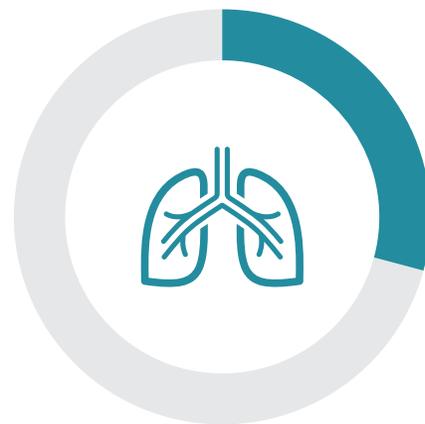
5.0 million

from diabetes
2015
IDF



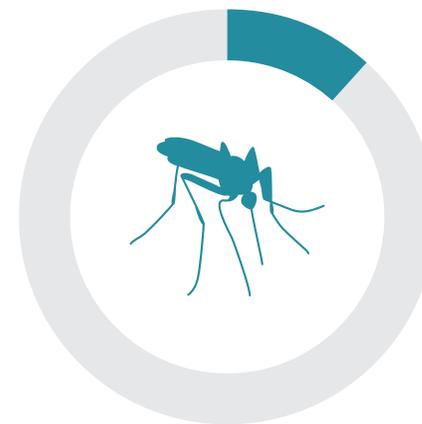
1.5 million

from HIV/AIDS
2013
WHO Global Health
Observatory Data
Repository 2013



1.5 million

from tuberculosis
2013
WHO Global Health
Observatory Data
Repository 2013



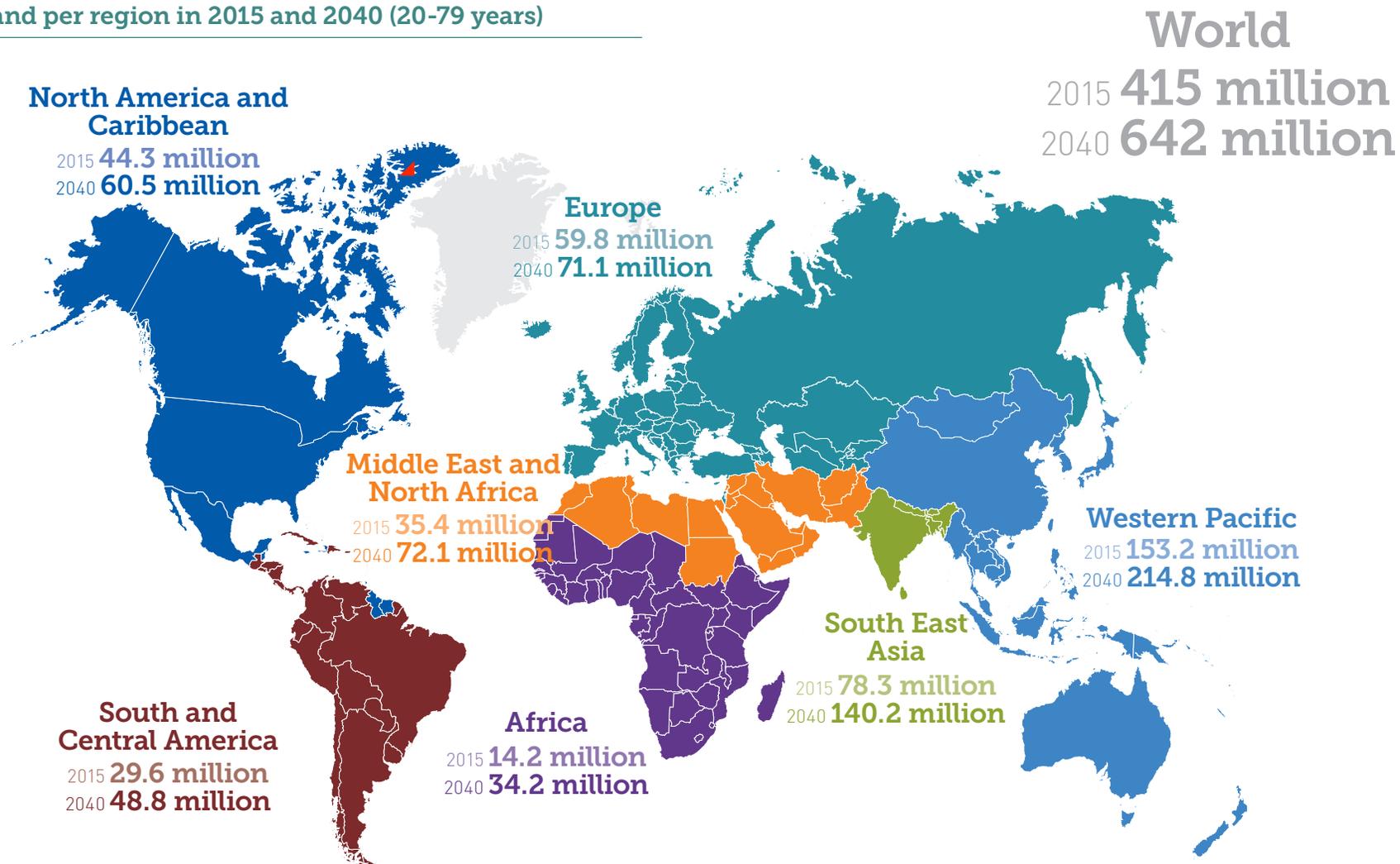
0.6 million

from malaria
2013
WHO Global Health
Observatory Data
Repository 2013



Stima del numero di persone con diabete mellito in Nord America ed in Europa, 2015-2040

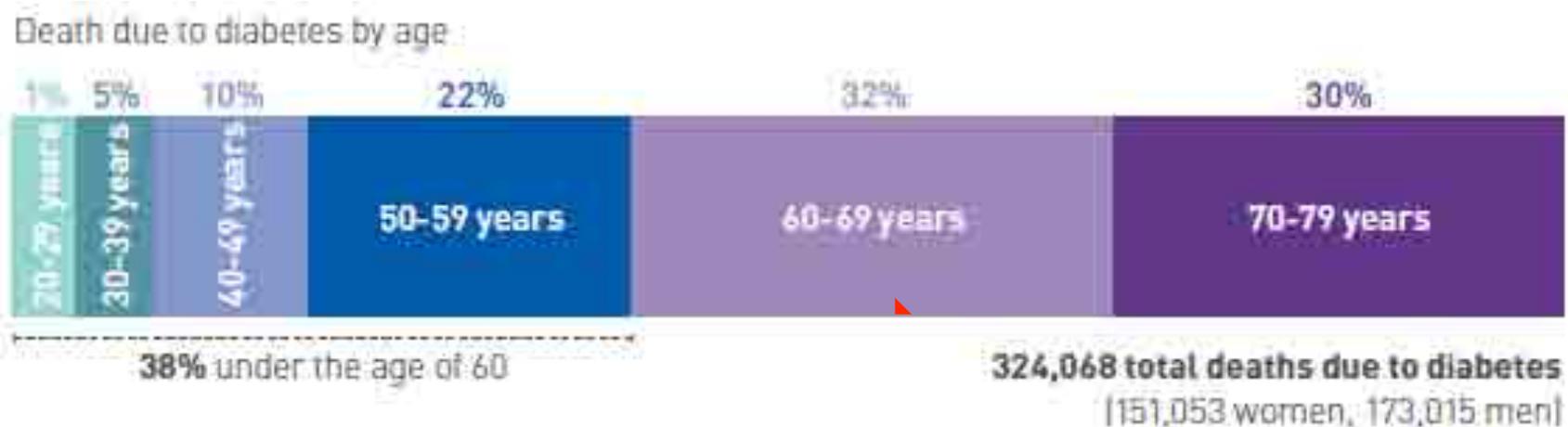
Estimated number of people with diabetes worldwide and per region in 2015 and 2040 (20-79 years)



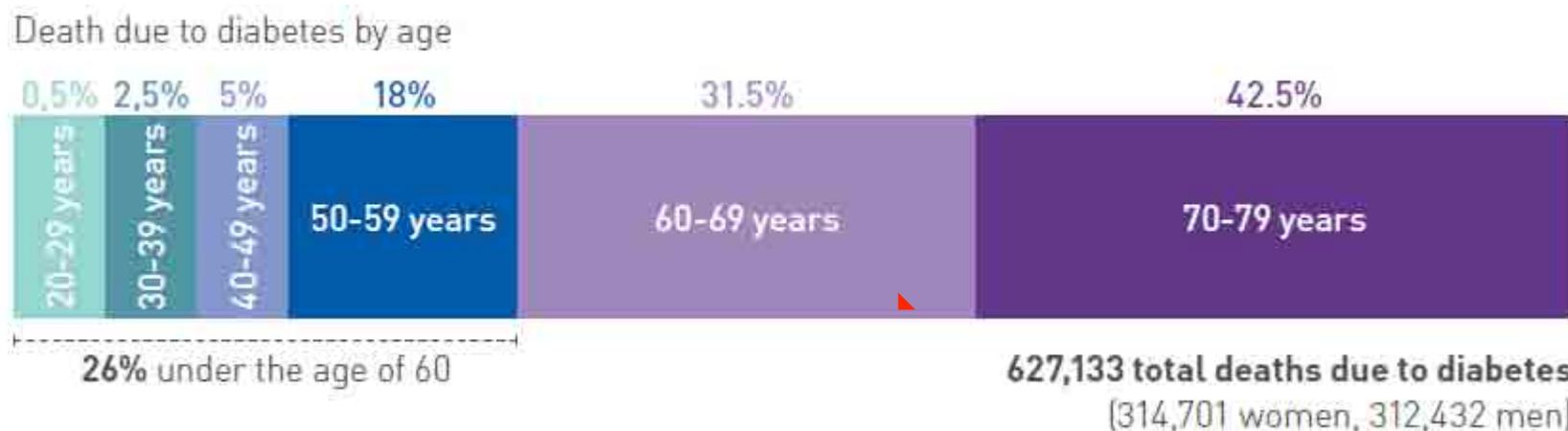


Mortalità del diabete in Nord America ed Europa, 2015

Nord America



Europa



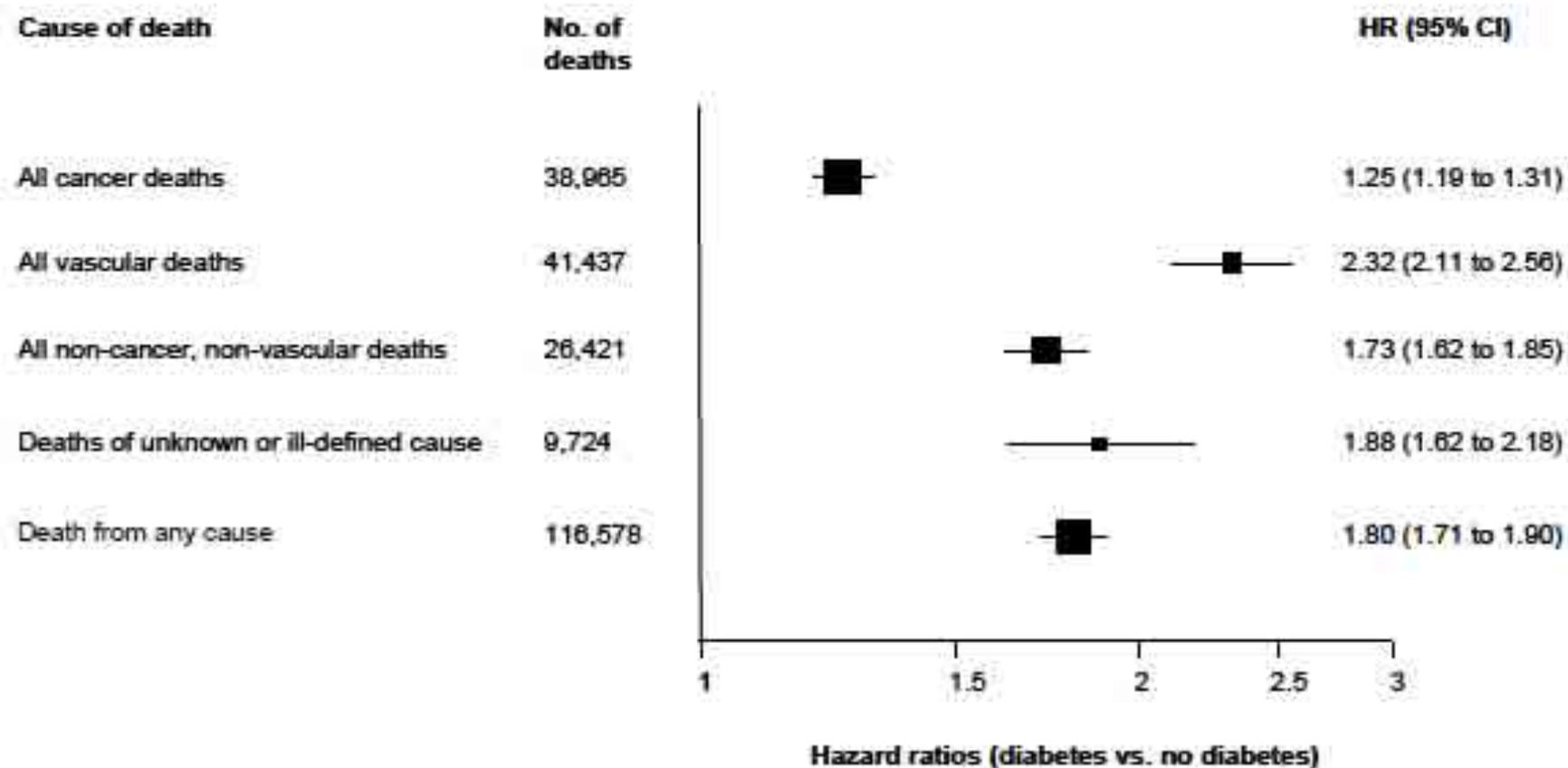


Cause di mortalità nel diabete mellito

→ Nel diabete mellito le malattie CV sono la prima causa di mortalità

→ La mortalità CV è più che raddoppiata nelle persone con diabete mellito rispetto a quelle senza diabete

