



Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

**Venerdì 16 marzo, 17.00 - 18.30**

**Gli altri obiettivi terapeutici in corso di nefropatia diabetica**

**Moderatori:** *Piernicola Garofalo, Vincenzo Toscano*

- Real practice *M. Pellegrino*
- Target pressori: quali valori e come raggiungerli *Maurizio Nizzoli*
- Importanza di un corretto profilo lipidico *Antonio Caretto*
- Gestire cardiopatia ischemica ed iperuricemia *Ruggero Pastorelli*



Napoli, 16-17 marzo 2018

## Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER

Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni non ho avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

Maurizio Nizzoli

Micaela Pellegrino



Napoli, 16-17 marzo 2018

# Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER

Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

- Astra Zeneca, Eli Lilly, Novo Nordisk (Antonio Caretto)
- GSK, NOVO NORDISK (Ruggero Pastorelli)

*Il sottoscritto dichiara altresì che detti rapporti non sono tali da poter influenzare l'attività di docenza espletata nell'ambito di questo evento pregiudicando la finalità esclusiva di educazione/formazione di professionisti e non si trova pertanto in una situazione di conflitto di interessi rispetto all'evento ai sensi e per gli effetti dell'Accordo Stato-Regioni del 5/01/2009.*



Napoli, 16-17 marzo 2018

## CASO CLINICO: Luca, 42 anni



### PRIMA VISITA DIABETOLOGICA IN CLASSE B nel 2011

- Diabete mellito tipo 2 da 4 anni, in terapia orale (repaglinide e gliclazide) presso il curante
- Obesità viscerale (BMI 34)
- Ipertensione arteriosa in terapia con irbesartan 300/idroclorotiazide 12.5 mg e nifedipina 60 mg
- Ha una familiarità non nota per DM2 (padre deceduto precocemente per incidente sul lavoro), madre ipertesa.
- Venditore ambulante notturno.
- Non fuma. Assume regolarmente 1 bicchiere di vino ai pasti. Riferisce di non assumere grassi animali, ma quotidianamente dolci.





Napoli, 16-17 marzo 2018

## CASO CLINICO: Luca, 42 anni



ITALIAN CHAPTER

Nel 2/2011 porta in visione:

- creatinina 1.2 mg/dl (CKD-EPI 62 ml/min), potassio 4.4 mEq/L
- **Glicemia 306 mg/dl, HbA1c 12.8%**
- colesterolo 157, HDL 22, TG 768, colesterolo non HDL 135; AST 40, ALT 73, GGT 57
- **PAOS 150/85**, peso kg 116. Riferisce DE, non altri disturbi.



Napoli, 16-17 marzo 2018

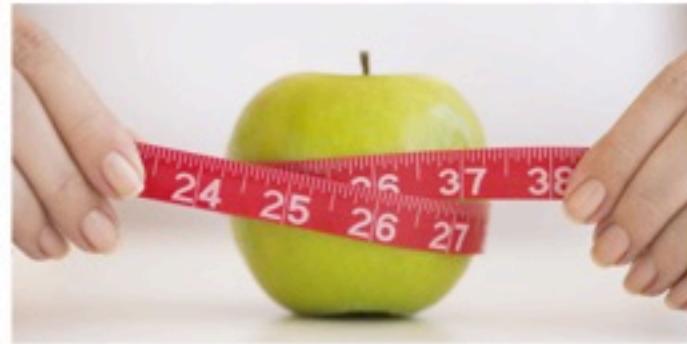
## CASO CLINICO: Luca, 42 anni



ITALIAN CHAPTER

Impostata terapia con glimepiride, pioglitazone; terapia con sartano/diuretico e nifedipina invariata.

Consegnato schema di dieta da 1850 kcal concordato con la dietista e programma di attività fisica regolare.





Napoli, 16-17 marzo 2018

## CASO CLINICO: Luca, 42 anni



ITALIAN CHAPTER

Programmata puntualizzazione in regime di DAY SERVICE Diabetologico, che effettua dopo 2 mesi:

- **FUNDUS OCULI: RDNP iniziale** con lieve edema maculare
- **microalbuminuria** (95 mg/L), urinocoltura negativa
- **monofilamento: negativo in 4/9**
- **ABI: 1**
- ECG RS, fc 77 bpm, alterazioni aspecifiche ST-T
  
- peptide C 3 nmol/L, glicemia a digiuno 182 mg/dl, glicata 12.1%, creatinina 1.2 mg/dl
- colesterolo 241, HDL 31, TG 701, colesterolo non HDL 210
  
- PAOS 130/85, peso kg 110 (- 6 kg)



Napoli, 16-17 marzo 2018

## CASO CLINICO: Luca, 42 anni



ITALIAN CHAPTER

Dimesso con pioglitazone/metformina in associazione precostituita.

Terapia ipotensiva invariata.

Aggiunge atorvastatina 40 mg e acidi grassi omega-3 (3 g/die).



Napoli, 16-17 marzo 2018

## CASO CLINICO: Luca, 42 anni



ITALIAN CHAPTER



### Target colesterolo:

- Non HDL < 130
- Non HDL < 100
- La domanda non è pertinente



# Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018

## Tabella 5.A1 Obiettivi terapeutici per il trattamento della dislipidemia in pazienti con diabete



Napoli, 16-17 marzo 2018

ITALIAN CHAPTER

Parametro	Obiettivo	
Colesterolo LDL	< 100 mg/dl	< 70 mg/dl in pazienti con pregressi eventi CV o fattori di rischio multipli
Colesterolo non HDL	< 130 mg/dl	< 100 mg/dL per pazienti con pregressi eventi CV o fattori di rischio multipli
Trigliceridi	< 150 mg/dL	



## 3. Dislipidemia e suo trattamento

Napoli, 16-17 marzo 2018



### Obiettivi terapeutici quantitativi

- **Nei diabetici in prevenzione cardio-vascolare primaria, in assenza di equivalenti di evento e senza addizionali fattori di rischio il target raccomandato per il colesterolo LDL è < 100 mg/dL (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**
- **Nei diabetici con malattia cardiovascolare e/o multipli fattori di rischio cardio-vascolare, il target raccomandato per il colesterolo LDL è < 70 mg/dL.**  
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)
- **Nei diabetici in prevenzione cardio-vascolare primaria e senza addizionali fattori di rischio il target raccomandato per il colesterolo non HDL è 130 mg/dL; in pazienti in prevenzione cardio-vascolare terziaria o con equivalenti di rischio cardio-vascolare o con multipli addizionali fattori di rischio cardio-vascolare, il target raccomandato per il colesterolo non HDL è 100 mg/dL (in particolare nei pazienti con trigliceridemia superiore a 200 mg/dL).** (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)
- **Ulteriore obiettivo della terapia sono il raggiungimento di valori di trigliceridi < 150 mg/dL** (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)



# ADA Standards of medical care in Diabetes 2018

## LIPID MANAGEMENT



Napoli, 16-17 marzo 2018

### Treatment of Other Lipoprotein Fractions or Targets

#### Recommendation

- For patients with fasting triglyceride levels  $\geq 500$  mg/dL (5.7 mmol/L), evaluate for secondary causes of hypertriglyceridemia and consider medical therapy to reduce the risk of pancreatitis. **C**

Hypertriglyceridemia should be addressed with dietary and lifestyle changes including abstinence from alcohol (77). Severe hypertriglyceridemia ( $>1,000$  mg/dL) may warrant pharmacologic therapy (fibrin acid derivatives and/or fish oil) to reduce the risk of acute pancreatitis.

### Other Combination Therapy

#### Recommendations

- Combination therapy (statin/fibrate) has not been shown to improve atherosclerotic cardiovascular disease outcomes and is generally not recommended. **A**
- Combination therapy (statin/niacin) has not been shown to provide additional cardiovascular benefit above statin therapy alone, may increase the risk of stroke with additional side effects, and is generally not recommended. **A**

In the ACCORD study, in patients with type 2 diabetes who were at high risk for ASCVD, the combination of fenofibrate and simvastatin did not reduce the rate of fatal cardiovascular events, nonfatal MI, or nonfatal stroke as compared with simvastatin alone.

Prespecified subgroup analyses suggested heterogeneity in treatment effects with possible benefit for men with both a triglyceride level  $\geq 204$  mg/dL (2.3 mmol/L) and an HDL cholesterol level  $\leq 34$  mg/dL (0.9 mmol/L)



Napoli, 16-17 marzo 2018

## CASO CLINICO: Luca, 42 anni



ITALIAN CHAPTER



Target pressorio:

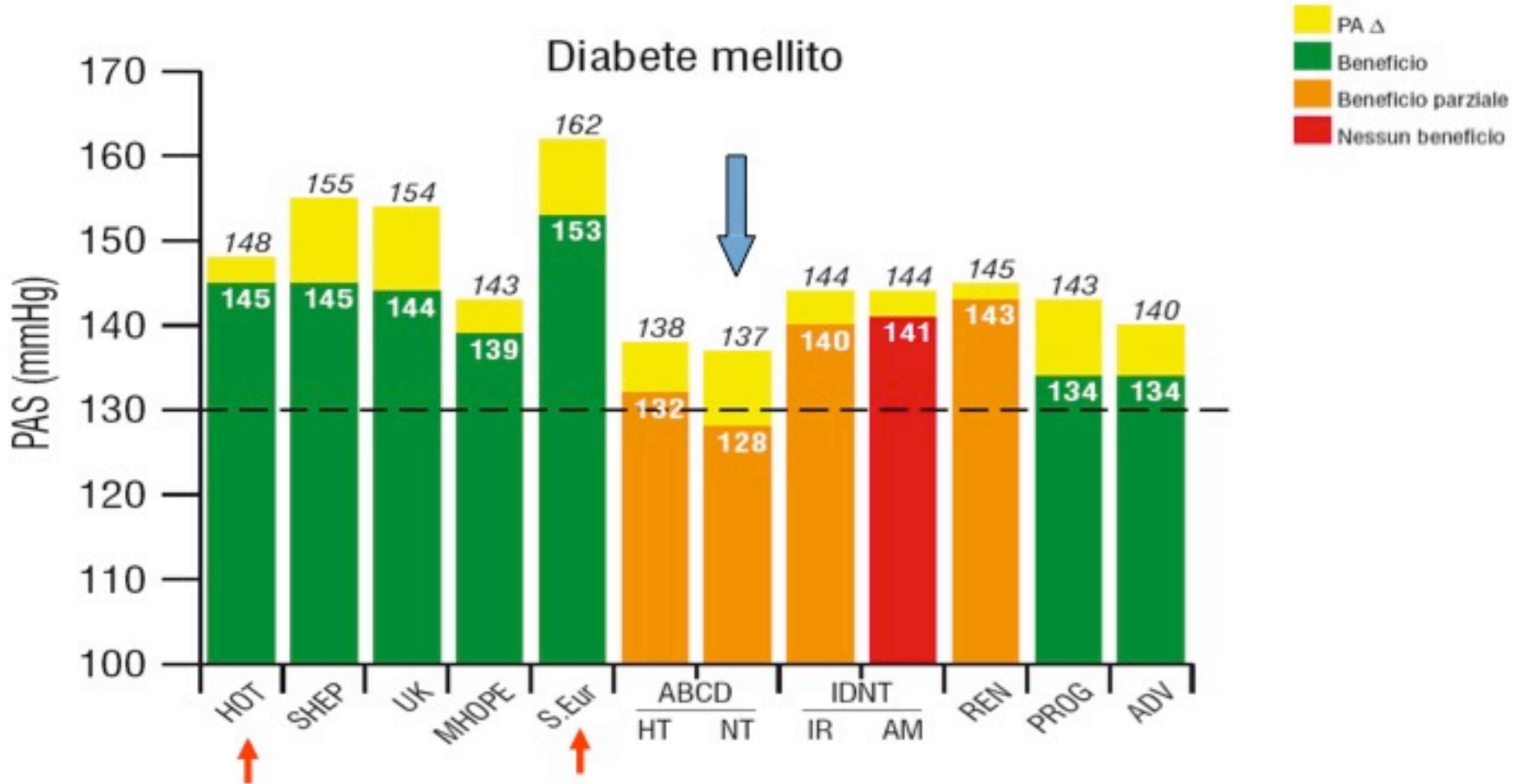
- 130/80

- 120/85

- 140/90

AACE/ACE 2018	< 130/80 < 120/80 pz selezionati
Standard 2016	< 140/90 < 130/80 giovani, ad alto rischio, ipertensione + fattori di rischio, albuminurici < 150/90 anziani
ACC/AHA 2017	< 130/80
ADA 2018 / ADA position statement 2017	< 140/90 < 130/80 giovani, ad alto rischio, albuminurici
ESC 2016	< 140/85 < 130/80 giovani, albuminurici, ad alto rischio, retinopatia, tipo 1
ABCD/Renal Association 2017	< 140/90 < 130/80 albuminurici, CDK 1-3
JNC 8 2014	< 140/90
ASH/ISH 2014	< 140/90
ESH/ESC 2013	< 140/85
CJD 2013	< 130/80 < 120/80 se a rischio di ictus
KDIGO 2012	< 140/90 se non albuminurico < 130/80 se albuminurico
WHO/ISH 2003	< 130/80