Metanalisi di 97 studi prospettici (820.900 persone)



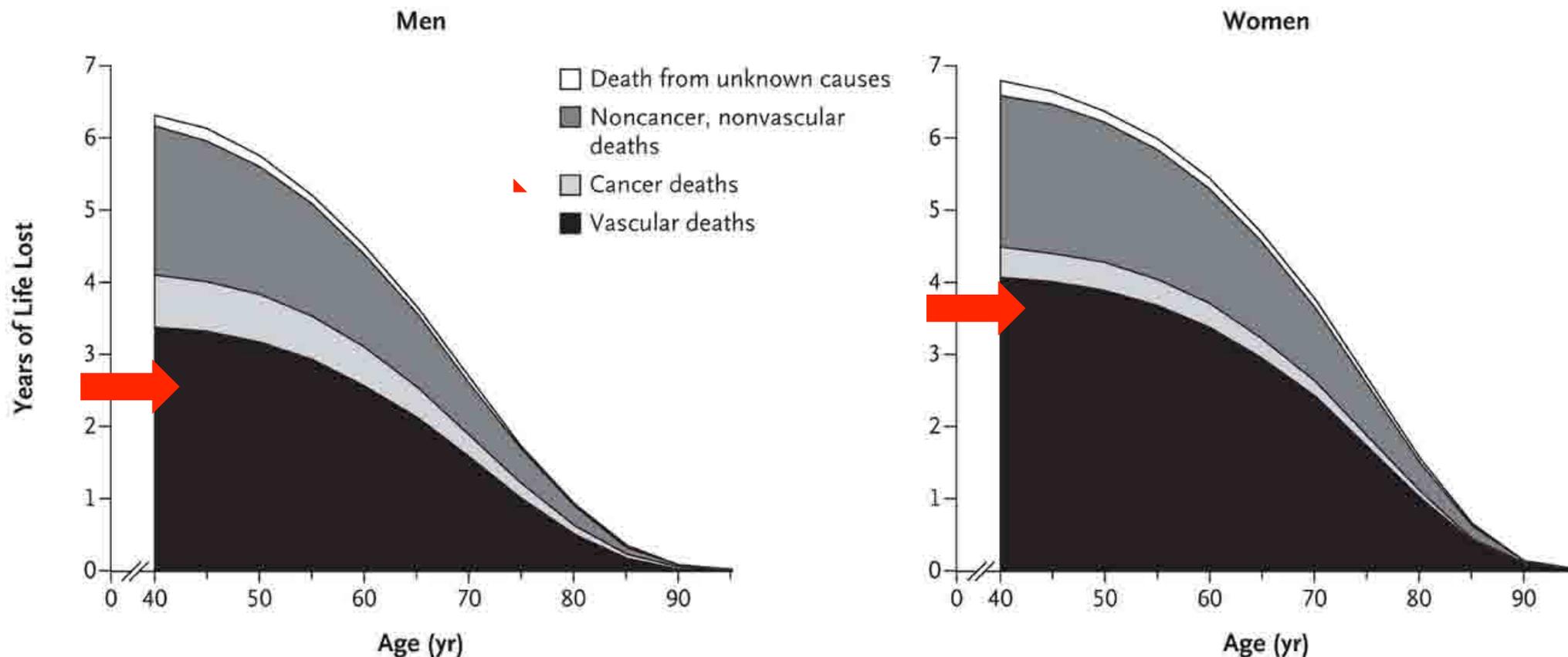


Cause di mortalità nel diabete mellito

→ Nel diabete mellito le malattie CV sono la prima causa di anni di vita «persi»

→ Il «peso» della mortalità cardiovascolare è > nelle donne

Metanalisi di 97 studi prospettici (820.900 persone)





Diabete mellito e apparato cardiovascolare: non soltanto aterosclerosi

Il diabete mellito causa:

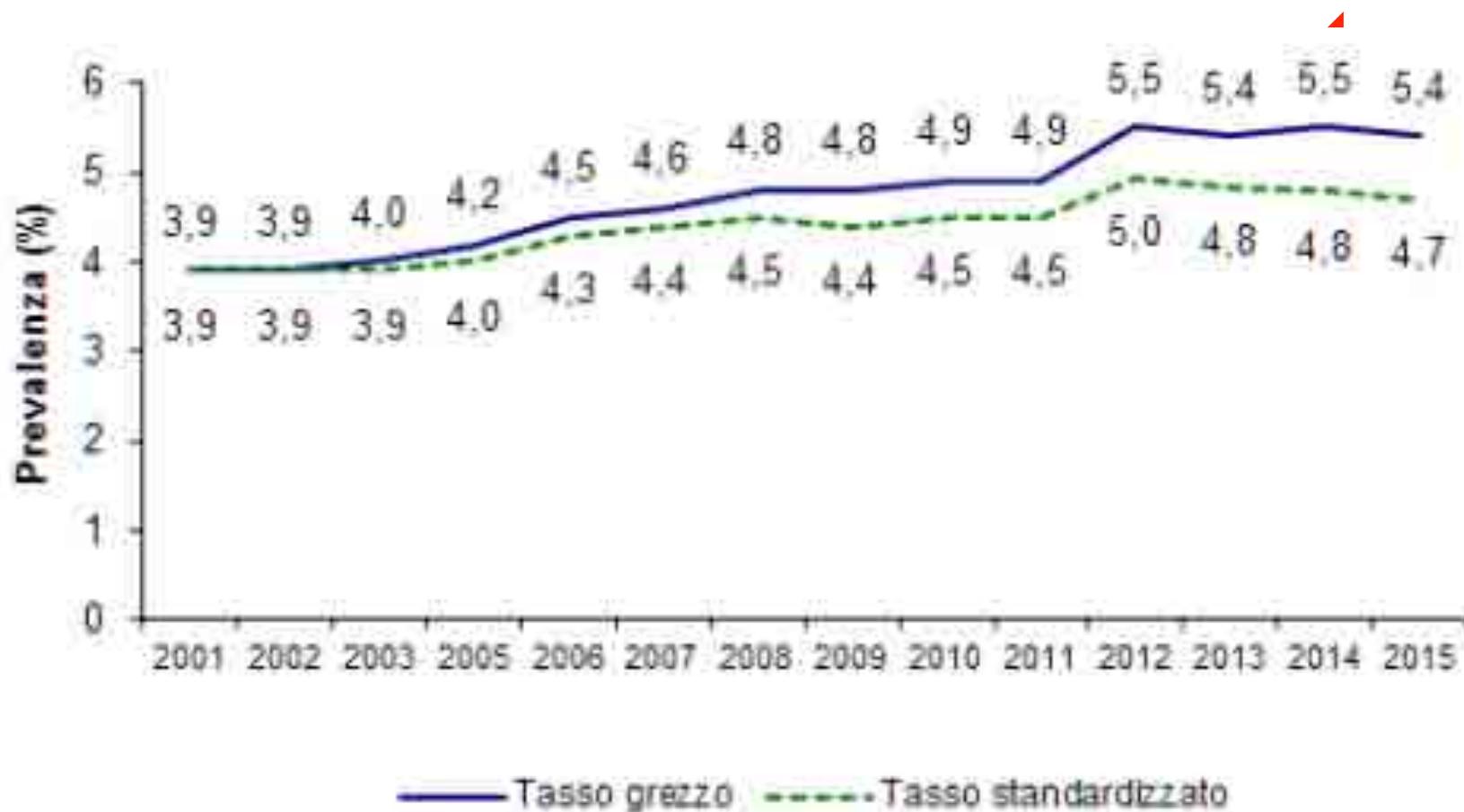
- 1) Aterosclerosi accelerata
 - Coronaropatia
 - Cerebrovasculopatia
 - Arteriopatia obliterante periferica

- 2) Cardiomiopatia diabetica → scompenso cardiaco

- 3) Neuropatia diabetica autonoma → aritmie ventricolari

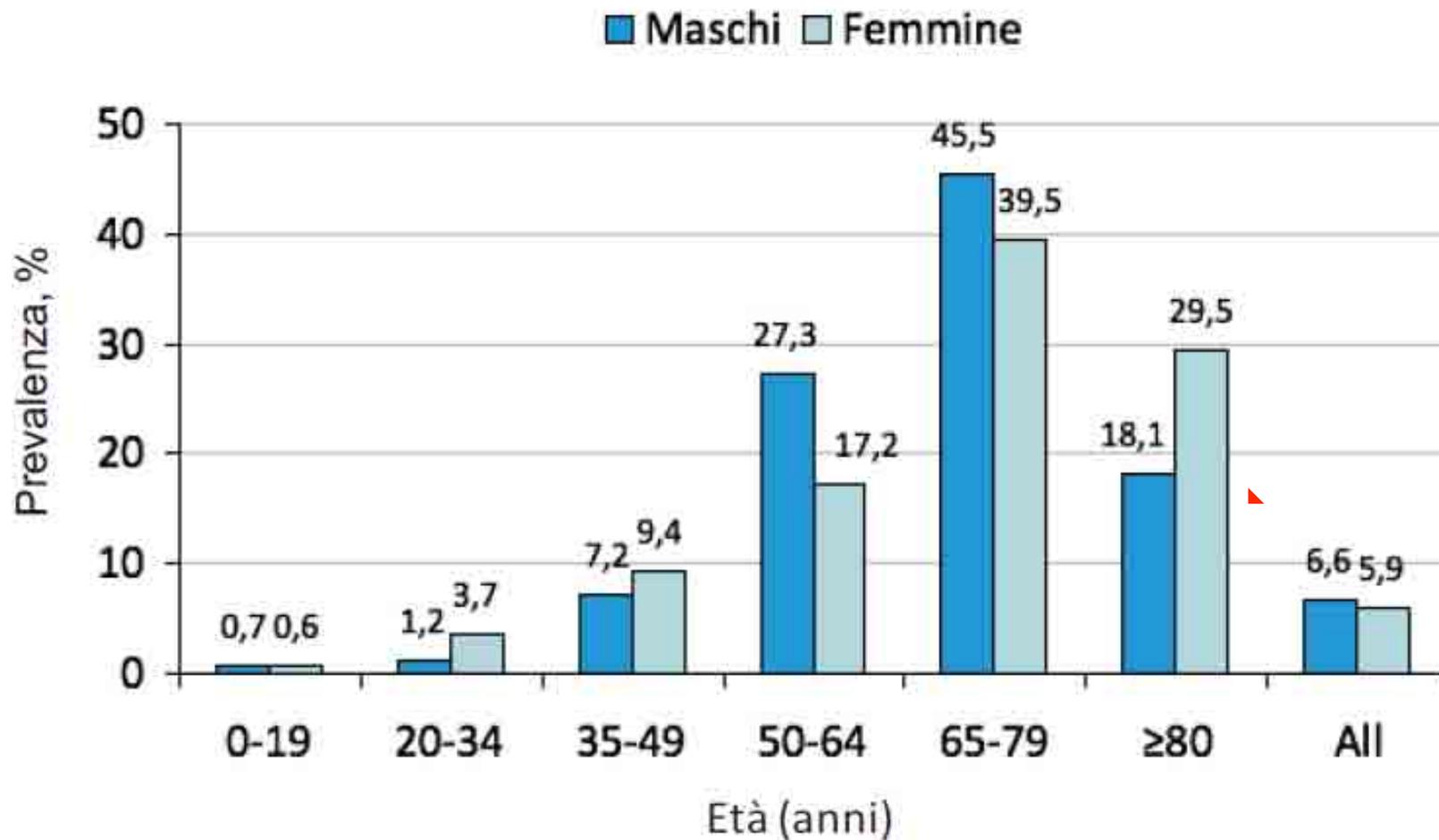


Prevalenza del diabete mellito in Italia 2001-2015 (ISTAT)





Prevalenza del diabete mellito in Italia 2015 (Osservatorio ARNO)





Trend delle complicanze del diabete in Italia, 2002-2012

Database amministrativo Regione Lombardia, residenti di 48-84 anni, 2002 and 2012.