## Diabete mellito





# Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus

Napoli, 16-17 marzo 2018

The ACCORD Study Group\*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



ITALIAN CHAPTER

Mean # Meds

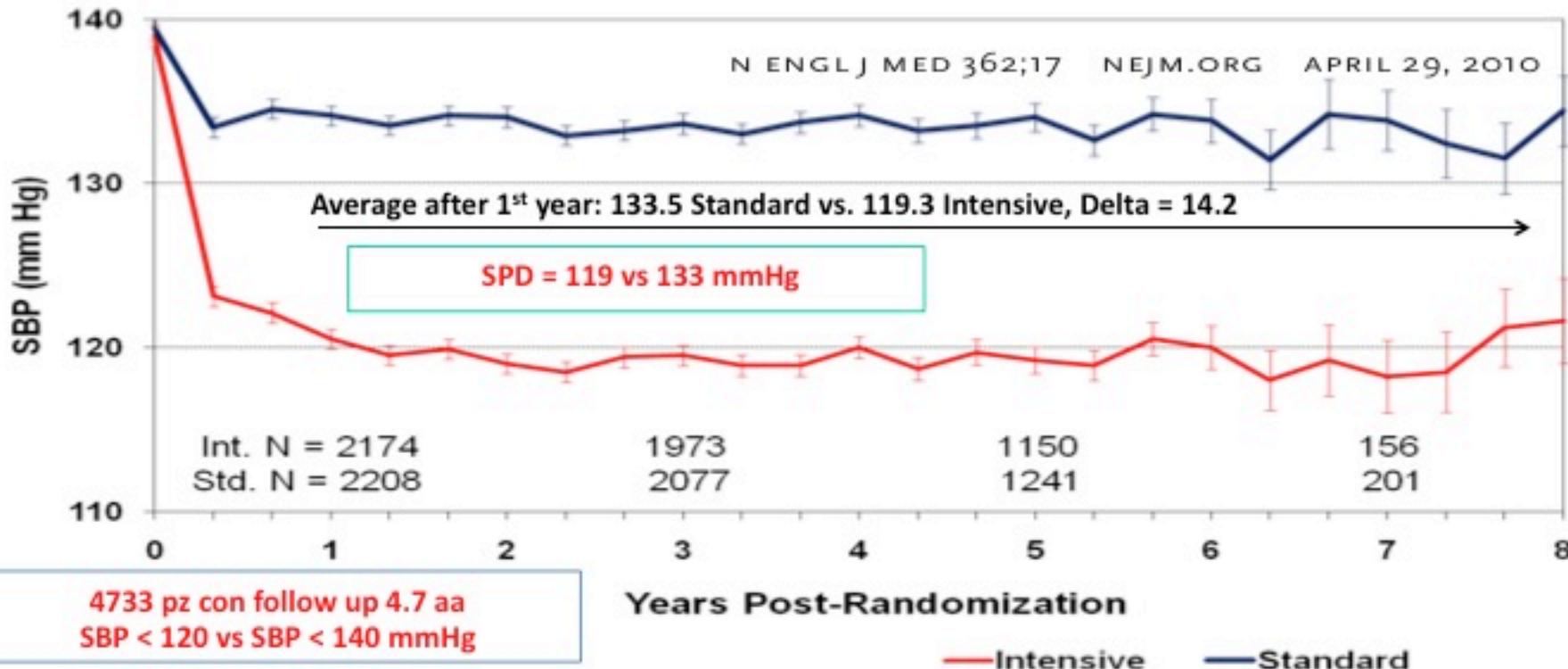
Intensive: 3.2  
Standard: 1.9

3.4  
2.1

3.5  
2.2

3.4  
2.3

**SBP (mean  $\pm$  95% CI)**





# Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus

Napoli, 16-17 marzo 2018

The ACCORD Study Group\*

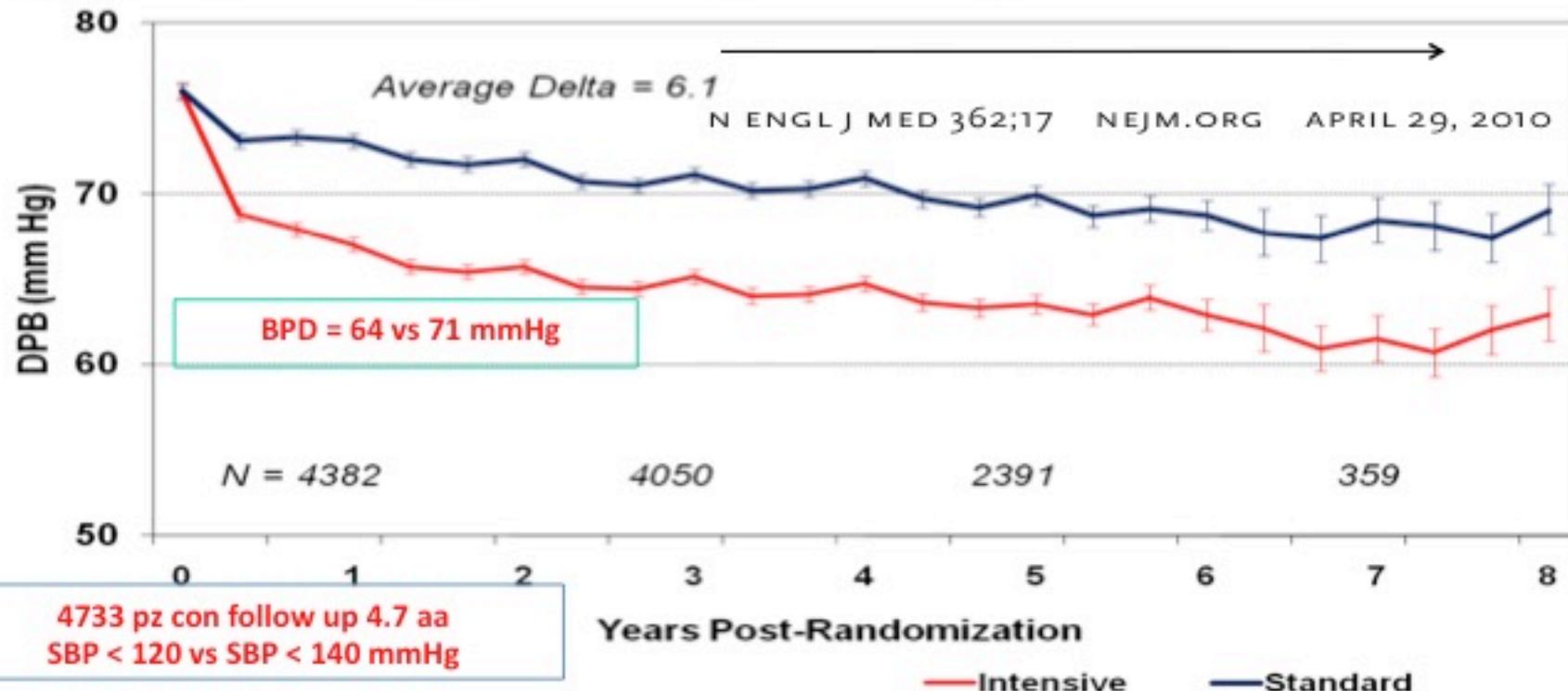
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



ITALIAN CHAPTER

Mean # Meds

	Intensive:	3.2	3.4	3.5	3.4	SBP (mean $\pm$ 95% CI)
	Standard:	1.9	2.1	2.2	2.3	





Napoli, 16-17 marzo 2018

## Primary & Secondary Outcomes



ITALIAN CHAPTER

	Intensive Events (%/yr)	Standard Events (%/yr)	HR (95% CI)	P
Primary	208 (1.87)	237 (2.09)	0.88 (0.73-1.06)	0.20
Total Mortality	150 (1.28)	144 (1.19)	1.07 (0.85-1.35)	0.55
Cardiovascular Deaths	60 (0.52)	58 (0.49)	1.06 (0.74-1.52)	0.74
Nonfatal MI	126 (1.13)	146 (1.28)	0.87 (0.68-1.10)	0.25
Nonfatal Stroke	34 (0.30)	55 (0.47)	0.63 (0.41-0.96)	0.03
Total Stroke	36 (0.32)	62 (0.53)	0.59 (0.39-0.89)	0.01

Also examined Fatal/Nonfatal HF (HR=0.94, p=0.67), a composite of fatal coronary events, nonfatal MI and unstable angina (HR=0.94, p=0.50) and a composite of the primary outcome, revascularization and unstable angina (HR=0.95, p=0.40)

Arguedas JA, Leiva V, Wright JM

Lower blood

Patient or p

Settings: o

Interventio

Compariso

Outcomes

Total mortalit

Systolic targ

Total mortalit

Diastolic targ

## AUTHORS' CONCLUSIONS

### Implications for practice

At the present time the best available evidence from randomized controlled trials (RCTs) does not support blood pressure (BP) targets lower than 140/90 mmHg in people with elevated blood pressure and diabetes. This review analyzed lower systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP) targets separately, with similar findings for both targets. The isolated small reduction in stroke associated with a lower SBP target must be weighed against a larger increase in serious adverse events.

Therefore, the lower target for blood pressure recommended for people with diabetes in many clinical guidelines is not supported by evidence from randomized controlled trials.

60 per 1000    44 per 1000

ments

one RCT

• Stroke;

Risk of bias



Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

## Linee guida 2013 ESH/ESC per la diagnosi ed il trattamento dell'ipertensione arteriosa

## Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014



Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
L'inizio della terapia antipertensiva nei pazienti diabetici con SBP $\geq 160$ mmHg è obbligatorio, mentre è fortemente raccomandato iniziare la terapia quando la SBP è $\geq 140$ mmHg.	I	A
Il target di SBP <140 mmHg è raccomandato in pazienti diabetici.	I	A
Il target di DBP <85 mmHg è raccomandato in pazienti diabetici.	I	A
Tutte le classi di antipertensivi sono raccomandati e possono essere usati nei pazienti diabetici. I blocanti del RAS possono essere preferiti specialmente in presenza di proteinuria o microalbuminuria.	I	A

Il trattamento antipertensivo nei pazienti con diabete ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione sistolica <140 mmHg.  
**(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**

Il trattamento antipertensivo in alcune categorie di pazienti (recente diagnosi di ipertensione, giovani, elevato rischio di ictus) ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione sistolica <130 mmHg.  
**(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione C)**

Il trattamento antipertensivo nei pazienti con diabete ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione diastolica <80 mmHg.  
**(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)**

Un obiettivo pressorio <130/80 mmHg è raccomandato nei soggetti diabetici con micro- e macroalbuminuria.  
**(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)**

Nei diabetici anziani che necessitano di terapia farmacologica antipertensiva, l'obiettivo del trattamento deve prevedere il raggiungimento di valori pressori <150/90 mmHg, se ben tollerati.  
**(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**

**Target: < 140/80**

**Target: < 130/80 giovani, a rischio di ictus, albuminurici**

**Target : < 150/90 anziani**

**Target: < 140/85**



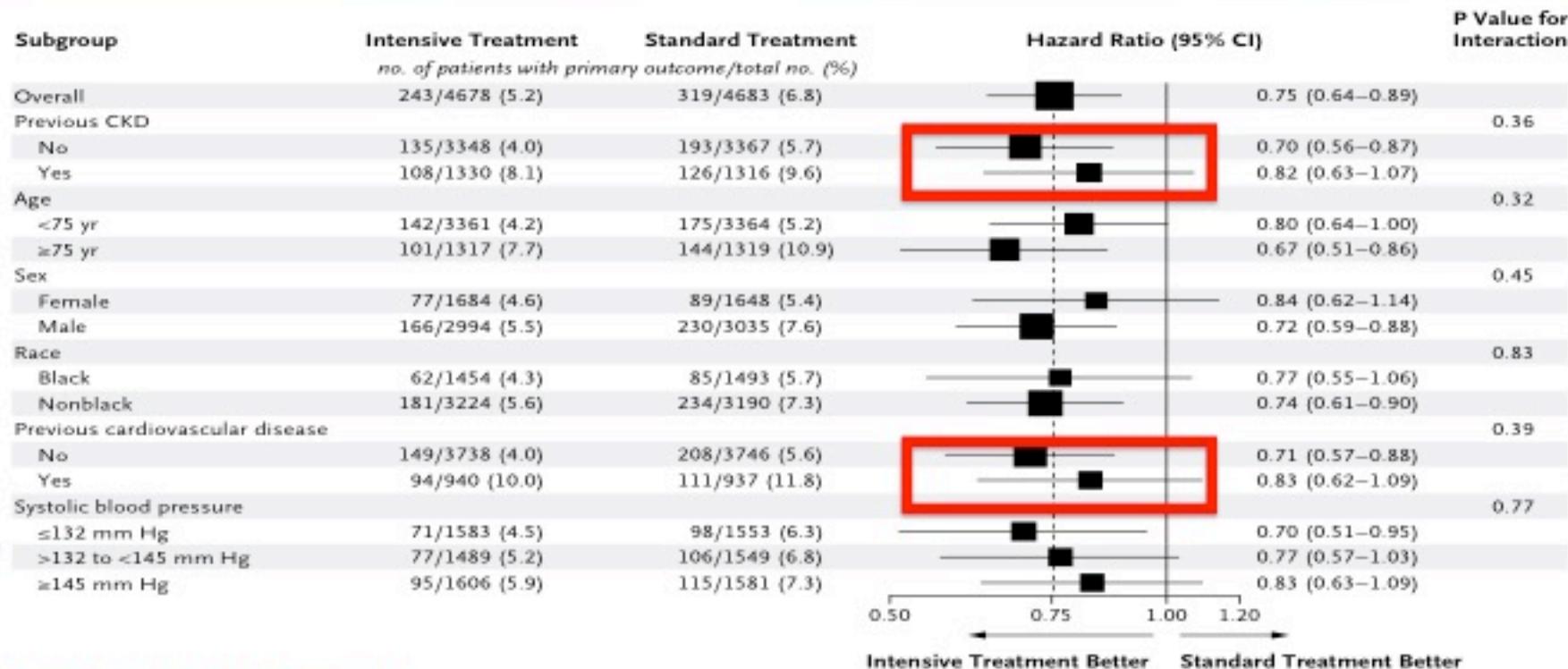


Napoli, 16-17 marzo 2018



## SPRINT Primary Outcome

	Intensive		Standard		HR (95% CI)	P value
	No. of Events	Rate, %/year	No. of Events	Rate, %/year		
Primary Outcome	243	1.65	319	2.19	0.75 (0.64, 0.89)	< 0.001
All MI	97	0.65	116	0.78	0.83 (0.64, 1.09)	0.19
Non-MI ACS	40	0.27	40	0.27	1.00 (0.64, 1.55)	0.99
All Stroke	62	0.41	70	0.47	0.89 (0.63, 1.25)	0.50
All HF	62	0.41	100	0.67	0.62 (0.45, 0.84)	0.002
CVD Death	37	0.25	65	0.43	0.57 (0.38, 0.85)	0.005



Analisi dei sottogruppi



Napoli, 16-17 marzo 2018

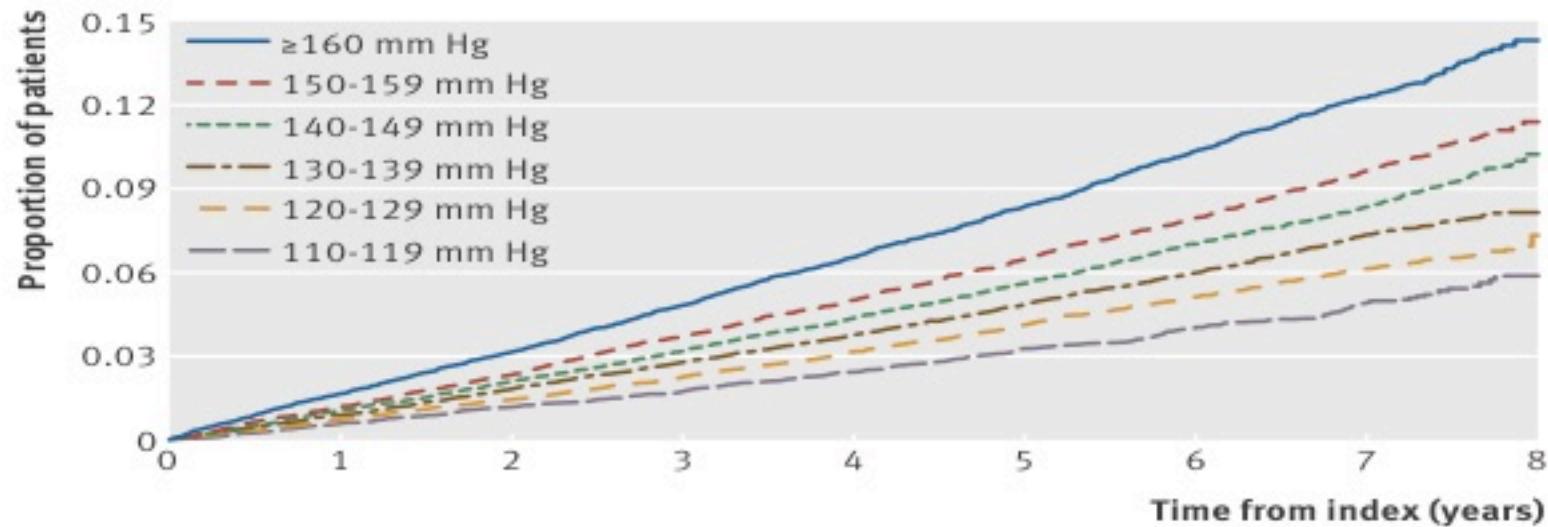
Blood pressure and complications in individuals with type 2 diabetes and no previous cardiovascular disease:  
national population based cohort study

BMJ 2016;354:i4070



ITALIAN CHAPTER

Studio di coorte: 187.106 pz del registro nazionale svedese  
diabete 2006 – 2012; < 75 aa, con diabete da almeno un anno  
e anamnesi cardio-vascolare negativa



Kaplan Meier analisi di eventi cardio-vascolari non fatali (IMA e Stroke) in relazione a diversi livelli di PA



Napoli, 16-17 febbraio 2018  
2018

# Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10<sup>th</sup> Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials

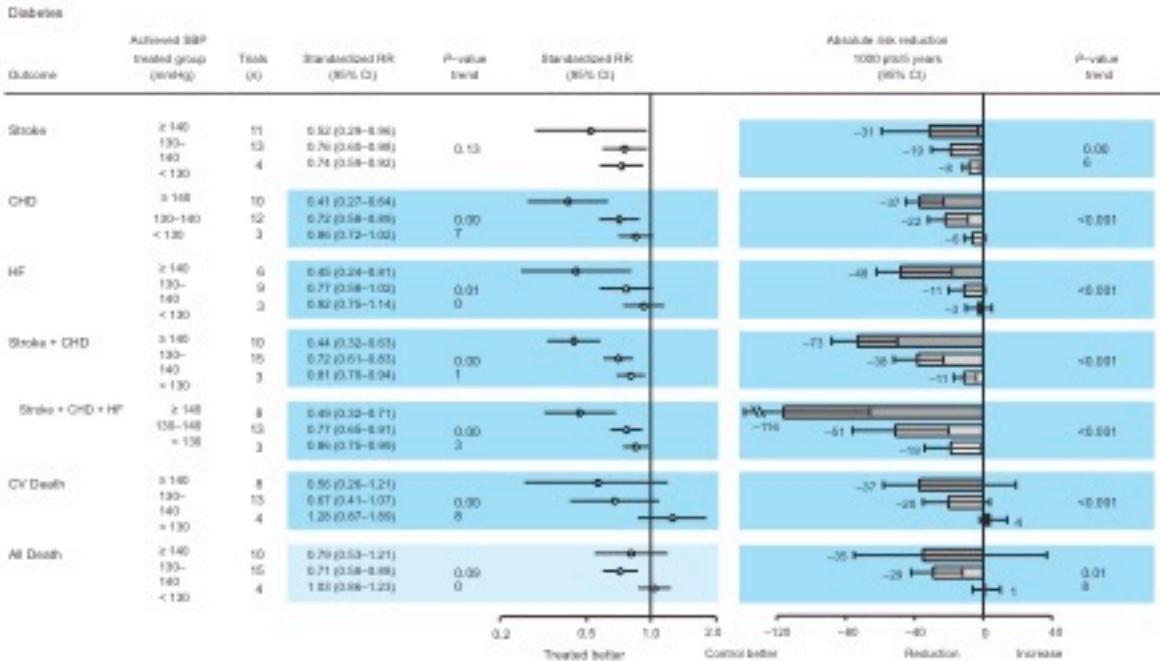
Volume 35 ! Number 5 ! May 2017



Journal of Hypertension

ITALIAN CHAPTER

Gonta Thomopoulou<sup>a</sup>, Charalambos Patsios<sup>b</sup>, and Alberto Zanchetti<sup>c</sup>

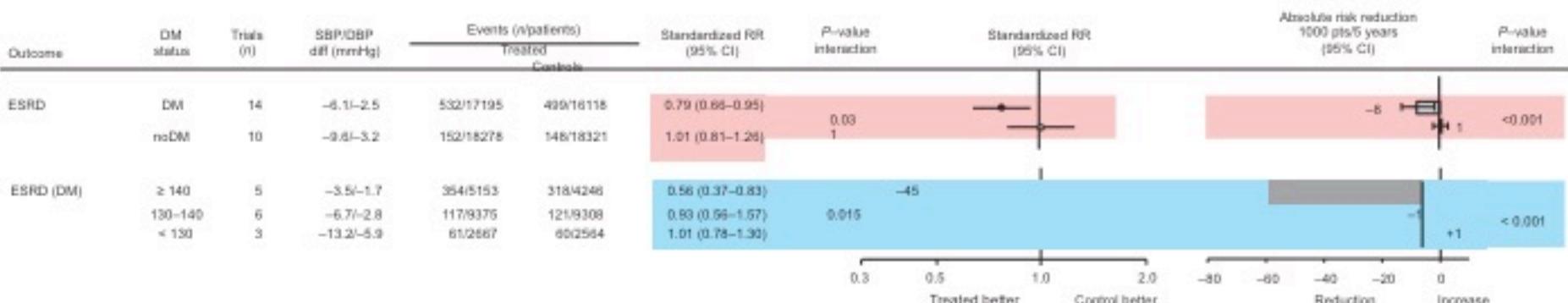


- Ridurre la PA significa ridurre il rischio cardio-vascolare e la mortalità; l'effetto sulla popolazione diabetica è doppio rispetto alla non diabetica
- Se stratifichiamo gli RCT in base al valore di PA raggiunto, vediamo che per PAS < 140 il vantaggio per la popolazione diabetica è più significativo; per valori di PAS < 130 non abbiamo alcun vantaggio
- Nella popolazione diabetica il vantaggio è evidente solo per PAD < 80

**Per la popolazione diabetica il target che dà il maggior vantaggio: PAS tra 130-140/ PAD 80-90 mmHg**



# DIABETE e ESRD



- Ridurre la PA riduce il rischio di ESRD del 21%; questo è evidente solo nella popolazione diabetica
- Ridurre la PA nella popolazione diabetica:
  - ESRD: --- 8 casi/1000 pz trattati per 5 anni
  - Stroke: --- 15 casi/1000 pz trattati per 5 anni
  - CHD: --- 19 casi/1000 pz trattati per 5 anni
  - HF: --- 13 casi/1000 pz trattati per 5 anni



**2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA  
Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management  
of High Blood Pressure in Adults**

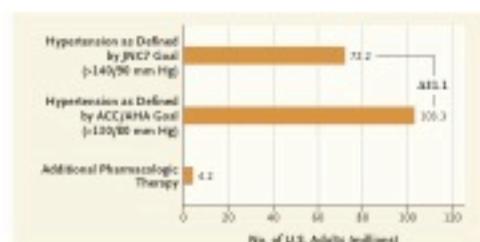
Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

**Table 6. Categories of BP in Adults\***

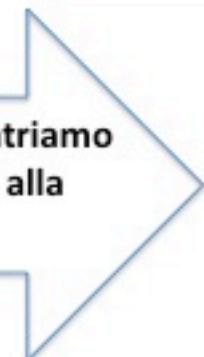
BP Category	SBP		DBP
Normal	<120 mm Hg	and	<80 mm Hg
Elevated	120–129 mm Hg	and	<80 mm Hg
<b>Hypertension</b>			
Stage 1	130–139 mm Hg	or	80–89 mm Hg
Stage 2	≥140 mm Hg	or	≥90 mm Hg



Clinic	HBPM
120/80	120/80
130/80	130/80
140/90	135/85
160/100	145/90

	Office/Clinic/Healthcare Setting	Home/Nonhealthcare/ABPM Setting
Normotensive	No hypertension	No hypertension
Sustained hypertension	Hypertension	Hypertension
Masked hypertension	No hypertension	Hypertension
White coat hypertension	Hypertension	No hypertension

**Automatic Office Blood Pressure: riscontriamo valori di 5 – 10 mmHg più bassi rispetto alla misurazione tradizionale**





Napoli, 16-

## Standard Italiani 2016

Il trattamento antiperitosi nei pazienti non diabetici ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione sistolica < 140 mmHg.  
 (livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Il trattamento antiperitosi in pazienti con diabete diabetico diabetici, giovani, senza storia di ictus, pazienti con albuminuria, pazienti con ictus e/o più fattori di rischio cardiovascolare raggiungendo i valori di pressione sistolica < 130 mmHg.  
 (livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

Il trattamento antiperitosi in alcune sottogruppi di pazienti (giovani, senza storia di ictus, pazienti con albuminuria, pazienti con diabete e/o più fattori di rischio cardiovascolare) raggiungendo i valori di pressione sistolica < 130 mmHg.  
 (livello della prova IV, Forza della raccomandazione C)

Il trattamento antiperitosi in alcune sottosezioni di pazienti (giovani, senza storia di ictus, pazienti con albuminuria, pazienti con diabete e/o più fattori di rischio cardiovascolare) raggiungendo i valori di pressione sistolica < 130 mmHg.  
 (livello della prova IV, Forza della raccomandazione D)

Un obiettivo pressorio < 130/80 mmHg è raccomandato nei soggetti diabetici con micro- e macroangiopatia.  
 (livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Nei diabetici anziani che necessitano di terapia farmacologica antiperitosi, l'obiettivo del trattamento deve prevedere il raggiungimento di valori pressori < 130/80 mmHg, se non tollerati.  
 (livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

**Target: < 140/90**

**Target: < 130/80 giovani, a rischio di ictus, albuminurici**

**Target : < 150/90 anziani**

**Diabetes and Hypertension:  
A Position Statement by the  
American Diabetes Association**

*Diabetes Care* 2017;40:1273–1284 | <https://doi.org/10.2337/dc17-0026>

**PA < 140/90**

**PA < 130/80 se giovani, ad alto rischio, albuminurici**

Whelton PK, et al.