Condizione a rischio	RR 2002	CI 95%	RR 2012	CI 95%	RR 2002 vs 2012
Coronaropatia	2.86	2.69-3.05	2.49	2.35-2.65	< 0.001
Stroke	2.30	2.17-2.44	2.09	1.96-2.22	0.005
Arteriopatia obliterante periferica	8.80	7.08-10.33	7.30	5.72-9.31	n.s
Mortalità per tutte le cause	2.01	1.95-2.08	2.22	2.16-2.29	< 0.001



Epidemiologia del danno macrovascolare

Take home messages

- L'incremento della prevalenza del diabete mellito sembra **inarrestabile**
- Le complicanze macrovascolari sono la **principale causa di mortalità nel diabete**
- Le complicanze macrovascolari continuano a **colpire le persone con diabete più di quelle senza diabete**



Update sul danno macrovascolare: fisiopatologia e indicazioni per la prevenzione primaria

- Epidemiologia del danno macrovascolare
- Cenni di fisiopatologia del danno macrovascolare
- Strategie ed indicazioni per la prevenzione primaria



Caratteristiche morfologiche dell'ateromasi coronarica diabetica

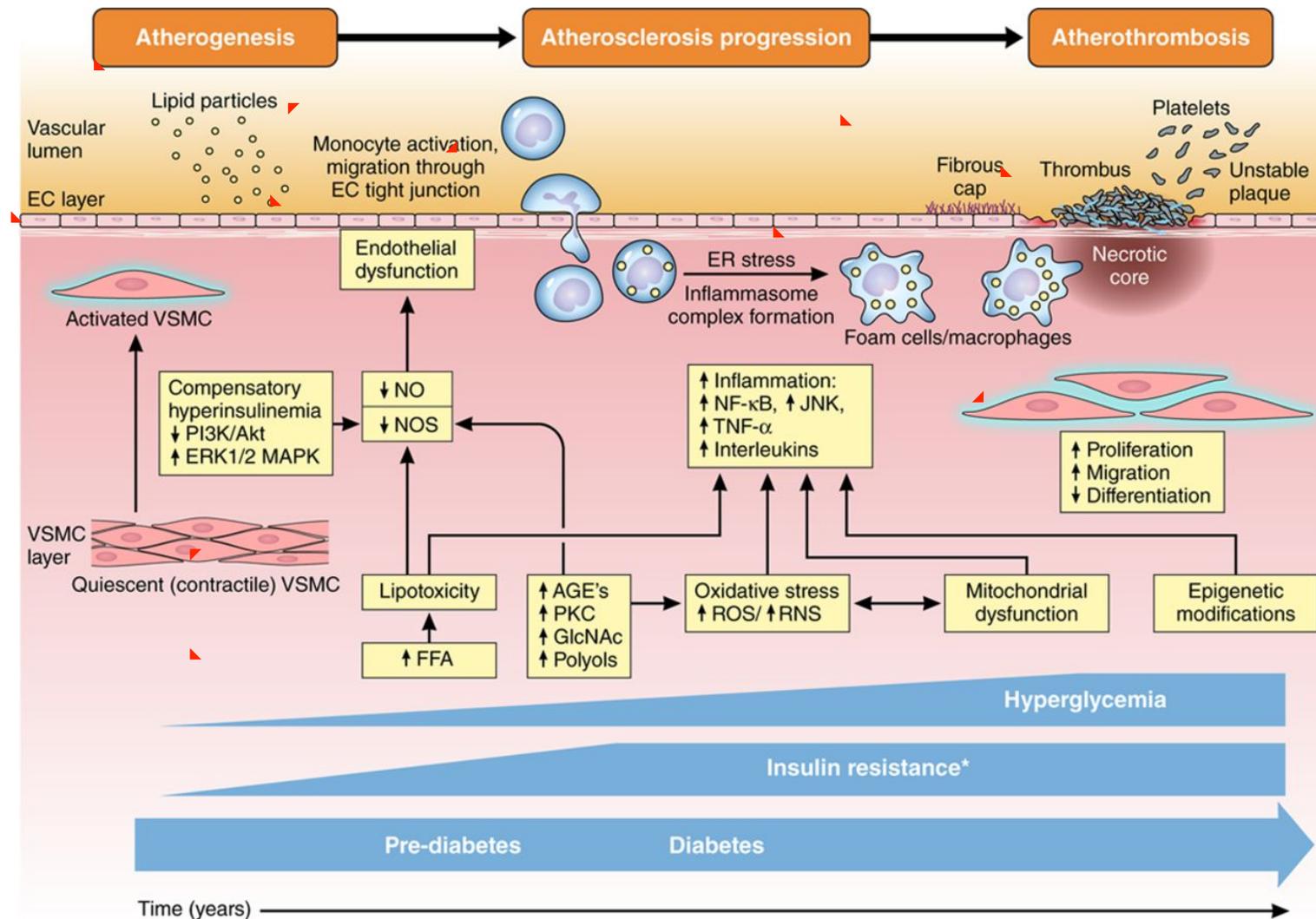
Studio morfologico su 50 soggetti con DMT2 vs 66 non diabetici, morti per morte improvvisa coronarica

Plaque characteristics

	Type II DM	No DM	P ^a
Necrotic core plaque area, mean ± SD (%)	11.6±8.4	9.4±9.3	0.004†
Calcified matrix plaque area, mean ± SD (%)	12.1±11.2	11.4±13.5	0.05†
Macrophage plaque area, mean ± SD (mm ²)	0.13±0.03	0.10±0.02 [‡]	0.03†
Fibrous cap atheroma, n ± SD	8.8±4.3	6.9±4.7	0.02
Thin cap atheroma, n ± SD	0.8±0.8	0.7±0.8	0.8
Healed plaque ruptures, n ± SD	2.6±1.8	1.9±1.8	0.04
Total plaque burden ± SD (%)	358±114	232±128	0.0001
Distal plaque burden ± SD (%)	630±263	331±199	0.0001



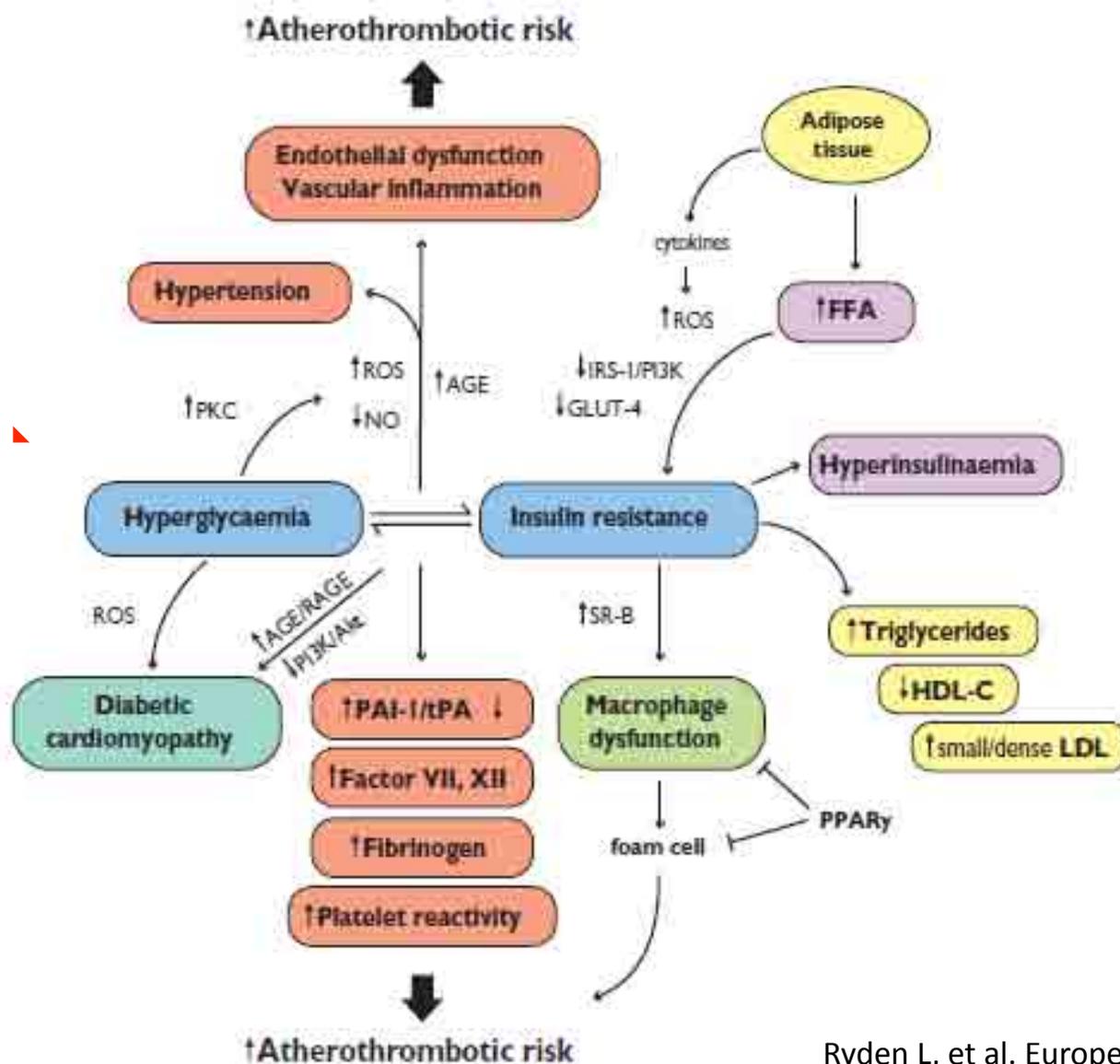
Storia naturale del processo ateromasi



*Systemic and tissue-specific insulin resistance



Fisiopatologia del danno macrovascolare

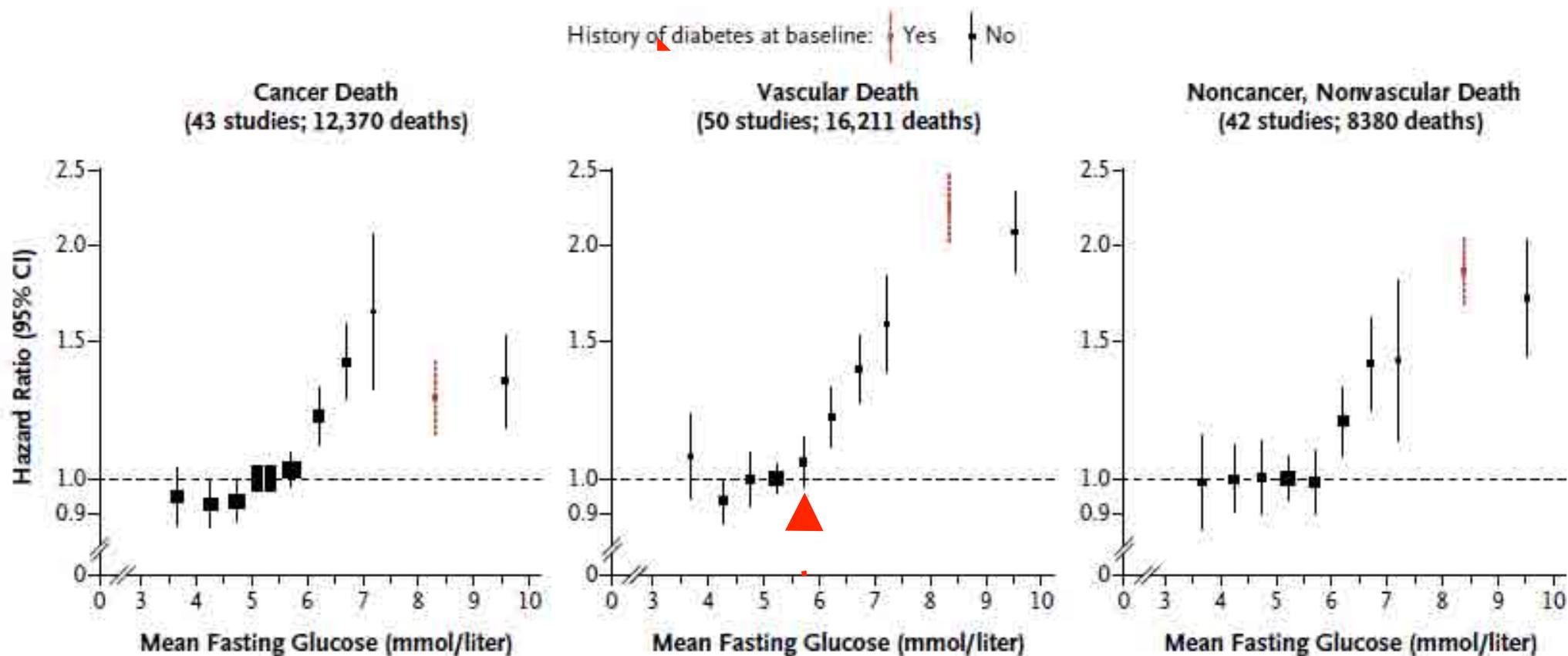




Correlazione glicemia a digiuno - mortalità CV

La mortalità CV aumenta con glicemia a digiuno > 100 mg%

Metanalisi di 97 studi prospettici (820.900 persone)





Correlazione HbA1c - rischio CV

Metanalisi di 26 studi di coorte (circa 200.000 persone, follow-up di 2.2-16 anni)

Incremento del RR per ogni incremento dell'HbA1c dell'1%

Condizione a rischio	RR	CI 95%
Mortalità per tutte le cause	1.15	1.11-1.20
Mortalità CV	1.25	1.15-1.35
Coronaropatia	1.15	1.10-1.20
Stroke	1.11	1.06-1.17
Arteriopatia obliterante periferica	1.29	1.18-1.40
Scompenso cardiaco	1.11	1.05-1.18



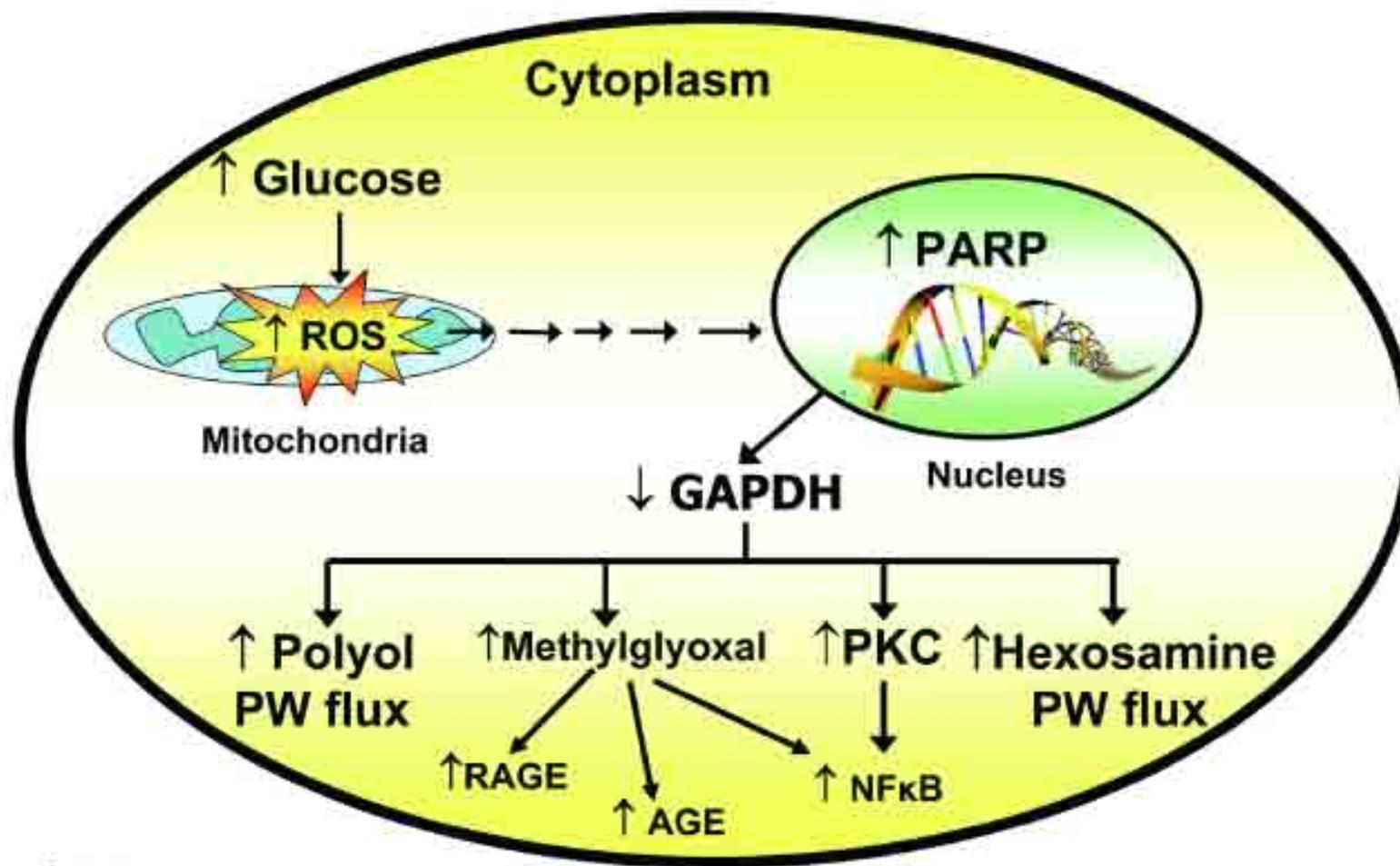
Correlazione glicemia postprandiale - rischio CV

San Luigi Gonzaga Diabetes Study, studio prospettico (505 persone, follow-up di 14 anni)

 Cardiovascular events			
Blood glucose 2 h after lunch	1.507	(1.101–2.064)	0.010
A1C	1.792	(1.244–2.582)	0.002
 All-cause mortality			
Blood glucose 2 h after lunch	1.885	(1.346–2.639)	<0.0001
A1C	1.907	(1.256–2.897)	0.002

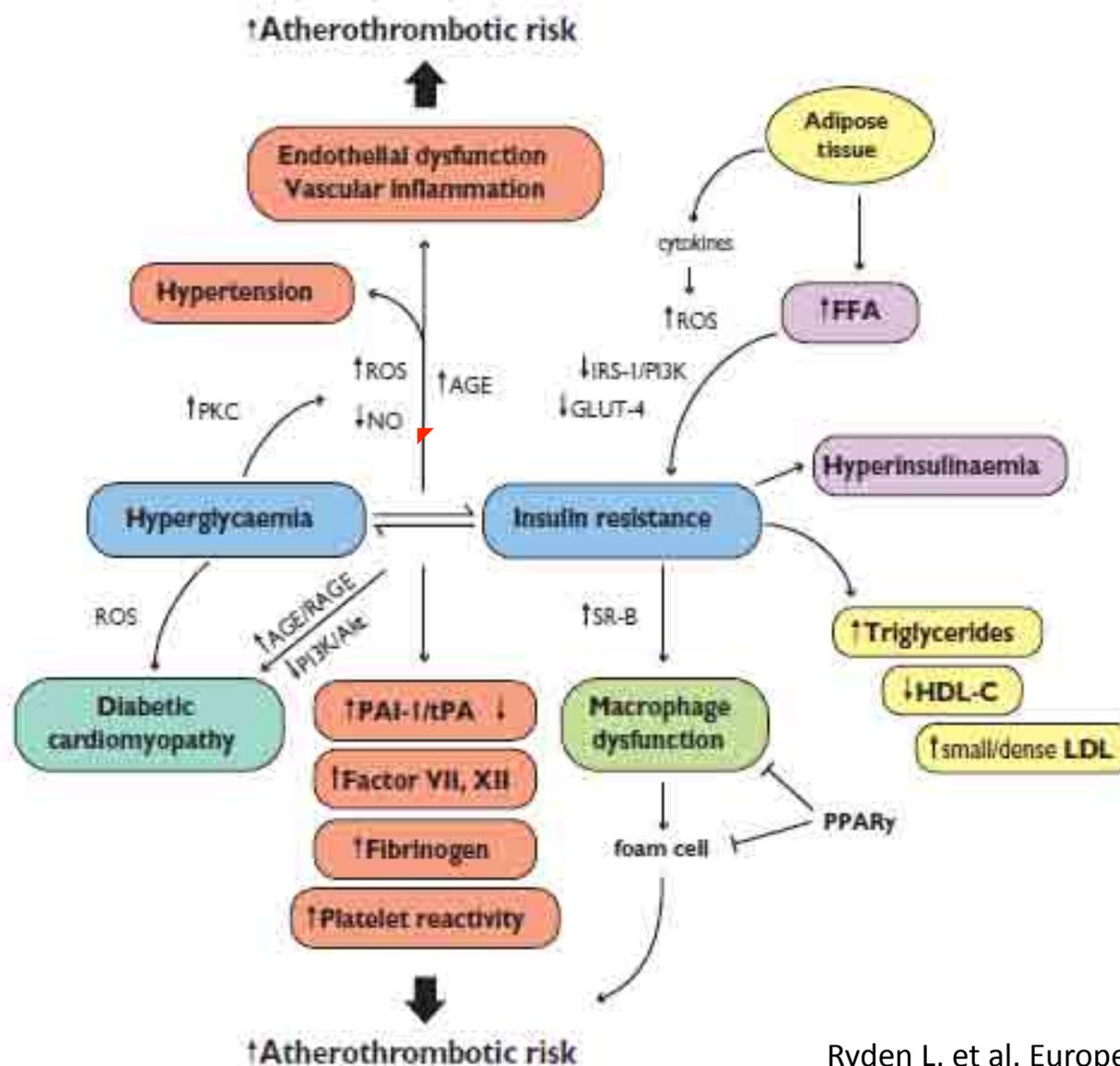


Teoria «unificante»: iperglicemia & stress ossidativo





Fisiopatologia del danno macrovascolare





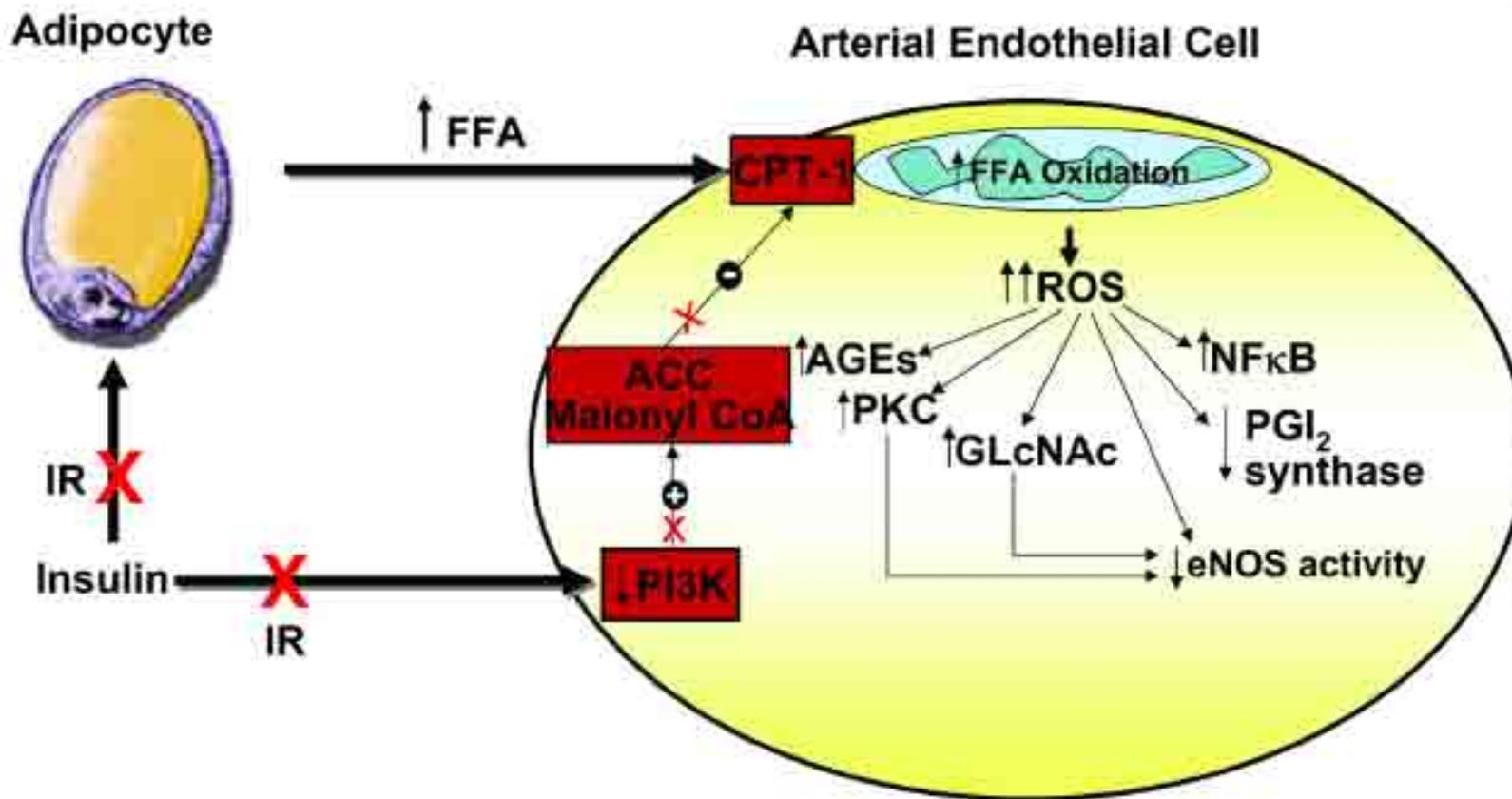
Correlazione insulino-resistenza e rischio CV

Mortalità CV, NHANES III, 5.511 soggetti adulti **non iperglicemici**,
follow-up = 12 anni, analisi multivariata