2017 High Blood Pressure Clinical Practice Guideline

## 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults

A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines

	BP Threshold	BP Goal
Clinical CVD or 10 year ASCVD risk > 10%	≥ 130/80	< 130/80
No Clinical CVD and 10 year ASCVD risk < 10%	≥ 140/90	< 130/80
Older person > 65 aa	≥ 130	< 130
Diabetes mellitus	≥ 130/80	< 130/80
Chronic Kidney Disease	≥ 130/80	< 130/80
Heart Failure	≥ 130/80	< 130/80
Stable ischemic heart disease	≥ 130/80	< 130/80
Stroke	≥ 130/80	< 130/80
Peripheral arterial disease	≥ 130/80	< 130/80



July 2017

## Hypertension management and renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with diabetes, nephropathy and/or chronic kidney disease



**Table 2** BP targets in patients with diabetes through stages of kidney function impairment

Stage of kidney function impairment					
	Normal kidney function Normoalbuminuria	Normal kidney function Microalbuminuria	CKD 1–3	CKD 4–5 (non-dialysis)	CKD 5 (dialysis)
Type 1 diabetes in mmHg (evidence grade)	≤140/80 (2D)	≤130/80 (1B)	≤130/80 (1B)	≤140/90 (1B) ≤130/80 for proteinuric (2C)	≤140/90 (2D) (interdialytic BP)
Type 2 diabetes in mmHg (evidence grade)	≤140/90 (1D) ≤150/90 (2B) (for ≥80 years)	≤130/80 (2D)	≤130/80 (2D)	≤140/90 (1B) ≤130/80 for proteinuric (2C)	≤140/90 (2D) (interdialytic BP)

CKD = chronic kidney disease; BP = blood pressure.



Napoli, 16-17 marzo 2018

## CASO CLINICO: Luca, 42 anni



ITALIAN CHAPTER

Programmata puntuallizzazione in regime di DAY SERVICE Diabetologico, che effettua dopo 2 mesi:

- **FUNDUS OCULI: RDNP iniziale con lieve edema maculare**
- **microalbuminuria (95 mg/L), urinocoltura negativa**
- **monofilamento: negativo in 4/9**
- **ABI: 1**
- ECG RS, fc 77 bpm, alterazioni aspecifiche ST-T
  
- peptide C 3 nmol/L, glicemia a digiuno 182 mg/dl, glicata 12.1%, creatinina 1.2 mg/dl
- colesterolo 241, HDL 31, TG 701, colesterolo non HDL 210
  
- PAOS 130/85, peso kg 110 (- 6 kg)





Napoli, 16-17 marzo 2018

## CASO CLINICO: Luca, 42 anni



ITALIAN CHAPTER



Qual è il profilo di rischio cardio-vascolare per questo paziente?

- Rischio elevato
- Rischio molto elevato
- NON DEFINIBILE, mancano elementi



Napoli, 16-17 marzo 2018

**Linee guida europee 2016 sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica**  
**Sesta Task Force congiunta della Società Europea di Cardiologia e di altre Società sulla Prevenzione delle Malattie Cardiovascolari nella Pratica Clinica**



ITALIAN CHAPTER

<b>Rischio molto elevato</b>	<p>Soggetti che presentano una delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MCV documentata, clinicamente nota o documentata in maniera inequivocabile al test di imaging. Per MCV intende si riferisce pregresso IMA, SCA, fibrocolateralizzazione coronarica o altro intervento di diagnosi o trattamento arteriosa, insciacquo IV, aneurisma aortico e arteropatia periferica. Per MCV documentata in maniera inequivocabile al test di imaging si intende nell'esame il placche significative alla coronarografia o all'ultrasonografia cardiovaskolare, mentre NCV corrisponde un qualiasi aumento delle valori si contiene all'imaging, quello spesso modo intralc carotide.</li> <li>• DM associato a cancro d'origine, come prostata, o ad un fattore di rischio maggiore come abitudine al fumo, marcato ipocolesterolemia o marcata lipoproteinemia.</li> <li>• ITC severa (alte &gt; 30 mmHg / 7 kPa)</li> <li>• Rischio SCORE &gt; 10% [indr. CJORE &gt; 30%]</li> </ul>
<b>Rischio elevato</b>	<p>Soggetti con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Livelli marcatamente elevati dei singoli fattori di rischio, in particolare colesterolemia &gt; 1 mmol/l (&gt;80 mg/dl) (es. pericoloscerolemia familiare) o PA &gt; 160 / 90 mmHg</li> <li>• La maggior parte degli altri soggetti diabetici (ad eccezione di quelli &lt; 40 anni già chiedi da DM o HbA1c senza fattori di rischio maggior che possono essere a rischio moderato basso)</li> <li>• ITC moderata (GFR 30-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• Rischio SCORE compreso tra &gt;5% e &lt;10% [indr. CJORE tra &gt;20% e &lt;30%]</li> </ul>
<b>Rischio moderato</b>	<p>Rischio SCORE compreso tra &gt;1% e &lt;5% [indr. CJORE tra &gt;5% e &lt;20%]. Molti soggetti di mezza età ricadono in questa categoria</p>
<b>Basso rischio</b>	<p>Rischio SCORE &lt;1% [indr. CJORE &lt;5%].</p>





## INDICATO SCREENING PER MALATTIA CORONARICA ?

Diabetes Care

Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

### CORONARY HEART DISEASE

#### Recommendations

##### Screening

- In asymptomatic patients, routine screening for coronary artery disease is not recommended as it does not improve outcomes as long as atherosclerotic cardiovascular disease risk factors are treated. **A**
- Consider investigations for coronary artery disease in the presence of any of the following: atypical cardiac symptoms (e.g., unexplained dyspnea, chest discomfort); signs or symptoms of associated vascular disease including carotid bruits, transient ischemic attack, stroke, claudication, or peripheral arterial disease; or electrocardiogram abnormalities (e.g., Q waves). **E**

### ANTIPLATELET AGENTS

#### Recommendations

- Use aspirin therapy (75–162 mg/day) as a secondary prevention strategy in those with diabetes and a history of atherosclerotic cardiovascular disease. **A**
- For patients with atherosclerotic cardiovascular disease and documented aspirin allergy, clopidogrel (75 mg/day) should be used. **B**
- Dual antiplatelet therapy (with low-dose aspirin and a P2Y<sub>12</sub> inhibitor) is reasonable for a year after an acute coronary syndrome **A** and may have benefits beyond this period. **B**
- Aspirin therapy (75–162 mg/day) may be considered as a primary prevention strategy in those with type 1 or type 2 diabetes who are at increased cardiovascular risk. This includes most men and women with diabetes aged  $\geq 50$  years who have at least one additional major risk factor (family history of premature atherosclerotic cardiovascular disease, hypertension, dyslipidemia, smoking, or albuminuria) and are not at increased risk of bleeding. **C**



Napoli, 16-17 marzo 2018

## CASO CLINICO: Luca, 46 anni



ITALIAN CHAPTER

Successivamente perso al follow-up.

Torna a visita in 8/2015, in previsione chirurgica per frattura del capitello radiale.



### Terapia in atto:

- irbesartan/idroclorotiazide 300/12.5 (assunzione saltuaria)

Agli esami pre-operatori:

- HbA1c 14.9%, creatinina 1.7 mg/dl (CKD-EPI 44), proteinuria 300 mg/dL all'esame urine, ALT 47, γGT 67, AST 28

PAOS 170/114, peso 108 kg

Si propone ricovero che il paziente rifiuta per motivi lavorativi.

Impostata terapia insulinica quadri-iniettiva e anti-ipertensivo (calcio-antagonista)



Napoli, 16-17 marzo 2018

## CASO CLINICO: Luca, 46 anni



ITALIAN CHAPTER

Rivisto dopo una settimana, i profili glicemici sono accettabili, nulla-osta all'intervento chirurgico.  
ECG RS, fc 77 bpm, alterazioni aspecifiche ST-T

Segnalato durante il ricovero attacco gottoso acuto, uricemia 8.5 mg/dl e v.n. fino a 7.8,  
trattato con:

- Colchicina (0.5 mg x 2) e indometacina (25 mg x 2)

Dimesso con un controllo programmato a breve per revisione di terapia e:

- Insulina quadri-iniettiva
- irbesartan 300 mg
- colchicina 0.5 mg e indicazione a iniziare allopurinolo 100 mg



Napoli, 16-17 marzo 2018

## CASO CLINICO: Luca, 42 anni



ITALIAN CHAPTER



### Terapia della gotta in acuto:

- Colchicina a bassa dose (2 mg/die)
- Indometacina (50 mg/die)
- Prednisone (0.5 mg/kg x 5 gg)



Napoli, 16-17 marzo 2018

## CASO CLINICO: Luca, 42 anni



ITALIAN CHAPTER



Aggiunge allopurinolo:

- Sì, 300 mg/die
- Sì, 100 mg/die
- No (febuxostat/nessuna terapia)



Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER





Napoli, 16-17 marzo 2018

## CASO CLINICO: Luca, 48 anni



ITALIAN CHAPTER



Lo rivediamo in consulenza due anni dopo (12/2017), in attesa di subire intervento di amputazione del V dito del piede destro per ulcera diabetica infetta in evoluzione in gangrena.

Nel frattempo aveva nuovamente sospeso ogni terapia per riferita intolleranza.



Napoli, 16-17 marzo 2018

## CASO CLINICO: Luca, 48 anni



ITALIAN CHAPTER

Il Doppler AAll vede quadro di arteriopatia non emodinamica, con vascolarizzazione distale del piede destro sostenuta da TA e TP.

Esami disponibili:

- glicata 13.4%, glicemia 208 mg/dl, creatinina 1.73 mg/dl (CKD-EPI 45)
- ECG: *ritmo sinusale, fc 80 bpm, alterazioni aspecifiche ST-T*
- PAOS 150/90, peso kg 105

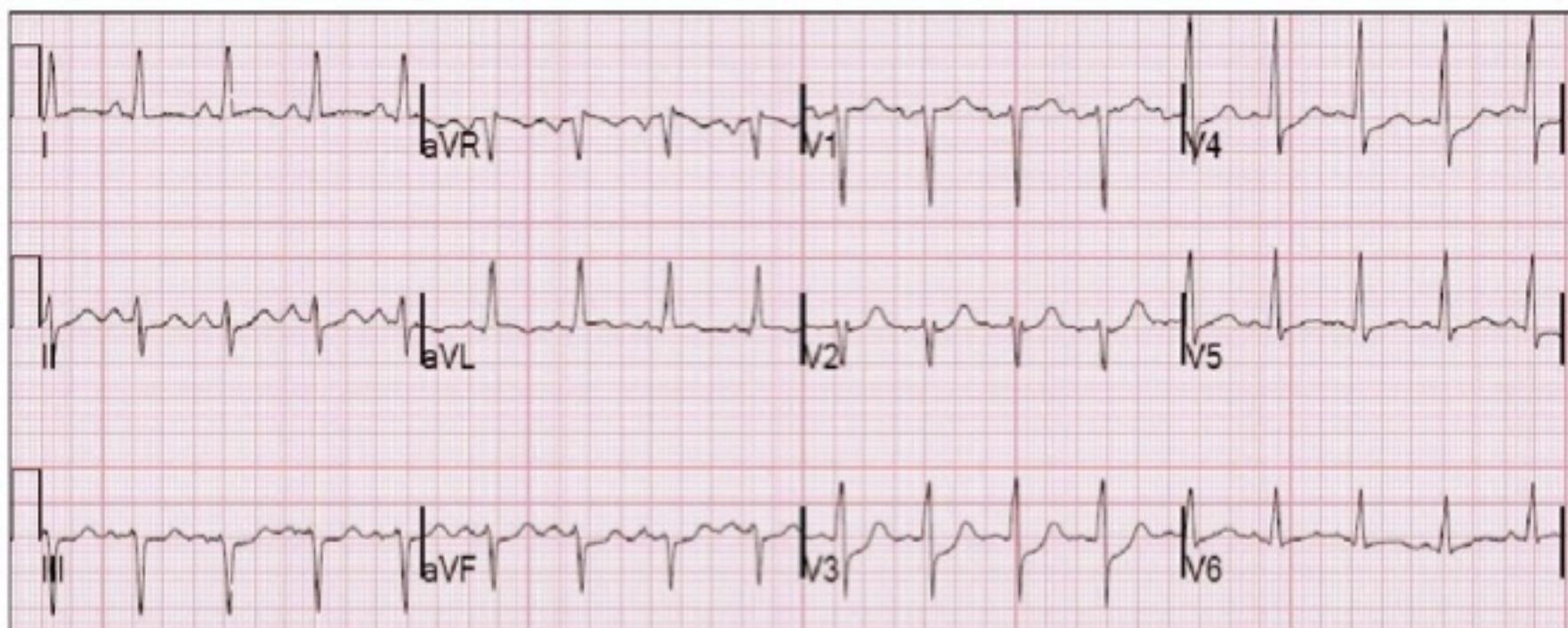
Reimposta terapia insulinica per l'intervento.



Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER





Napoli, 16-17 marzo 2018

## CASO CLINICO: Luca, 48 anni



ITALIAN CHAPTER

Tropo T 63 pg/ml.

Il paziente viene sottoposto a coronarografia, che evidenzia malattia ateromasica coronarica multi-vasale, con stenosi critiche su DA medio-distale (PTCA + DES) e lesioni critiche su Cdx medio-prossimale, trattate in elezione (PTCA + DES).

Ecocardiogramma: ventricolo sinistro con ipertrofia concentrica, ipocinesia della parete inferiore medio-basale, funzione sistolica globale conservata, lieve insufficienza mitralica, cavità destre non dilatate, assente versamento pericardico



Napoli, 16-17 marzo 2018

## CASO CLINICO: Luca, 48 anni



ITALIAN CHAPTER

Completa in ricovero con altri esami:

- albuminuria 246 mg/L
  - uricemia 8.5 mg/dl
  - colesterolo 180 mg/dl, HDL 27 mg/dl, TG 200 mg/dl, LDL colesterolo 113, ALT 13
- 
- FUNDUS OCULI:** RD essudativo-emorragica, indicata FAG + OCT



Napoli, 16-17 marzo 2018

## CASO CLINICO: Luca, 42 anni



ITALIAN CHAPTER



### Cambia il profilo di rischio del paziente?

- No, era già un paziente a rischio molto elevato
- Sì, passa alla categoria di rischio «estremo»



## Cholesterol Level Targets

**American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology 2017**

AACE/ACE T2D Management, ENDOCRINE PRACTICE Vol 23 No. 2 Febbraio 2017, trad ital a cura di AACE Italian Chapter

### **Extreme-risk patients:**

- Goals: LDL < 55 mg/dL, non-HDL < 80 mg/dL, apolipoprotein B (apoB) < 70 mg/dL
- Progressive atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), including unstable angina, in patients after achieving an LDL-C < 70 mg/dL.
- Established clinical cardiovascular disease in patients with diabetes, chronic kidney disease (CKD) stages 3/4, or heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH).
- History of premature ASCVD (< 55 yr of age in men, < 65 in women).

### **Very-high-risk patients:**

- Goals: LDL <70 mg/dL, non-HDL <80 mg/dL, apoB <80 mg/dL
- Established or recent hospitalization for acute coronary syndrome; coronary, carotid, or peripheral vascular disease; 10-yr risk >20%.
- Diabetes or CKD stages 3/4 with one or more risk factors.
- HeFH.

### **High-risk patients:**

- Goals: LDL <100 mg/dL, non-HDL <130 mg/dL, apoB <90 mg/dL
- Two or more risk factors and 10-year risk 10-20%.
- Diabetes or CKD stages 3/4 with no other risk factors.

### **Moderate-risk patients:**

- Goals: Same goals as high risk
- Two or more risk factors and 10-yr risk <10%.

### **Low-risk patients:**

- Goals: LDL <130 mg/dL, non-HDL <160 mg/dL, apoB not relevant
- 0 risk factors.

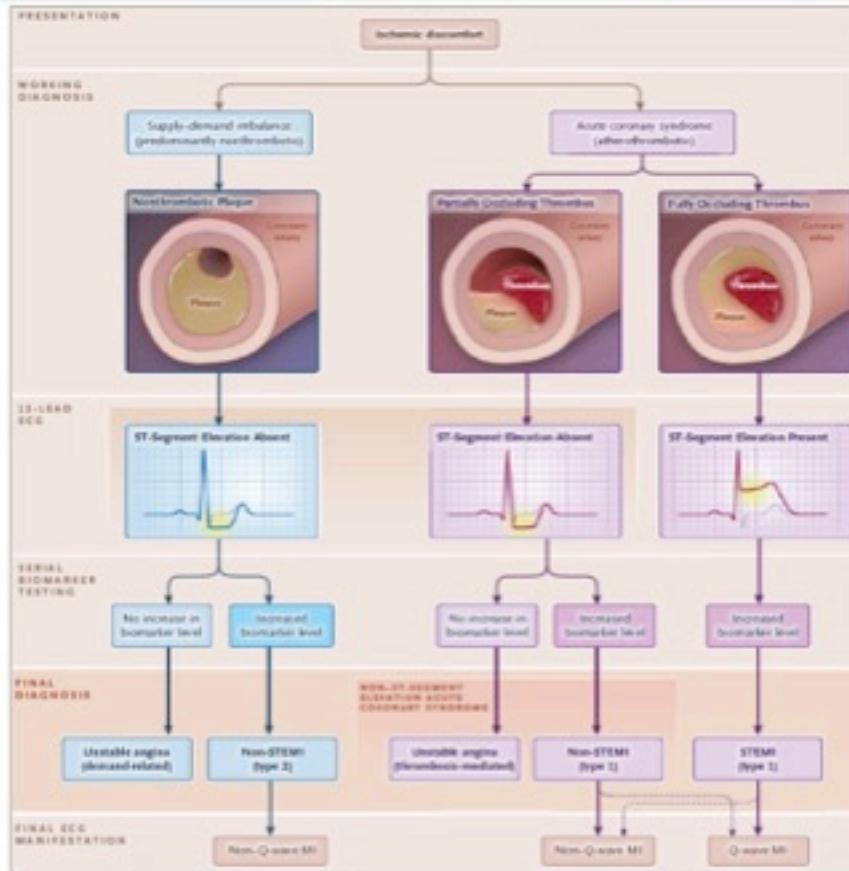


## Acute Myocardial Infarction

Jeffrey I. Anderson, M.D., and David A. Morrow, M.D.  
N Engl J Med 376;21: NEJM.org May 25, 2017



ITALIAN CHAPTER





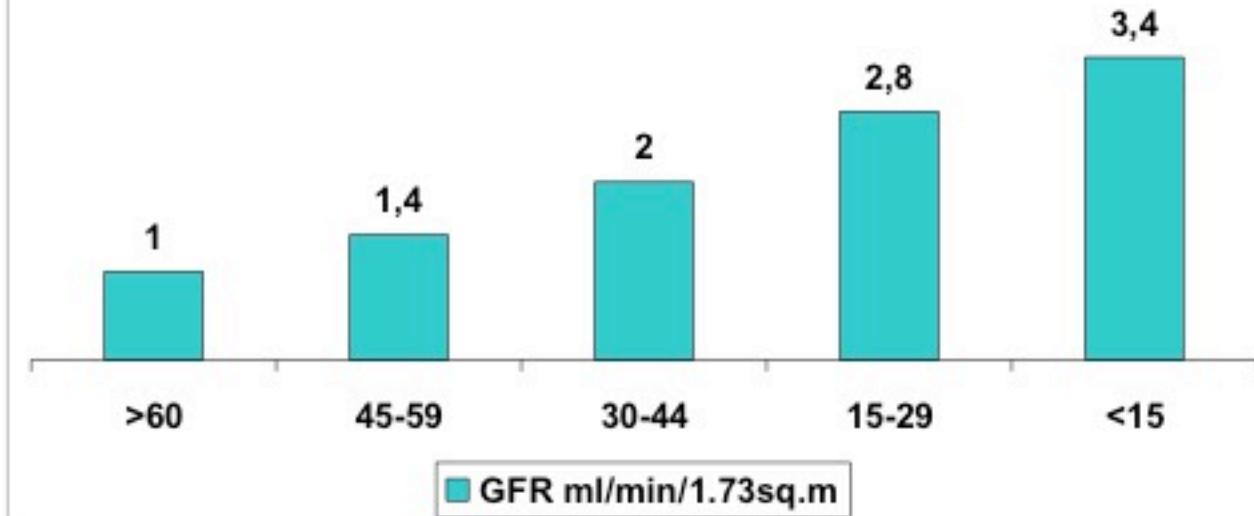
# RISCHIO DI EVENTI CV IN CKD

Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

Adjusted hazard ratio for cardiovascular events  
with decreasing eGFR in 1.1 mill patients over 2.8 y





## CORONARY HEART DISEASE

## Treatment

- In patients with known atherosclerotic cardiovascular disease, consider ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker therapy to reduce the risk of cardiovascular events. **B**
- In patients with prior myocardial infarction,  $\beta$ -blockers should be continued for at least 2 years after the event. **B**
- In patients with type 2 diabetes with stable congestive heart failure, metformin may be used if estimated glomerular filtration rate remains  $>30$  mL/min but should be avoided in unstable or hospitalized patients with congestive heart failure. **B**

- In patients with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease, antihyperglycemic therapy should begin with lifestyle management and metformin and subsequently incorporate an agent proven to reduce major adverse cardiovascular events and cardiovascular mortality (currently empagliflozin and liraglutide), after considering drug-specific and patient factors (see Table 8.1). **A**
- In patients with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease, after lifestyle management and metformin, the antihyperglycemic agent canagliflozin may be considered to reduce major adverse cardiovascular events, based on drug-specific and patient factors (see Table 8.1). **C**



# COSA CAMBIA NELLA TERAPIA ?

Napoli, 16-17 marzo 2018

Diabetes & CV

INTERVENTO CLINICO



ITALIAN CHAPTER

## ANTIPLATELET AGENTS

### Recommendations

- Use aspirin therapy (75–162 mg/day) as a secondary prevention strategy in those with diabetes and a history of atherosclerotic cardiovascular disease. **A**
- For patients with atherosclerotic cardiovascular disease and documented aspirin allergy, clopidogrel (75 mg/day) should be used. **B**
- Dual antiplatelet therapy (with low-dose aspirin and a P2Y12 inhibitor) is reasonable for a year after an acute coronary syndrome **A** and may have benefits beyond this period. **B**
- Aspirin therapy (75–162 mg/day) may be considered as a primary prevention strategy in those with type 1 or type 2 diabetes who are at increased cardiovascular risk. This includes most men and women with diabetes aged  $\geq 50$  years who have at least one additional major risk factor (family history of premature atherosclerotic cardiovascular disease, hypertension, dyslipidemia, smoking, or albuminuria) and are not at increased risk of bleeding. **C**





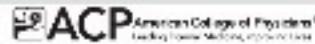
# COSA CAMBIA NELLA TERAPIA ?

Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

## CLINICAL GUIDELINE



### Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians

Paul D. Gross, MD, PhD, Michael J. Hsu, MD, MPH and Margaret Berlak, MD on behalf of the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians

Ann Intern Med. 2017;166:58-66.

EDITORIAL

The American College of Physicians and the 2017 guideline for the management of acute and recurrent gout: treat to avoiding symptoms versus treat to target

Todd E. Jacobs<sup>1</sup> • Martin J. Schneiders<sup>1</sup>

Clin Rheumatol (2017) 36:2399–2402

Comparative effectiveness of allopurinol, febuxostat and benzbromarone on renal function in chronic kidney disease patients with hyperuricemia: a 13-year inception cohort study

Hsu-Wen Chou<sup>1</sup>, Hsien-Tsai Chan<sup>1</sup>, Chung-Wei Tsai<sup>2,3</sup>, I-Wen Ting<sup>4</sup>, Hung-Chieh Yeh<sup>5</sup>,  
Hsin-Chun Huang<sup>1</sup>, Chin-Chi Kuo<sup>2,3</sup> and the CMUH Kidney Research Group

Nephrol Dial Transplant (2017) 1–8



# COSA CAMBIA NELLA TERAPIA ? <sup>3</sup>

Napoli, 16-17 marzo 2018

## IPERURICEMIA E ULT



ITALIAN CHAPTER

Iperuricemia: FR CV (predittore indipendente o marker surrogato?)