HOMA-IR	RR	CI 95%
≤ 1.4	1	
> 1.4-2.0	3.7	2.0-6.9
> 2.0-2.8	2.6	1.3-5.2
> 2.8	3.2	1.7-5.9

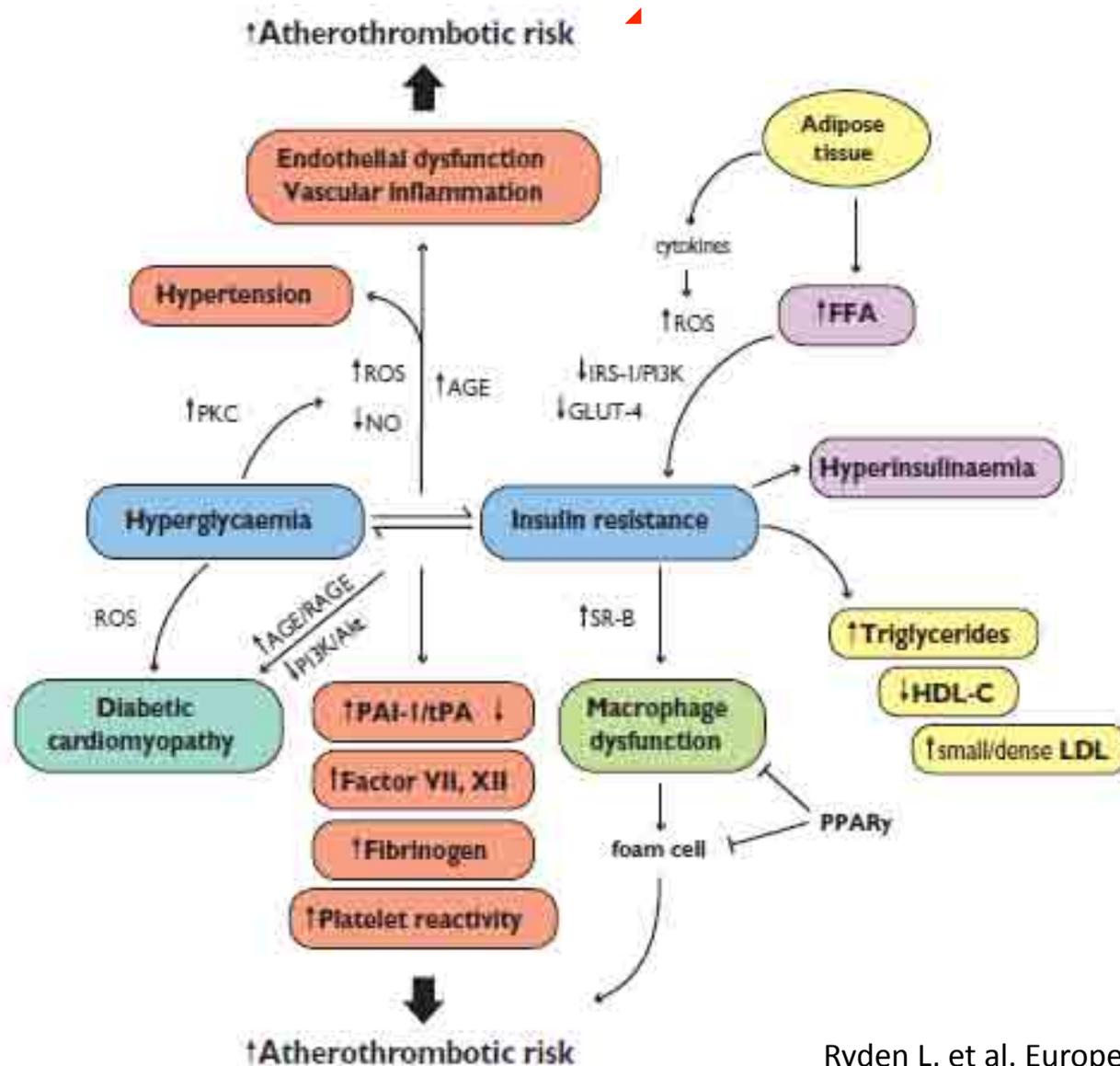


Insulino-resistenza & stress ossidativo





Fisiopatologia del danno macrovascolare

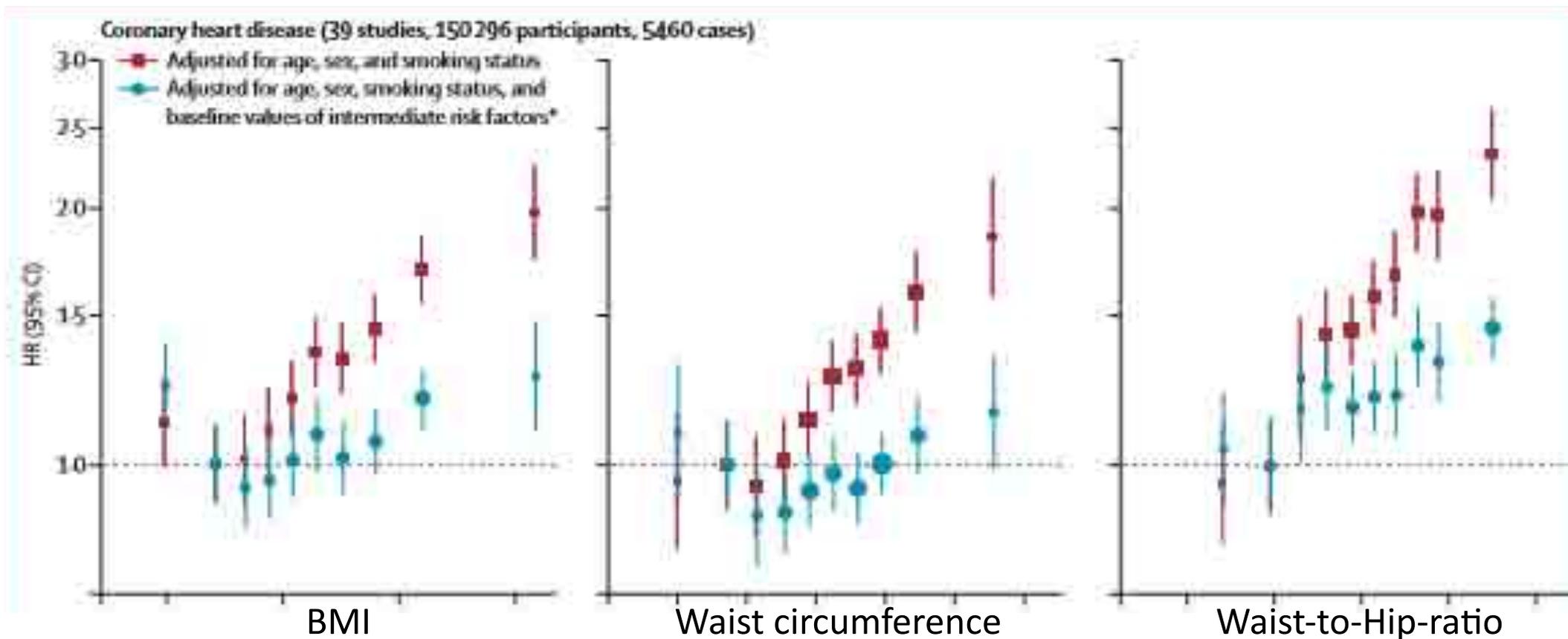




Correlazione obesità - eventi CV nella popolazione generale

Gli eventi coronarici correlano direttamente con BMI, Circonferenza Vita e Rapporto Vita/Fianchi

Metanalisi di 58 studi prospettici (221 934 persone)





Correlazione obesità – rischio CV nel diabete

[European Journal of Epidemiology](#)

January 2015, Volume 30, [Issue 1](#), pp 35–45

Overweight, obesity and risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: a dose–response meta-analysis of prospective cohort studies

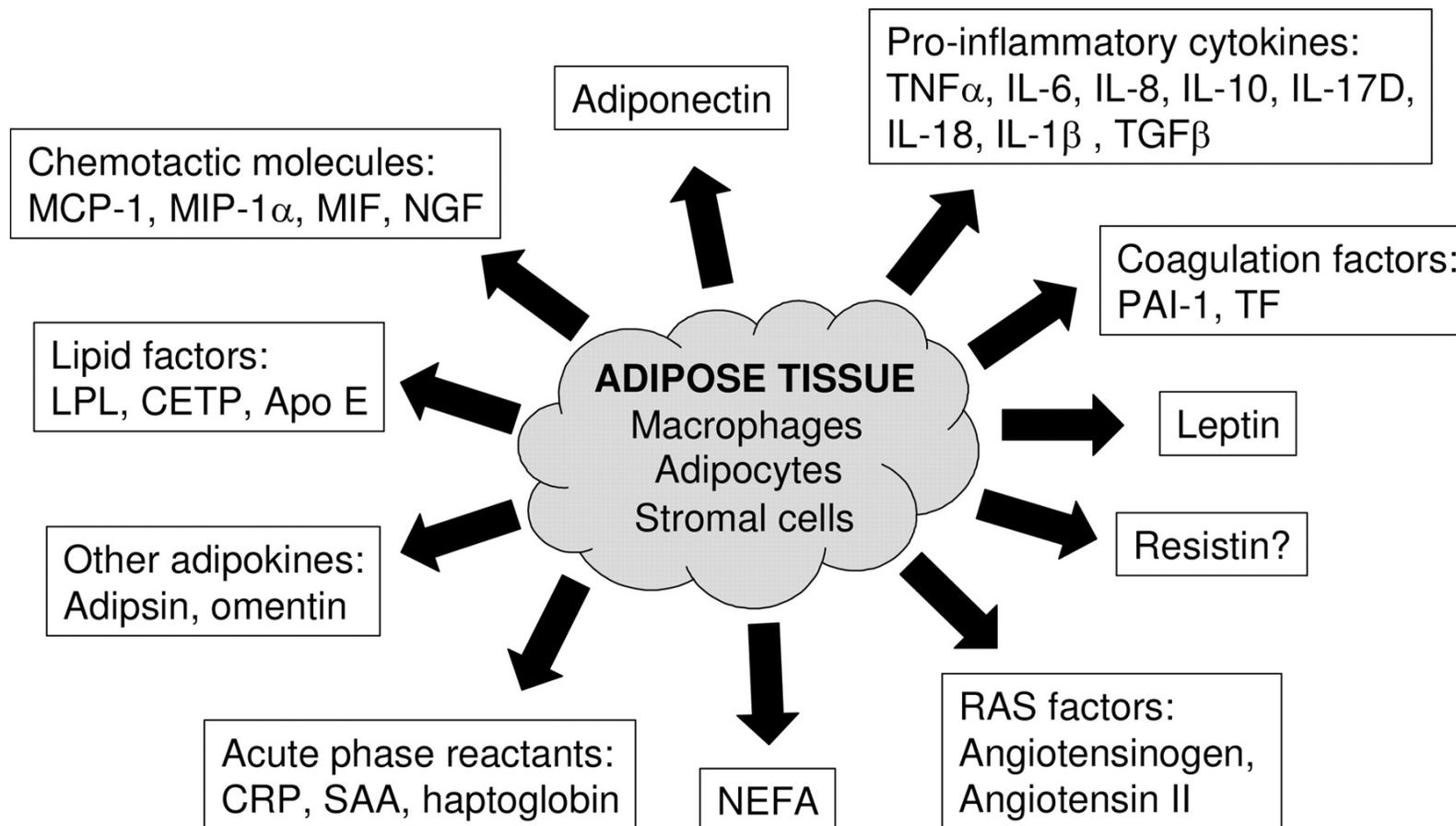
Xue-ming Liu, Yu-jian Liu, Jian Zhan, Qi-qiang He 

...no significant association was found between obese and/or overweight and the risk of cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients (RR 0.89; 95 % CI 0.66–1.20 for overweight and RR 0.77; 95 % CI 0.54–1.10 for obesity, respectively).



Tessuto adiposo viscerale & danno macrovascolare

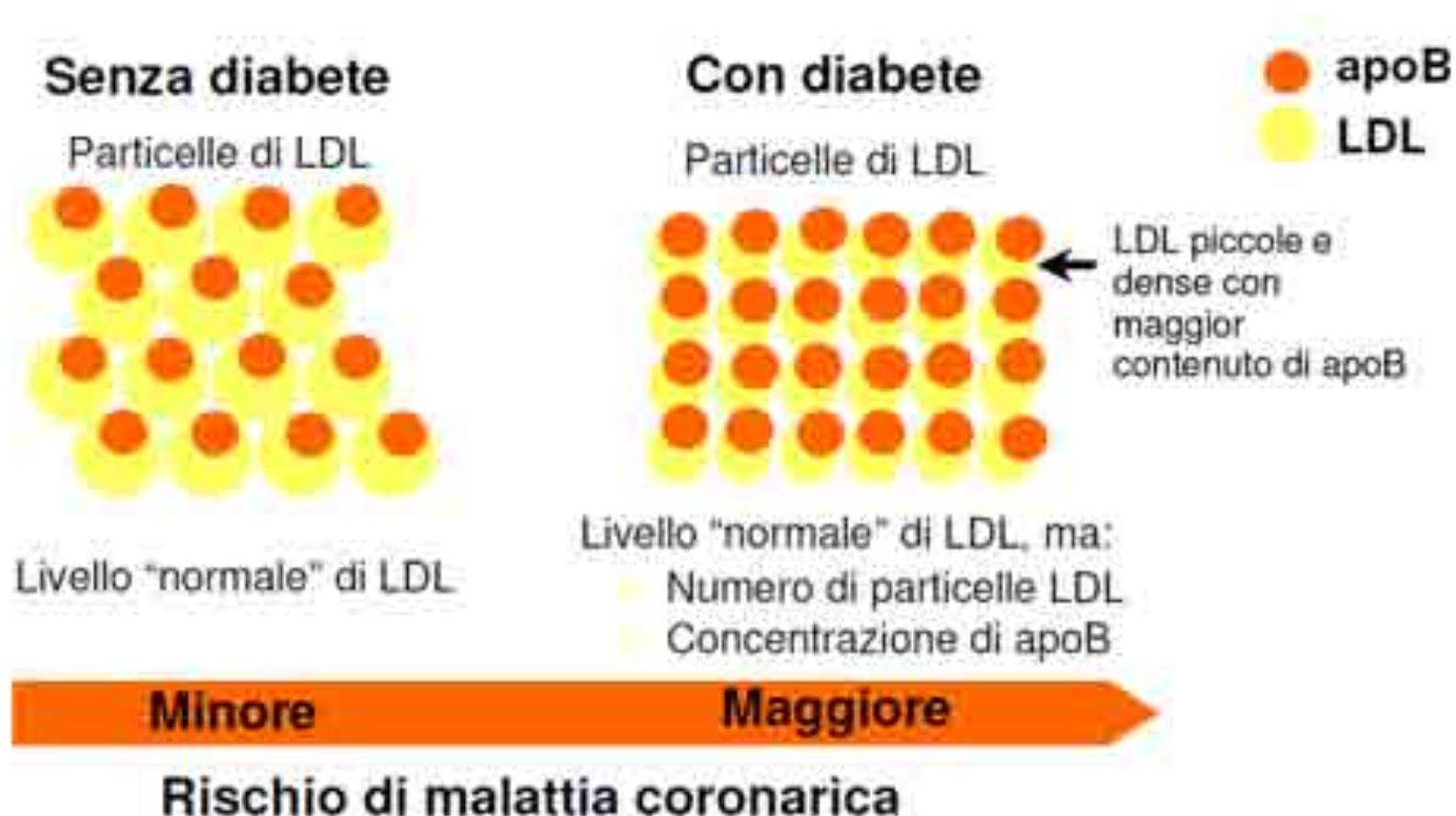
**Il tessuto adiposo viscerale è il più grande e più complesso organo endocrino
La disfunzione del tessuto adiposo viscerale coinvolge tutti i meccanismi di danno CV**





Assetto lipidico nel diabete mellito tipo 2

Ciò spiega perché il target di LDL deve essere più intensivo nel diabetico





Fisiopatologia del danno macrovascolare

Take home messages (1)

- Iperglicemia ed insulino-resistenza determinano lo **stress ossidativo, elemento centrale nella patogenesi del danno macroangiopatico**
- Nonostante le innumerevoli correlazioni fisiopatologiche tra adiposopatia e danno CV, **non è chiaro il valore dell' l'obesità viscerale come fattore di rischio CV nel DMT2**
- Il colesterolo LDL è più aterogeno nei diabetici, a causa della > concentrazione di LDL piccole e dense, **giustificando target di LDL più intensivi**



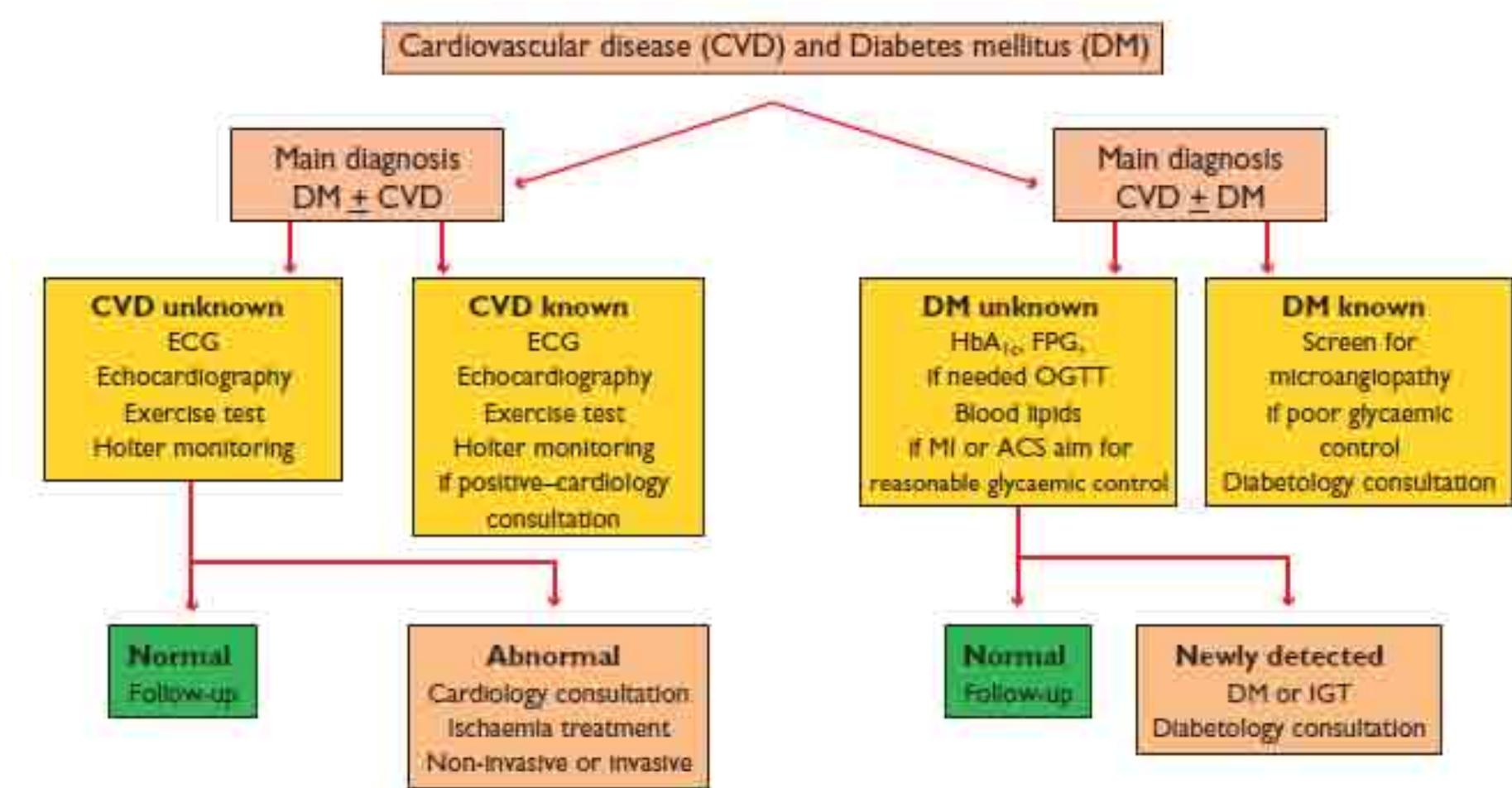
Fisiopatologia del danno macrovascolare

Take home messages (2)

- Gli elementi fisiopatologici più visibili (iperglicemia, obesità viscerale, dislipidemia aterogena, ipertensione arteriosa) sono **fortemente e diversamente embricati** con gli elementi meno “visibili” (stress ossidativo, insulino-resistenza, stato proinfiammatorio, stato protrombotico, disfunzione endoteliale), spesso con rapporto causale bidirezionale
- Ciò giustifica, da un lato la complessità e dall'altra la solidità del **costrutto fisiopatologico-clinico di “rischio cardiometabolico”**



Il «rischio cardiometabolico» nella pratica clinica





Update sul danno macrovascolare: fisiopatologia e indicazioni per la prevenzione primaria

- Epidemiologia del danno macrovascolare
- Cenni di fisiopatologia del danno macrovascolare
- Strategie ed indicazioni per la prevenzione primaria



Strategie ed indicazioni per la prevenzione primaria

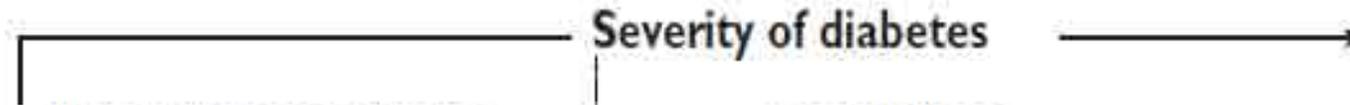


- Agire nella fase del prediabete
- Gestire l'iperglicemia
- Gestire l'ipertensione arteriosa
- Gestire l'assetto lipidico
- Gestire lo stato protrombotico
- Agire su tutti gli elementi contemporaneamente

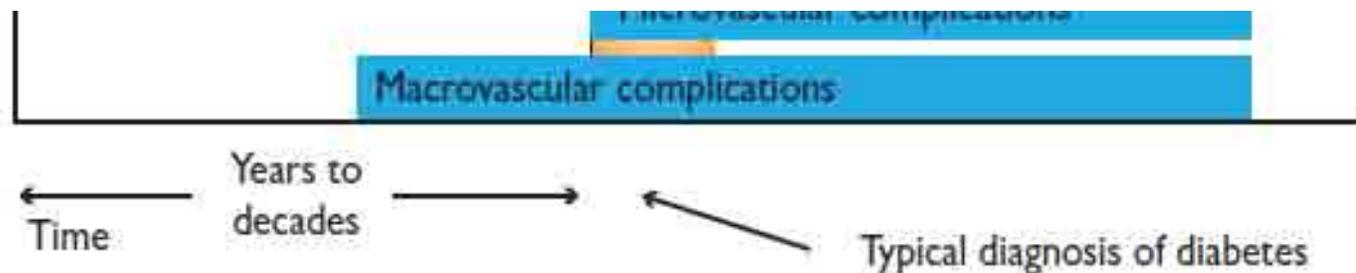


Strategie ed indicazioni per la prevenzione primaria

L'esordio clinico del diabete è preceduto da una **lunga fase di prediabete con iperinsulismo**

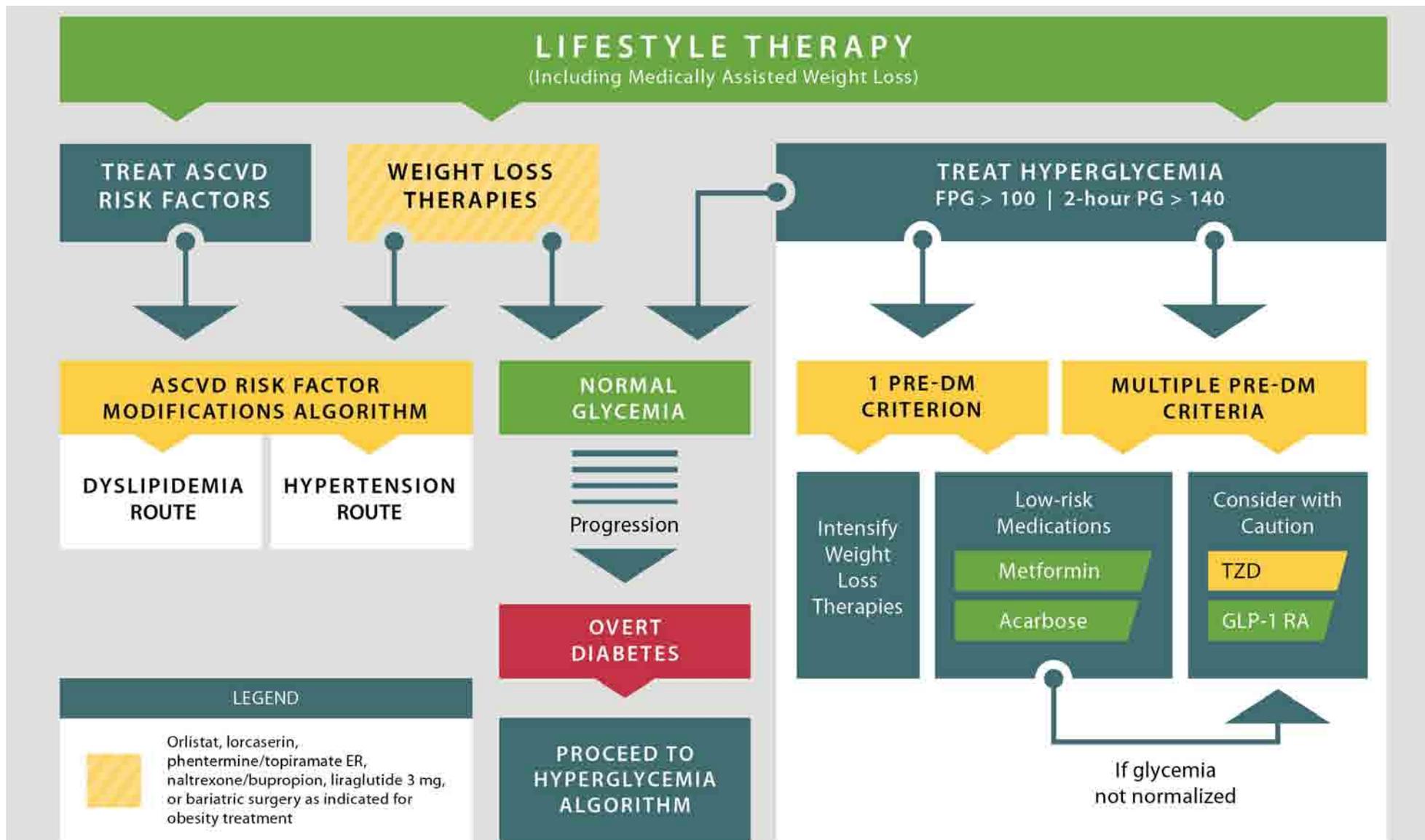


Agire nella fase del prediabete !