Iperuricemia: predittore indipendente di progressione di nefropatia

In CKD: la riduzione dell'uricemia riduce progressione nefropatia (Kanji T 2015, Sircar D 2015, Chou HW 2017)

Target: < 6 mg/dl < 5mg/dl se depositi urati e sintomi ricorrenti no < 3 mg/dl

Febuxostat: inibitore XO più potente di allopurinolo - metabolismo epatico

Non necessario adeguamento dose in impairment renale lieve-moderato, ma anche più avanzato (Shibagaki Y 2015)

Efficace nella riduzione uricemia in impairment renale lieve-moderato (GFR 30-60 ml/min, creatinina 1.5-2 mg/dl) e in gotta con comorbilità (FACT, CONFIRMS, CARES)

Maggiore efficacia e tollerabilità di allopurinolo

Maggiore efficacia nella riduzione della progressione danno renale in CKD (Chou HW, NDT 2017)

Table 3. Change and percent change from baseline in SUA and eGFR by allopurinol, febuxostat and benzbromarone

Study drugs	n	Change from baseline (mg/dL)		Percentage change from baseline (%)	
		Unadjusted mean (95% CI)	Adjusted <sup>a</sup> LSM (95% CI)	Unadjusted mean (95% CI)	Adjusted <sup>a</sup> LSM (95% CI)
SUA					
Allopurinol	308	-1.65 (-1.92, -1.38)	-1.49 (-1.82, -1.16)	14.50 (-17.10, -12.00)	-13.70 (-16.90, -10.60)
Febuxostat	133	-3.50 (-3.91, -3.09)	-3.71 (-4.18, -3.23)	-35.30 (-39.20, -31.30)	-36.70 (-41.30, -32.20)
Benzbromarone	366	-2.68 (-2.93, -2.43)	-2.76 (-3.03, -2.49)	-26.70 (-29.00, -24.30)	-26.90 (-29.50, -24.30)
eGFR					
Allopurinol	247	-4.89 (-6.35, -3.44)	-4.68 (-6.44, -2.92)	-19.04 (-25.55, -12.53)	-16.92 (-21.81, -9.03)
Febuxostat	95	-1.72 (-4.06, 0.63)	-2.22 (-4.91, 0.47)	-11.67 (-22.17, -1.18)	-10.64 (-22.70, 1.42)
Benzbromarone	313	-2.19 (-3.48, -0.90)	-2.17 (-3.60, -0.74)	8.52 (-14.31, -2.74)	-10.73 (-17.14, -4.31)

<sup>a</sup>Adjusted for propensity score and time since the index date to the last SUA measurement before the censor date.



Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

## THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

### Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout

William B. White, M.D., Kenneth G. Saag, M.D., Michael A. Becker, M.D., Jeffrey S. Borer, M.D., Philip B. Gorelick, M.D., Andrew Whelton, M.D., Barbara Hunt, M.S., Magín Castillo, M.D., and Lihanso Gunawardhana, M.D., Ph.D., for the CARES Investigators<sup>†</sup>

This article was published on March 12, 2018, at NEJM.org.

#### METHODS

We conducted a multicenter, double-blind, noninferiority trial involving patients with gout and cardiovascular disease; patients were randomly assigned to receive febuxostat or allopurinol and were stratified according to kidney function. The trial had a prespecified noninferiority margin of 1.3 for the hazard ratio for the primary end point (a composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction,

#### RESULTS

In total, 6190 patients underwent randomization, received febuxostat or allopurinol, and were followed for a median of 32 months (maximum, 85 months). The trial

#### CONCLUSIONS

In patients with gout and major cardiovascular coexisting conditions, febuxostat was noninferior to allopurinol with respect to rates of adverse cardiovascular events. All-cause mortality and cardiovascular mortality were higher with febuxostat than with allopurinol. (Funded by Takeda Development Center Americas; CARES ClinicalTrials.gov number, NCT01101035.)



Napoli, 16-17 marzo 2018

## CASO CLINICO: Luca, 48 anni



ITALIAN CHAPTER

Completa in ricovero con altri esami:

- albuminuria 246 mg/L
- uricemia 8.5 mg/dl
- colesterolo 180 mg/dl, HDL 27 mg/dl, TG 200 mg/dl, LDL colesterolo 113, ALT 13

- FUNDUS OCULI:** RD essudativo-emorragica, indicata FAG + OCT





Napoli, 16-17 marzo 2018

## CASO CLINICO: Luca, 48 anni



ITALIAN CHAPTER

Dimesso con:

- ASA 100 mg, clopidogrel 75 mg (per 12 mesi), atenololo 100 mg ½ cp x 2, enalapril 20 mg, atorvastatina 80 mg, allopurinolo 300 mg
- terapia insulinica quadri-iniettiva



Napoli, 16-17 marzo 2018

## CASO CLINICO: Luca, 48 anni



ITALIAN CHAPTER

Torna a visita dopo tre mesi:

- albuminuria 86 mg/L
- glicata 8.7%, glicemia 124 mg/dl
- uricemia 7.3 mg/dl; colesterolo 130 mg/dl, HDL 29 mg/dl, TG 150 mg/dl,  
LDL 71
- CPK 78 U/L, creatinina 1.7 mg/dl, γGT 67
  
- PAOS 130/80, peso kg 96, BMI 28



Napoli, 16-17 marzo 2018

## CASO CLINICO: Luca, 48 anni



ITALIAN CHAPTER

Prosegue con:

- ASA 100 mg, clopidogrel 75 mg, atenololo 100 mg ½ cp x 2, enalapril 20 mg, **atorvastatina 80 mg/ezetimibe 10 mg, FEBUXOSTAT 80 mg**
- terapia insulinica quadri-iniettiva



Napoli, 16-17 marzo 2018

## CASO CLINICO: Luca, 42 anni



ITALIAN CHAPTER



Concordate con le indicazioni terapeutiche?



- sì
- no
- un momento, devo riflettere





Napoli, 16-17 marzo 2018

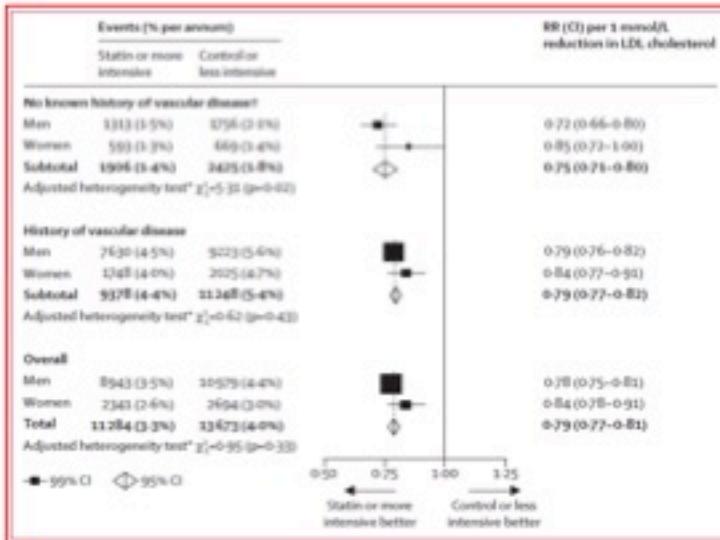
# Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials



*With major under funding of health clinical services and research in the comprehensive care disease compared with cardiovascular disease caused by cardiovascular disease the focus of clinical treatment.*

For each mmol/L (38.6 mg/dl) LDL-C lowering:

- 12% reduction in all-cause mortality ( $P < 0.0001$ )
- 19% reduction in coronary mortality ( $P < 0.0001$ )
- 23% reduction in MI and coronary death ( $P < 0.0001$ )
- 24% reduction in revascularizations ( $P < 0.0001$ )
- 17% reduction in fatal or non-fatal stroke ( $P < 0.0001$ )
- **22% - ♂    16% - ♀ reduction in any major vascular event ( $P < 0.0001$ )**
- No increase in non-vascular mortality or cancers





# ADA Standards of medical care in Diabetes 2018

## LIPID MANAGEMENT

Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

**Table 9.3—High-intensity and moderate-intensity statin therapy\***

High-intensity statin therapy (lowers LDL cholesterol by  $\geq 50\%$ )

Atorvastatin 40–80 mg

Rosuvastatin 20–40 mg

Moderate-intensity statin therapy (lowers LDL cholesterol by 30% to 50%)

Atorvastatin 10–20 mg

Rosuvastatin 5–10 mg

Simvastatin 20–40 mg

Pravastatin 40–80 mg

Lovastatin 40 mg

Fluvastatin XL 80 mg

Pitavastatin 2–4 mg

\*Once-daily dosing. XL, extended release.

# Nota 13

Napoli, 16-17 marzo 2010

E

Classificazione dei pazienti		Target terapeutico (Colesterolo LDL in mg/dl)	Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target terapeutico	
<b>CATEGORIE DI RISCHIO*</b>			<b>Trattamento di 1° livello</b>	<b>Trattamento di 2° livello</b>
Pazienti con rischio medio: - score 2-3%	Colesterolo LDL < 130		Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)
Pazienti con rischio moderato: - score 4-5%	Colesterolo LDL < 115		simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)	
Pazienti con rischio alto: -score >5% <10%	Colesterolo LDL < 100		simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)	rosuvastatina ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (**)
			Preferenzialmente atorvastatina se necessaria riduzione del colesterolo LDL > 50%	
Pazienti con rischio molto alto: - score ≥10%	Colesterolo LDL < 70 (riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL)		atorvastatina§ pravastatina fluvastatina lovastatina simvastatina(**)§  rosuvastatina nei pazienti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine	ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (**)



## Associazione di Ezetimibe a Statine



Napoli, 16-17 marzo 2018

ITALIAN CHAPTER

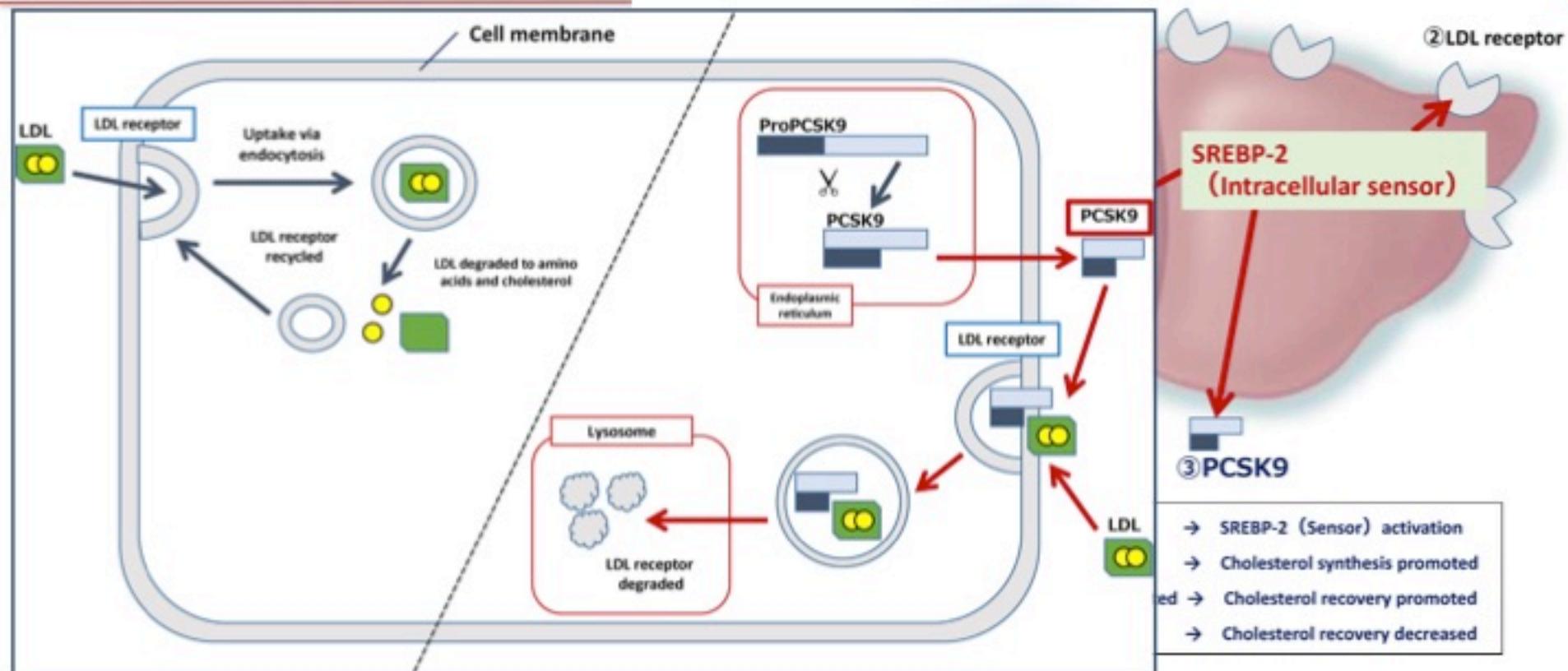
SEAS, 2008	<b>Stenosi aortica</b> 1873 pz. 52 sett.	<b>Simva 40 + Eze 10</b>	Outcome composito eventi CV, ischemici e correlati alla stenosi aortica	Riduz eventi ischemici (p = 0.02); no eventi correl. alla stenosi aortica
SHARP, 2010	<b>Insuff.renale cronica</b> 9438 pz.(3056 HD) 1 anno	<b>Simva 20 + Eze 10</b> Vs. Simva Vs. placebo	Eventi aterosclerotici maggiori (prevenzione primaria)	LDL-C -43mg/dl -33 mg/d
SHARP 2, 2011	<b>Insuff.renale cronica</b> 9270 pz. (3023 HD) 5 anni	<b>Simva 20 + Eze 10</b> Vs. Simva Vs. placebo	Eventi aterosclerotici maggiori	Riduz. Stroke (p < 0.01) e rivascolarizzazioni (p < 0.0036)
IMPROVE-IT, 2015	<b>SCA/LDL -C normale</b> 18.144 pz. 6 anni	<b>Simva 40 + Eze 10</b> Vs. Simva	Outcome CV composito	Riduzione di LDL maggiore rispetto a Simva (mono) -6% eventi (p = 0.016 )
PRECISE- IVUS, 2015	<b>PTCA</b> 202 pz. 12 mesi	<b>Atorva + Eze 10</b> Vs. Atorva	Riduzione LDL-C Riduzione placca ateromatosa coronarica	Riduzione LDL-C (p < 0.001) Riduzione PAV (p = 0.001) Regessione PAV (p = 0.004)