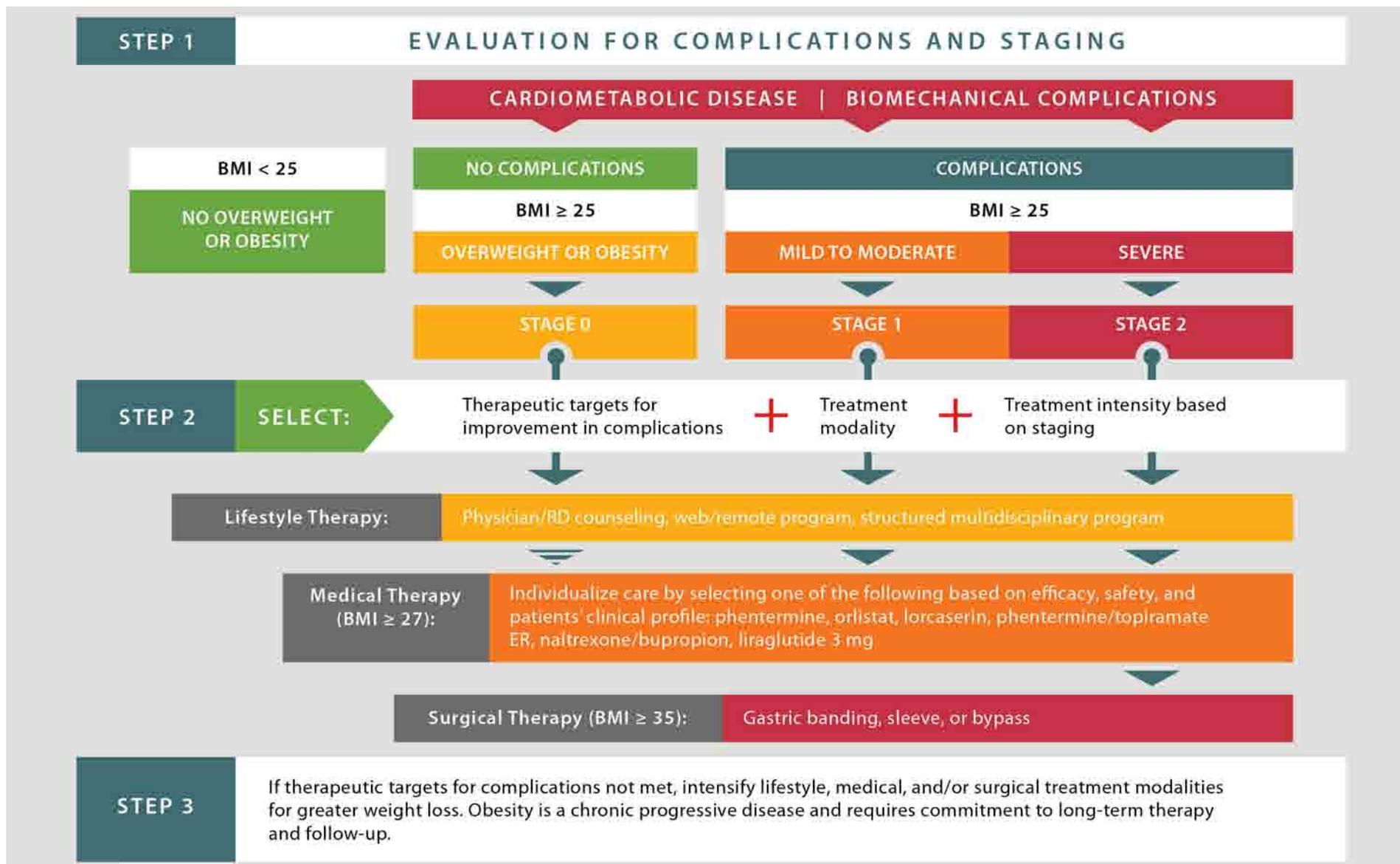


Agire nella fase del prediabetete



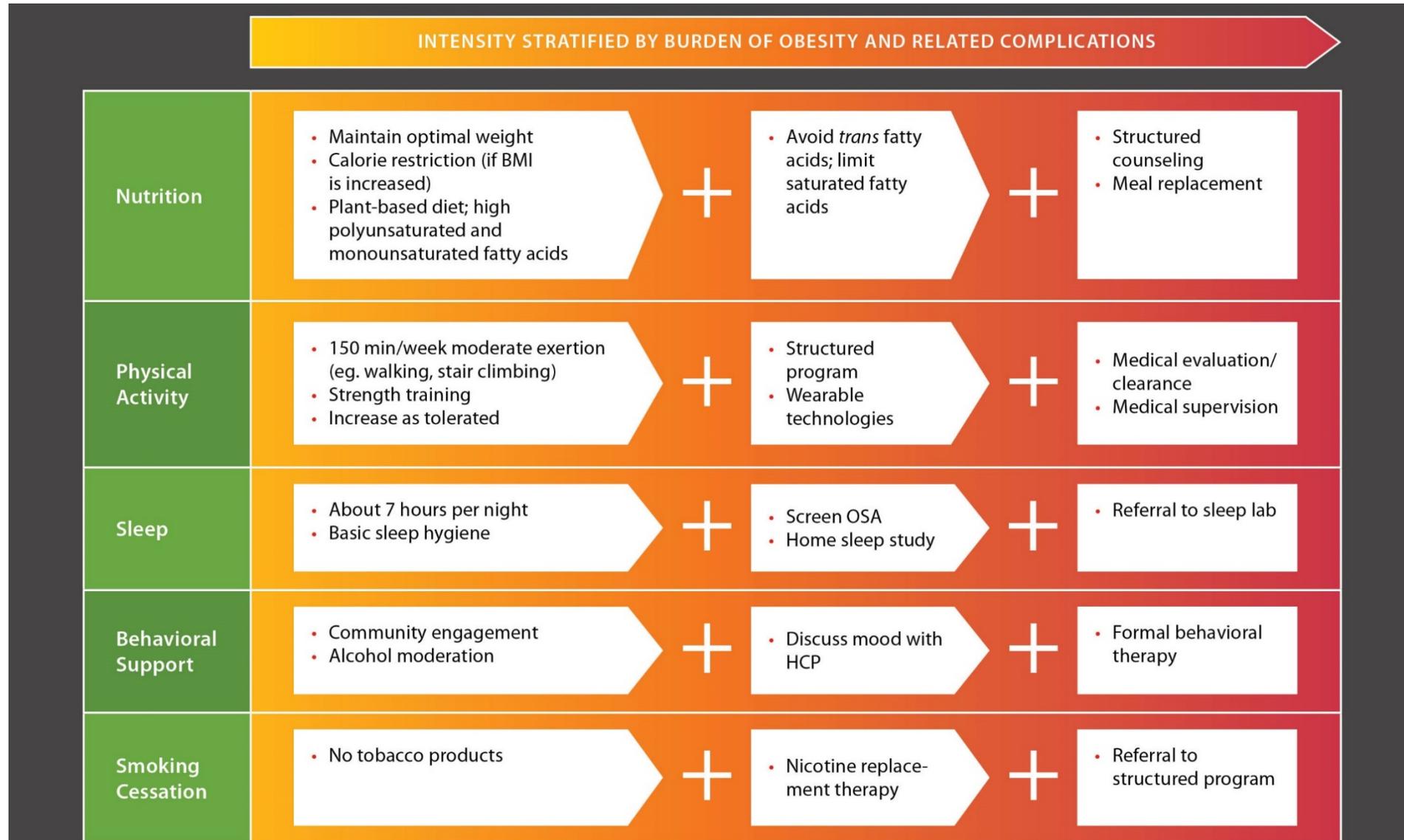


Intervento su sovrappeso/obesità





Intervento sullo stile di vita





Strategie ed indicazioni per la prevenzione primaria

- Agire nella fase del prediabete
- Gestire l'iperglicemia: cosa ci dicono le linee guida...e qualcosa di più
- Gestire l'assetto lipidico
- Gestire l'ipertensione arteriosa
- Gestire lo stato protrombotico
- Agire su tutti gli elementi contemporaneamente



Gestione dell'iperglicemia e prevenzione CV

I grandi trial

Studio	Numero pazienti	Durata diabete (anni)	Età (anni)	Storia CVD	Target convenzionale vs intensivo	Outcome primario	A1c baseline	Follow-up (anni)
UKPDS 33 (Lancet 1998)	3867	0	53	0%	FPG: < 270 vs < 108 mg%	Mortalità, Mortalità per diabete, Tutti gli end-point diabete-correlati (micro + macro)	7.1%	10.0
UKPDS 34 (Lancet 1998)	753	0	53	0%			7.2%	10.7
UKPDS 80 (NEJM 2008)	3332	10	60-64	~ 25%	Non specificati		7.9-8.9%	10 + 10
ACCORD (NEJM 2008)	10251	10	62	35%	A1c 7.0-7.9 vs < 6.0%	Mortalità CV + IMA non fatale + stroke non fatale	8.1%	3.7
ACCORDION (Diab Care 2016)	8601	10	62	33%	Non specificati		8.3%	3.7 + 8.8
ACCORD (Lancet 2010)	10251	10	62	35%	A1c 7.0-7.9 vs < 6.0%	retino + nefro ± neuropatia	8.1%	3.7
ADVANCE (NEJM 2008)	11140	8	66	32%	A1c variabile vs ≤ 6.5%	Eventi micro + macrovascolari	7.5%	5.0
ADVANCE-ON (NEJM 2014)	8494	8	66	30%	A1c variabile vs ≤ 6.5%	Mortalità, Eventi CV	7.5%	5.0 + 5.4
ADVANCE-ON ESKD (Diab Care 2016)	8494	8	66	30%	A1c variabile vs ≤ 6.5%	Dialisi + trapianto, Mortalità per nefropatia	7.5%	5.0 + 5.4
VADT (NEJM 2009)	1791	11	60	40%	HbA1c + 1.5% vs < 6.0 %	Eventi CV	9.4%	5.6
VADT-FU (NEJM 2015)	1361	11	61	40%	HbA1c + 1.5% vs < 6.0 %		9.4%	5.6

Soltanto l'UKPDS è un trial di prevenzione primaria CV

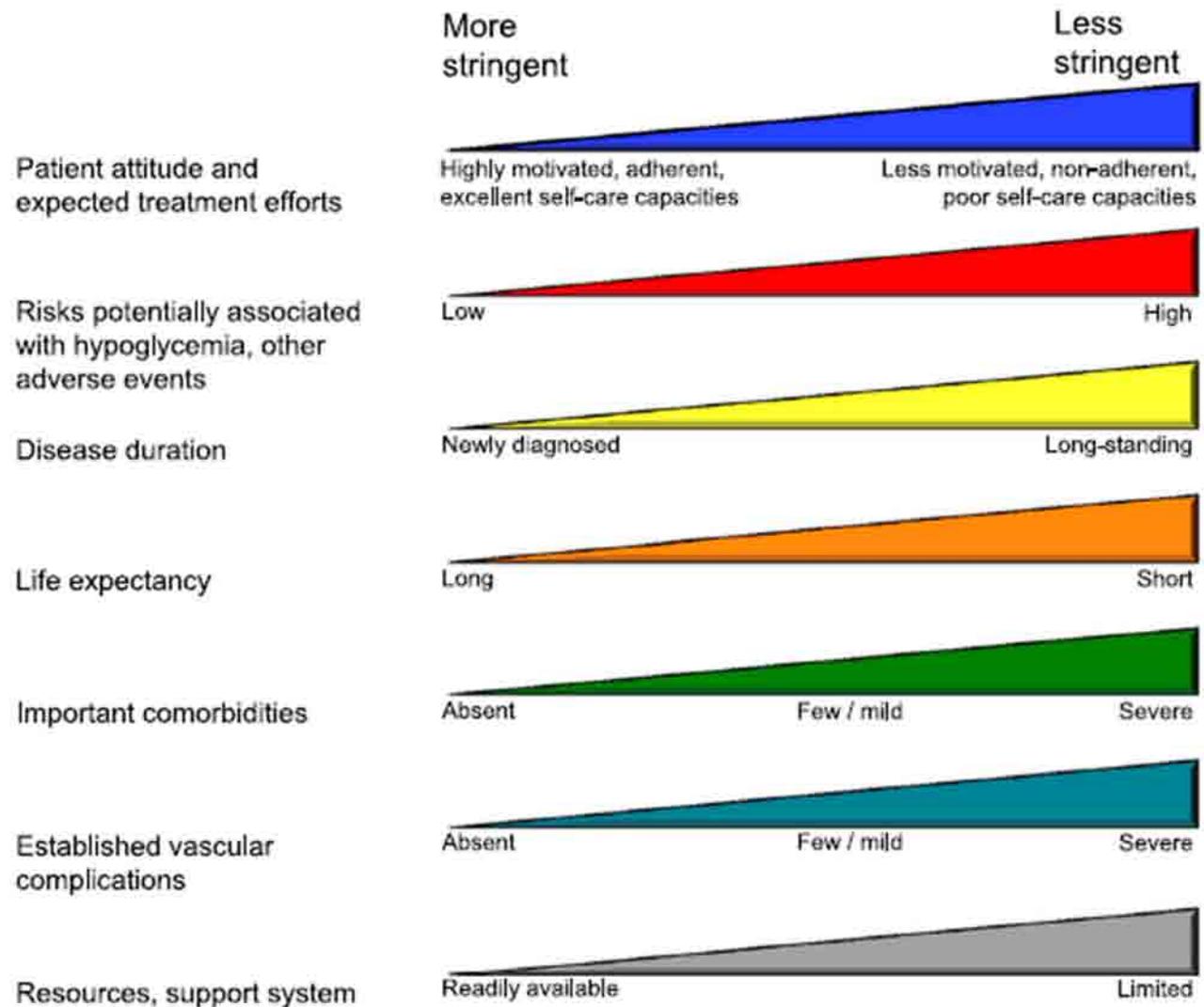


Gestione dell'iperglicemia e prevenzione CV: Scelta del target: effetti del trattamento intensivo

Studio	End—point microvascolari	CVD	Mortalità
UKPDS 33-34 (Lancet, 1998)	↓	↔	↔ ↓
ACCORD (NEJM, 2008)	↓	↔	↑
ADVANCE (NEJM, 2008; Lancet 2010)	↓	↔	↔
VADT (NEJM, 2009)	↔	↔	↔
UKPDS 80 (NEJM, 2008)	↓	↓	↓
ADVANCE-ON (NEJM, 2014; Diab Care 2016)	↓	↔	↔
VADT-FU (NEJM, 2015)	■	↓	↔
ACCORDION (Diab Care, 2016)	■	↔	↔ ↑



Gestione dell'iperglicemia e prevenzione CV: Scelta del target: la personalizzazione





Gestione dell'iperglicemia e prevenzione CV primaria: Scelta del target: cosa ci dicono le linee guida

Documento	Raccomandazioni		
ESC/EASD 2013	HbA1c <7.0% per ridurre le complicanze microangiopatiche (I A) e per prevenire le complicanze CVD (IIa C)		
AACE/ACE 2017	HbA1c ≤ 6.5 % se < rischio di ipoglicemie e < comorbidità		HbA1c > 6.5 % se > rischio di ipoglicemie e > comorbidità
ADA 2017	HbA1c < 6.5 % se < rischio ipoglicemie/eventi avversi. Di solito: - diabete di < durata - trattato con sola metformina, - > aspettativa di vita, - non CVD (C)	HbA1c < 7.0 % per la maggior parte degli adulti (A)	HbA1c < 8.0 % , se - > rischio ipoglicemie - < aspettativa di vita - microangiopatia o CVD - comorbidità severa - diabete di > durata in cui un target < sia difficile da raggiungere nonostante DSME, SMBG e dosi efficaci di ipoglicemizzanti (inclusa insulina)(B)
AMD/SID 2016	Sovrapponibili alle raccomandazioni ADA (2017)		



Gestione dell'iperglicemia e prevenzione CV primaria

Scelta del farmaco: effetti della metformina

Metformina & macroangiopatia: UKPDS 33, risultati

La metformina, in soggetti sovrappeso/obesi, riduce il rischio di infarto miocardico
(342 pazienti, follow-up: 10 anni)

	Change in Risk*	P value
Any diabetes-related endpoint	↓ 32%	0.0023
Diabetes-related deaths	↓ 42%	0.017
Myocardial infarction	↓ 39%	0.01
Stroke	↓ 41%	NS



Gestione dell'iperglicemia e prevenzione CV primaria

Scelta del farmaco: effetti della metformina

Metformina & macroangiopatia: UKPDS 80, risultati

La metformina, in soggetti sovrappeso/obesi, riduce il rischio di infarto miocardico
(342 pazienti, follow-up: 10 anni)

Metformin group		
Any diabetes-related end point	0.01	0.79 (0.66–0.95)
Diabetes-related death	0.01	0.70 (0.53–0.92)
Death from any cause	0.002	0.73 (0.59–0.89)
Myocardial infarction	0.005	0.67 (0.51–0.89)
Stroke	0.35	0.80 (0.50–1.27)
Peripheral vascular disease	0.19	0.63 (0.32–1.27)
Microvascular disease	0.31	0.84 (0.60–1.17)



Gestione dell'iperglicemia e prevenzione CV primaria

Scelta del farmaco: i trial con i nuovi farmaci



**Empaglifozin, Liraglutide e Semaglutide riducono il rischio CV,
ma non in trial di prevenzione primaria**





Gestione dell'iperglicemia e prevenzione CV primaria: Scelta del farmaco: cosa ci dicono le linee guida

Documento

Efficacia nella prevenzione CV

AACE/ACE 2017

efficacia di incretino-mimetici, glifozine

ADA 2017

efficacia di metformina, empaglifozin, liraglutide
dubbia efficacia di pioglitazone ed acarbose

AMD/SID 2016

efficacia di metformina, pioglitazone, glifozine

Ma nessun documento distingue se efficacia in prevenzione primaria o secondaria



Strategie ed indicazioni per la prevenzione primaria

- Agire nella fase del prediabete
- Gestire l'iperglicemia
-  Gestire l'assetto lipidico: cosa ci dicono le linee guida
- Gestire l'ipertensione arteriosa
- Gestire lo stato protrombotico
- Agire su tutti gli elementi contemporaneamente