# LDL receptor pathway and LDL receptor degradation by PCSK9



Napoli, 16-17 marzo 2018





# Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease



Napoli, 16-17 marzo 2018

## Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol Levels over Time

ITALIAN CHAPTER

**Table 1.** Patients of the Parent Trials.<sup>a</sup>

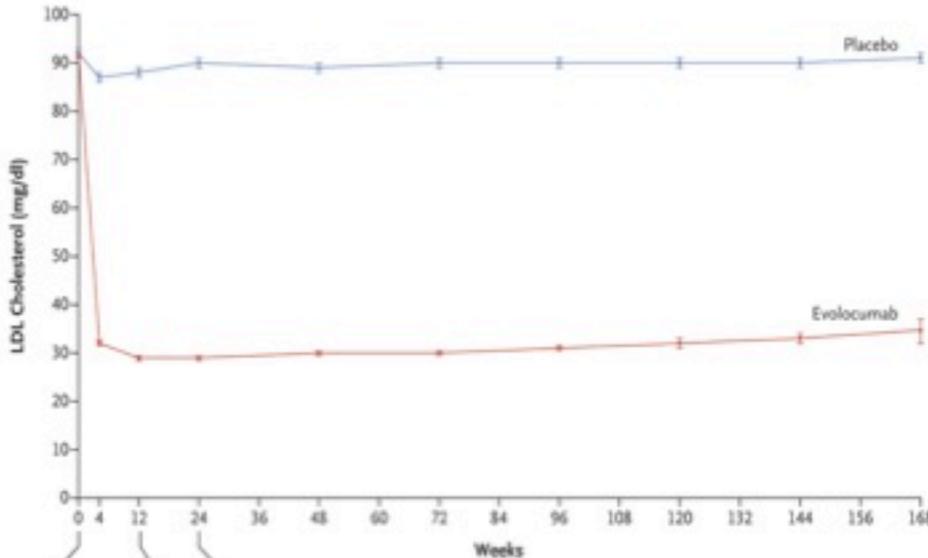
Trial	No. of Patients Enrolled in Parent Trial	No. of Patients Enrolled in CSLER Trials	Patient Population
<b>Phase 2:</b>			
MENDEL-2 <sup>b</sup>	405	308	LDL cholesterol level, $\geq 100$ and $<190$ mg/dL, no background anti-lipid therapy
LAPLACE-TIMI 35 <sup>c</sup>	629	538	LDL cholesterol level, $\geq 85$ mg/dL while receiving statin with or without ezetimibe
GALIUS-2 <sup>d</sup>	137	128	Statin-intolerant, LDL cholesterol level, $\geq 190$ mg/dL
RUTHERFORD-2 <sup>e</sup>	167	147	Heterozygous familial hypercholesterolemia; LDL cholesterol level, $\geq 180$ mg/dL while receiving statin with or without ezetimibe
YUKAWA-2 <sup>f</sup>	307	228	High-risk patients in Japan; LDL cholesterol level, $\geq 165$ mg/dL while receiving statin
<b>Phase 3:</b>			
MENDEL-3 <sup>g</sup>	618	578	LDL cholesterol level, $\geq 100$ and $<190$ mg/dL, no background anti-lipid therapy
LAPLACE-2 <sup>h</sup>	1896	1562	LDL cholesterol level, $\geq 80$ mg/dL (intensive statin at screening), $\geq 100$ mg/dL (nonintensive statin at screening), or $\geq 130$ mg/dL (no statin at screening); moderate- or high-intensity statin with or without ezetimibe
GALIUS-2 <sup>i</sup>	307	254	Statin-intolerant patients; LDL cholesterol level, $\geq 200$ and $<190$ mg/dL
RUTHERFORD-2 <sup>j</sup>	329	260	Heterozygous familial hypercholesterolemia; LDL cholesterol level, $\geq 180$ mg/dL while receiving statin with or without ezetimibe
DESCARTES <sup>k</sup>	901	812	LDL cholesterol level, $\geq 75$ mg/dL while receiving statin with or without ezetimibe
THOMAS-2 <sup>l</sup>	149	112	LDL cholesterol level, $>85$ mg/dL while receiving statin
THOMAS-2 <sup>m</sup>	164	118	LDL cholesterol level, $>85$ mg/dL while receiving statin

<sup>a</sup> To convert the values for low-density lipoprotein (LDL) cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586.

<sup>b</sup> Included in this category is the number of patients who underwent randomization and received at least one dose of a study drug.

<sup>c</sup> Patients who were enrolled in phase 2 parent trials and who agreed to participate in the extension study were enrolled in CSLER-1.

<sup>d</sup> Patients who were enrolled in phase 3 parent trials and who agreed to participate in the extension study were enrolled in CSLER-2.



No. at Risk	0	4	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168
Placebo	13,779	13,251	13,151	12,954	12,596	12,311	10,812	6,926	3,352	790						
Evolocumab	13,784	13,288	13,144	12,964	12,645	12,359	10,902	6,958	3,323	768						
Absolute difference (mg/dL)		54	58	57	56	55	54	52	53	50						
Percentage difference		57	61	61	59	58	57	55	56	54						
P value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001						



# Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease

Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

**Table 2.** Primary and Secondary End Points.

Outcome	Evolocumab (N = 13,784)	Placebo (N = 13,780)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value*
no. of patients (%)				
Primary end point: cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, or coronary revascularization	1344 (9.8)	1563 (11.3)	0.85 (0.79–0.92)	<0.001
Key secondary end point: cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke	816 (5.9)	1013 (7.4)	0.80 (0.73–0.88)	<0.001
Other end points				
Cardiovascular death	251 (1.8)	240 (1.7)	1.05 (0.88–1.25)	0.62
Due to acute myocardial infarction	25 (0.18)	30 (0.22)	0.84 (0.49–1.42)	
Due to stroke	31 (0.22)	33 (0.24)	0.94 (0.58–1.54)	
Other cardiovascular death	195 (1.4)	177 (1.3)	1.10 (0.90–1.35)	
Death from any cause	444 (3.2)	426 (3.1)	1.04 (0.91–1.19)	0.54
Myocardial infarction	468 (3.4)	639 (4.6)	0.73 (0.65–0.82)	<0.001
Hospitalization for unstable angina	236 (1.7)	239 (1.7)	0.99 (0.82–1.18)	0.89
Stroke	207 (1.5)	262 (1.9)	0.79 (0.66–0.95)	0.01
Ischemic	171 (1.2)	226 (1.6)	0.75 (0.62–0.92)	
Hemorrhagic	29 (0.21)	25 (0.18)	1.16 (0.68–1.98)	
Unknown	13 (0.09)	14 (0.10)	0.93 (0.44–1.97)	
Coronary revascularization	759 (5.5)	965 (7.0)	0.78 (0.71–0.86)	<0.001
Urgent	403 (2.9)	547 (4.0)	0.73 (0.64–0.83)	
Elective	420 (3.0)	504 (3.7)	0.83 (0.73–0.95)	
Cardiovascular death or hospitalization for worsening heart failure	402 (2.9)	408 (3.0)	0.98 (0.86–1.13)	0.82
Ischemic stroke or transient ischemic attack	229 (1.7)	295 (2.1)	0.77 (0.65–0.92)	0.003
CTTC composite end point†	1271 (9.2)	1512 (11.0)	0.83 (0.77–0.90)	<0.001

\* Given the hierarchical nature of the statistical testing, the P values for the primary and key secondary end points should be considered significant, whereas all other P values should be considered exploratory.

† The Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTTC) composite end point consists of coronary heart death, nonfatal myocardial infarction, stroke, or coronary revascularization.

# 2017 Recommendations of the National Lipid Association Expert Panel on treatment with PCSK9 inhibitors

(Orringer et al. Journal of Clinical Lipidology (2017) 11, 880–890)



Napol. 1c



1. PCSK9 inhibitor therapy should be considered for ASCVD risk reduction in patients with stable atherosclerotic cardiovascular disease, particularly in those with additional ASCVD risk factors, on maximally-tolerated statin therapy  $\pm$  ezetimibe, with on-treatment LDL-C  $\geq 70$  mg/dL or non-HDL-C  $\geq 100$  mg/dL. Strength A, Quality: High

Disorder	LDL-C/Non-HDL-C Threshold for Rx mg/dL	Strength of evidence	Quality of evidence
ASCVD + additional risk factors	$\geq 70 / \geq 100$	A	High
Progressive ASCVD	$\geq 70 / \geq 100$	B	Moderate
LDL-C $\geq 190$ , age 40-79 No uncontrolled RF or key additional risk markers	$\geq 100 / \geq 130$	B	Moderate
LDL-C $\geq 190$ , age 40-79 Uncontrolled RF or key additional risk markers	$\geq 70 / \geq 100$	B	Moderate
LDL-C $\geq 190$ , age 18-39 Uncontrolled RF or key additional risk markers or FH causing mutation	$\geq 100 / \geq 130$	E	Low
Homozygous FH phenotype	$\geq 70 / \geq 100$	B	Moderate
ASCVD + Statin intolerance	Clinical judgment	C	Low

either of unknown genotype, or those known to be LDL receptor defective, on maximally-tolerated statin therapy  $\pm$  ezetimibe with LDL-C  $\geq 70$  mg/dL or non-HDL-C  $\geq 100$  mg/dL. Strength B, Quality: Moderate

## Very-high-risk/statin intolerance

4. PCSK9 inhibitor therapy may be considered to further reduce LDL-C in selected very-high-risk patients who meet the definition of statin intolerance (as previously defined by the NLA Statin Expert Panel) and who require substantial additional atherogenic cholesterol lowering, despite the use of other lipid-lowering therapies. Strength C, Quality: Low



**Standard lipid profile in sera from women and men from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort** (Jenkins et al. *Kidney International*, Vol. 64 (2003), pp. 817–828)



Manzini 10-12 marzo 2010

**Albumin excretion rate (AER) mg/24 hours**

Conventional lipid profile mg/dL	< 40 Mean (SE)	40–299	≥ 300	Significance P <sup>1</sup>
Total cholesterol				
Female	186.9 (1.7)	190.7 (5.1)	218.4 (8.9)	<0.002
Male	187.3 (1.7)	192.6 (4.7)	210.6 (6.0)	<0.0001
Total	187.1 (1.2)	191.8 (3.5)	212.8 (4.9)	<0.0001
Total triglycerides				
Female	72.9 (2.2)	92.9 (7.0)	126.1 (25.2)	<0.0001
Male	94.0 (3.3)	94.7 (6.2)	147.9 (12.9)	<0.0001
Total	84.4 (2.1)	94.0 (4.6)	141.5 (11.6)	<0.0001
LDL cholesterol				
Female	108.2 (1.4)	115.6 (5.2)	135.6 (7.9)	<0.002
Male	116.7 (1.4)	123.6 (4.0)	133.1 (6.0)	<0.002
Total	112.9 (1.0)	120.3 (3.2)	133.8 (4.8)	<0.0001
HDL cholesterol				
Female	63.2 (0.7)	58.3 (2.3)	65.8 (4.0)	<0.04
Male	51.5 (0.6)	50.3 (1.8)	52.2 (2.3)	NS
Total	56.8 (0.5)	53.6 (1.5)	56.2 (2.2)	<0.005