Gestione dell'assetto lipidico e prevenzione CV primaria nel diabete

Metanalisi di 5 trial in prevenzione primaria con statine

Study or subcategory	Treatment n/N	Treatment n/N	Relative risk (95% CI)	Relative risk (fixed) (95% CI)
Diabetic patients				
Active group: any statin				
AFCAPS/TexCAPS	4/84	6/71		0.56 (0.17 to 1.92)
ALLHAT-LLT	81/1855	88/1783		0.88 (0.66 to 1.19)
PROSPER	32/191	28/205		1.23 (0.77 to 1.96)
ASCOT-LLA	38/1258	46/1274		0.84 (0.55 to 1.28)
HPS	276/2006	367/1976		0.74 (0.64 to 0.85)
Subtotal (95% CI)	5394	5309		0.80 (0.71 to 0.90)



Gestione dell'assetto lipidico e prevenzione CV primaria: Come calcolare il rischio CV

Approccio	Modello di predizione del rischio	Variabili incluse nel modello	Tipologia e categorizzazione del rischio del rischio
ACC/AHA 2013	Equazioni di predizione basato su variabili dicotomiche e continue (Framingham, ARIC, CHS, CARDIA) http://www.cvriskcalculator.com/	età, sesso, razza, CT, HDL-C, PA, terapia antipertensiva, fumo, diabete	l'evento CV a 10 anni → % di rischio
ADA 2017	Citano il modello ACC/AHA come riferimento ma ammettono che nei diabetici tale modello è poco utile		

Modello di riferimento per la nota 13 AIFA

ESC/EASD 2013	Basato su variabili dicotomiche (SCORE ed altri risk engine poco utili)	- Fattori di rischio CV - Indicatori di danno d'organo	Mortalità CV a 10 anni → Rischio alto (5-10%) → Rischio molto alto (> 10%)
AMD/SID 2017	Propongono un modello su variabili dicotomiche e, in alternativa, le equazioni di predizione dell'UKPDS Engine		
AACE/ACE 2017	Propongono un modello su variabili dicotomiche molto simile a ESC/EASD 2013		



Gestione dell'assetto lipidico e prevenzione CV primaria: Scelta dei target: cosa ci dicono le linee guida

Approccio	Modello di predizione del rischio	Fattori determinanti le decisioni terapeutiche	Obiettivo della decisione terapeutica
ACC/AHA 2013	Equazioni di predizione basate su variabili dicotomiche e continue	età, ASCVD, LDL-C > 190 mg%, Heart Risk Calculator	Livello di intensità della terapia con statine
ADA 2017	Variabili dicotomiche	età, ASCVD, fattori di rischio ASCVD (LDL-C > 100 mg%, fumo, ↑ BP, ↑ BMI, familiarità)	

Modello di riferimento per la nota 13 AIFA

ESC/EASD 2013	Basato su variabili dicotomiche	Rischio CV alto Rischio CV molto alto	Target di LDL-C → < 100 mg% (Non-HDL-C < 130 mg%) → < 70 mg% (Non-HDL-C < 100 mg%)
AMD/SID 2017	Modello e raccomandazioni molto simili a ESC/EASD, ma con target secondari diversi (Tg < 150 mg%; HDL-C > 40 mg% nei maschi e > 50 mg% nelle femmine)		
AACE/ACE 2017	Basato su variabili dicotomiche	Rischio CV alto Rischio CV molto alto Rischio CV estremo	→ < 100 mg% → < 70 mg% → < 55 mg% Vari target di Non-HDL-C, Tg, ApoB



Gestione dell'assetto lipidico e prevenzione CV primaria: Cosa ci dice la nota 13

- 1) **A rischio alto:** diabetici senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo
→ **statine con target LDL-C < 100**

- 2) **A rischio molto alto:** diabetici con fattori di rischio CV e/o markers di danno d'organo (come la microalbuminuria) (ovviamente anche i pazienti con ASCVD ed IRC grado 3)
→ **statine con target LDL-C < 70 mg%**

- 3) In pazienti in terapia statinica con TG > 200 mg% e/o HDL < 40 (M) o 50 (F) mg%
→ fibrati in associazione



Strategie ed indicazioni per la prevenzione primaria

- Agire nella fase del prediabete
- Gestire l'iperglicemia
- Gestire l'assetto lipidico
-  • Gestire l'ipertensione arteriosa: cosa ci dicono le linee guida
- Gestire lo stato protrombotico
- Agire su tutti gli elementi contemporaneamente



Gestione dell'ipertensione arteriosa e prevenzione CV primaria: Scelta del target: cosa ci dicono le linee guida

Documento		Raccomandazioni: target pressori		
ESC/EASD 2013		< 140/85 mmHg, individualizzando il target (I A)		
AACE/ACE 2017		130/80 mmHg, individualizzando il target		
ADA 2017	< 140/90 mmHg (A)	< 130/80 mmHg (C) In soggetti ad alto rischio CV, se ben tollerati		
AMD/SID 2016	< 140/90 mmHg (IA)	< 150/90 mmHg (IA) In soggetti anziani, se ben tollerati	< 130/80 mmHg (IVC) In soggetti con diagnosi recente di ipertensione, giovani, > rischio di ictus, albuminuria, ≥ 1 fattori di rischio	< 130/80 mmHg (IIB) In soggetti con micro- macroalbuminuria



Gestione dell'ipertensione arteriosa e prevenzione CV primaria

Scelta del farmaco: cosa ci dicono le linee guida

Documento

Raccomandazioni: target pressori

ESC/EASD 2013

I scelta: ACE-I o ARB

soprattutto se proteinuria o microalbuminuria (IA)

AACE/ACE 2017

I scelta: ACE-I o ARB

se PA iniziale > 150/100 mmHg → iniziare con due farmaci
(ACE-I o ARB + CCB o BB o Tiazidico)

ADA 2017

I scelta : ACE-I, ARB, Tiazidici, CCB (A)

Se PA iniziale > 160/100 mmHg → iniziare con 2 farmaci (A)

Se micro-macroalbuminuria → Ace-I o ARB (A)

AMD/SID 2016

I scelta: ACE-I, ARB, BB, CCB, Diuretici (IA)

Se micro-macroalbuminuria → I scelta sono ACE-I o ARB (IA)



Strategie ed indicazioni per la prevenzione primaria

- Agire nella fase del prediabete
- Gestire l'iperglicemia
- Gestire l'assetto lipidico
- Gestire l'ipertensione arteriosa:
- Gestire lo stato protrombotico: cosa ci dicono le linee guida
- Agire su tutti gli elementi contemporaneamente





Gestione dell'assetto lipidico e prevenzione CV primaria nel diabete

Metanalisi di 14 trial (107,686 soggetti) in prevenzione primaria con statine

Aspirin was associated with:

- **reductions** in major cardiovascular events (risk ratio, 0.90; 0.85–0.95), myocardial infarction (0.86; 0.75–0.93), ischemic stroke (0.86; 0.75–0.98) and all-cause mortality (0.94; 0.89–0.99)
- **increases** in hemorrhagic stroke (1.34; 1.01–1.79) and major bleeding (1.55; 1.35–1.78).

The **NNT** to prevent 1 major cardiovascular event was 284.

The **NNH** to cause 1 major bleeding is 299.

In subgroup analyses, pooled results demonstrated a reduction in:

- myocardial infarction among **men** (0.71; 0.59–0.85)
- and ischemic stroke among **women** (0.77; 0.63–0.93).



Gestione dello stato protrombotico e prevenzione CV primaria nel diabete

Systematic Review or Meta-analysis

Aspirin for primary prevention of cardiovascular and all-cause mortality events in diabetes: updated meta-analysis of randomized controlled trials

S. K. Kunutsor , S. Seidu, K. Khunti

First published: 22 May 2016 [Full publication history](#)

The emerging data do **not clearly support guidelines that encourage the use of aspirin** for the primary prevention of cardiovascular disease in adults with diabetes who are at increased cardiovascular disease risk.



Gestione della terapia antiaggregante in prevenzione primaria

Linea guida	Raccomandazioni all'impiego di ASA 75-162 mg/die)	
ADA/ACC/AHA 2010	Con rischio CV > 10% (IIaB) Con rischio CV 5-10% (IIbC)	
ADA 2017	In prevenzione secondaria (A)	In prevenzione primaria (> 50 anni e ≥ 1 tra: familiarità per malattia CV precoce, ipertensione, dislipidemia, fumo, albuminuria) (C)
ESC/EASD 2013	In prevenzione secondaria (A)	In prevenzione primaria (≥ 1 tra: fattori di rischio CV o danno d'organo) (IIB)
SID/AMD 2016	In prevenzione secondaria (IA)	In prevenzione primaria (≥ 1 tra fattori di rischio CV o danno d'organo) (IIIC)
AIFA	«...in soggetti con rischio di primo evento CV > 20% (in base alle carte del rischio del Progetto Cuore dell'ISS)	



Strategie ed indicazioni per la prevenzione primaria

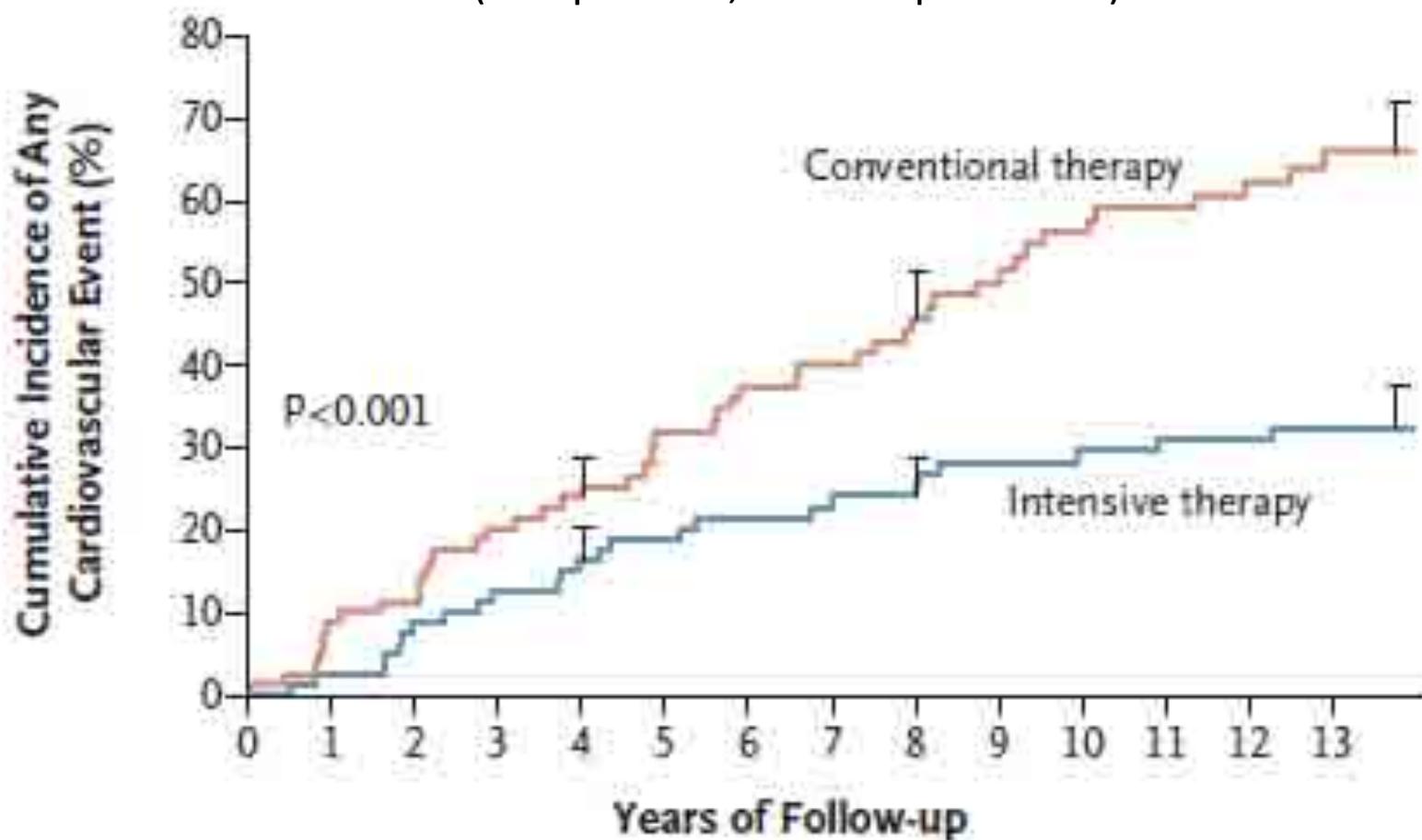
- Agire nella fase del prediabete
- Gestire l'iperglicemia
- Gestire l'assetto lipidico
- Gestire l'ipertensione arteriosa:
- Gestire lo stato protrombotico
- Agire su tutti gli elementi contemporaneamente





Effetti di un intervento multifattoriale intensivo

Studio d'intervento: trattamento multifattoriale intensivo vs convenzionale
(160 pazienti, follow-up = 7 anni)





L'intervento deve essere multifattoriale

Un intervento intensivo e multifattoriale teso all'ottimizzazione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare mediante modificazioni dello stile di vita e idonea terapia farmacologica deve essere implementato in tutti i pazienti con diabete tipo 2.

(AMD/SID 2016, IA)



Strategie ed indicazioni per la prevenzione primaria

Take home messages

- L'intervento deve essere il **più precoce possibile**, già nella fase di prediabete
- L'intervento deve sempre prendere in considerazione le **modifiche dello stile di vita** ed il **calo ponderale** nei soggetti sovrappeso/obesi
- E' necessario **gestire farmacologicamente** il compenso glicemico, l'assetto lipidico, l'ipertensione arteriosa, lo stato protrombotico
- **L'intervento deve essere intensivo e multifattoriale**

Grazie !!!