# Mechanisms and consequences of lipid nephrotoxicity

Napoli, 16-17 marzo 2018

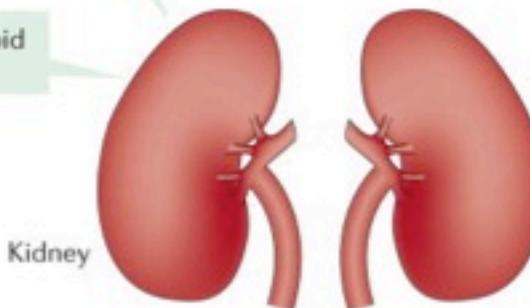


Elevated lipids and lipoprotein levels

Impaired cholesterol efflux

Altered sphingolipid metabolism

Fatty acid oxidation and impaired uptake



Lipid nephrotoxicity

**Glomerular injury**

- ↑ Proteinuria
- ↑ Albumin uptake
- ↑ Podocyte injury
- ↑ Inflammatory cytokines
- ↑ Mesangial cell proliferation
- Altered insulin signalling

**Tubulointerstitial injury**

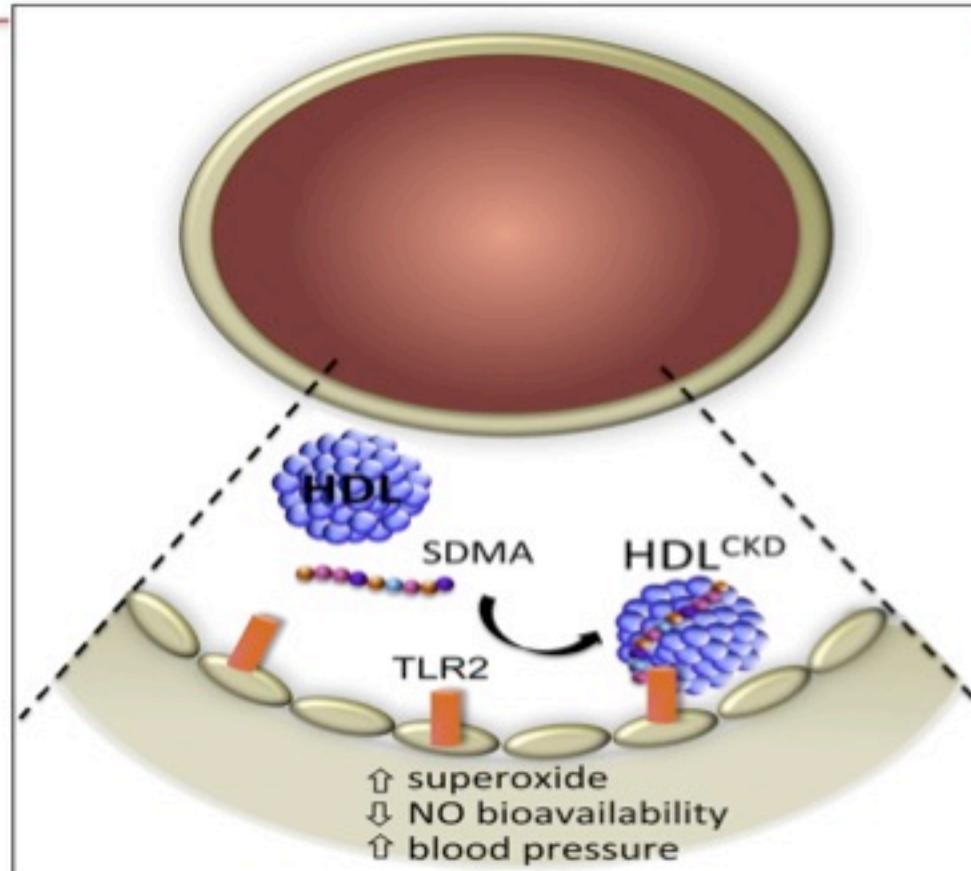
- ↑ Proteinuria
- ↑ Inflammatory cytokines
- ↑ Immunoglobulins

Progressive kidney disease



# Elevated Symmetric Dimethylarginine (SDMA) in Chronic Kidney Disease Generates Dysfunctional HDL

Napoli, 16-17 marzo 2018





Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER



- Come raggiungere i target pressori



Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

AACE/ACE 2018	ACE inibitori o ARB, diuretico tiazidico, $\beta$ bloccanti, CCB, anti-aldosteronico, inibitore della renina, $\alpha_1$ bloccanti, $\alpha_2$ agonisti centrali, vasodilatatori diretti
Standard 2016	ACE inibitori o ARB, $\beta$ bloccanti, CCB, diuretici (ordine alfabetico) (obiettivo raggiungere il target a prescindere dal farmaco)
ADA 2018	ACE inibitori o ARB
ACC/AHA 2017	Diuretici, ACE inibitori, ARB, CCB
ESC 2016	ACE inibitori o ARB
JNC 8 2014	Diuretico tiazidico, ACE inibitore, ARB o CCB
ASH/ISH 2014	ACE inibitori o ARB
ESH/ESC 2013	Obiettivo raggiungere il target a prescindere dal farmaco ACE inibitori o ARB in caso di albuminuria
CJD 2013	ACE inibitori o ARB
KDIGO 2012	ACE inibitore o ARB se macroalbuminuria
WHO/ISH 2003	ACE inibitori o ARB

# ASCVD Risk Factor Modifications Algorithm



## DYSLIPIDEMIA

### LIFESTYLE THERAPY (Including Medically Assisted Weight Loss)

#### LIPID PANEL: Assess ASCVD Risk

#### STATIN THERAPY

If TG > 500 mg/dL, fibrates, Rx-grade omega-3 fatty acids, niacin

If statin-intolerant:

Try alternate statin, lower statin dose or frequency, or add nonstatin LDL-C-lowering therapies

Repeat lipid panel; assess adequacy, tolerance of therapy

Intensify therapies to attain goals according to risk levels

RISK LEVELS	HIGH	VERY HIGH	EXTREME
	DESIRABLE LEVELS	DESIRABLE LEVELS	DESIRABLE LEVELS
LDL-C (mg/dL)	<100	<70	<55
Non-HDL-C (mg/dL)	<130	<100	<80
TG (mg/dL)	<150	<150	<150
Apo B (mg/dL)	<90	<80	<70

If not at desirable levels: Intensify lifestyle therapy (weight loss, physical activity, dietary changes) and glycemic control; consider additional therapy

To lower LDL-C:  
To lower Non-HDL-C, TG:  
To lower Apo B, LDL-P:  
To lower LDL-C in FH:\*\*  
Intensify statin, add ezetimibe, PCSK9i, colesevelam, or niacin  
Intensify statin and/or add Rx-grade OM3 fatty acid, fibrate, and/or niacin  
Intensify statin and/or add ezetimibe, PCSK9i, colesevelam, and/or niacin  
Statin + PCSK9i

## HYPERTENSION

GOAL: SYSTOLIC <130,  
DIASTOLIC <80 mm Hg

ACEI or ARB

For initial blood pressure >150/100 mm Hg:  
**DUAL THERAPY**

ACEI or ARB	+	Calcium Channel Blocker ✓
		β-blocker ✓
		Thiazide ✓

If not at goal (2-3 months)

Add calcium channel blocker, β-blocker or thiazide diuretic

If not at goal (2-3 months)

Add next agent from the above group, repeat

If not at goal (2-3 months)

Additional choices (α-blockers, central agents, vasodilators, aldosterone antagonist)

Achievement of target blood pressure is critical

Assess adequacy & tolerance of therapy with focused laboratory evaluations and patient follow-up

\* EVEN MORE INTENSIVE THERAPY MIGHT BE WARRANTED    \*\* FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

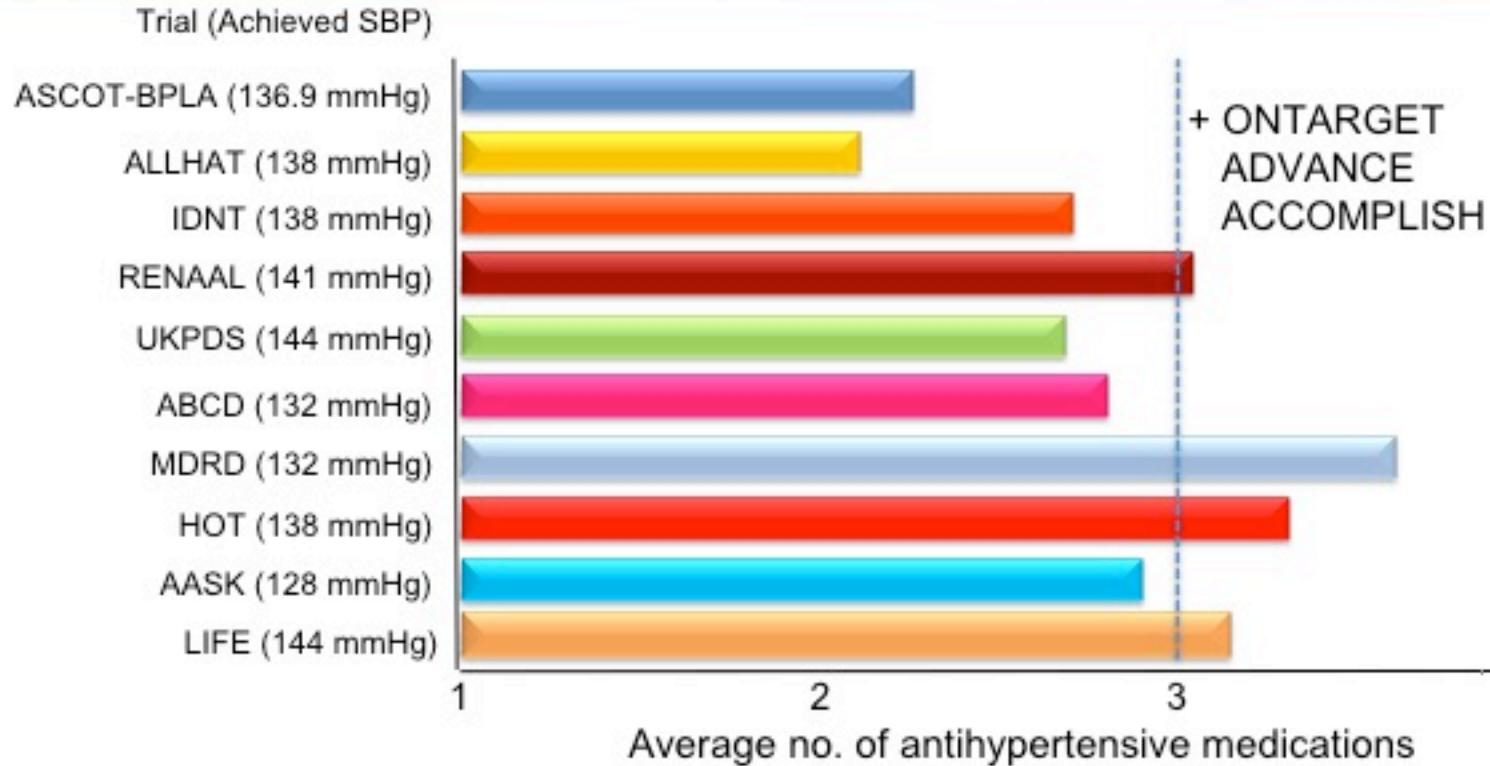


## Multiple Antihypertensive Agents are Needed to Reach BP Goal



Napoli, 16-17 marzo 2018

ITALIAN CHAPTER



Reproduced from Am J Med 116(5A), Bakris et al. pp. 30S-8. Copyright © 2004,  
with permission from Elsevier; Dahlöf et al. Lancet 2005;366:895-906



Napoli, 16-17 marzo 2018

# Raccomandazioni AACE-Chapter Italia



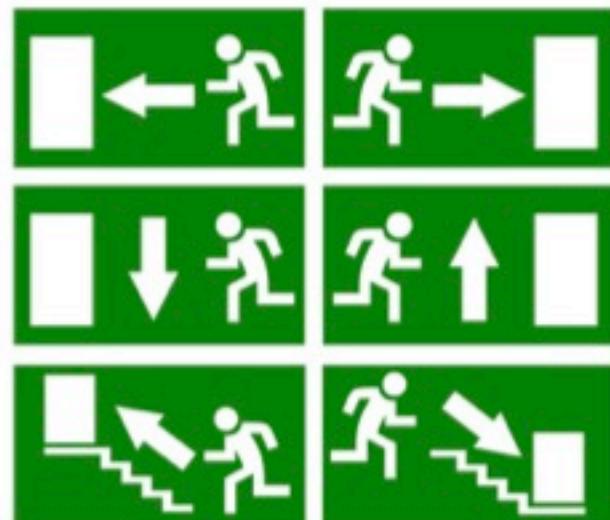
- R22-23. Il tentativo con il solo cambiamento dello stile della vita deve durare al massimo 3 mesi; verificare la PA ogni 4-8 settimane e quindi dopo 3 mesi incrementare la terapia se non raggiunto il target. Si concorda per un valore soglia di 150/100 mmHg per iniziare una terapia di combinazione. Devono essere preferiti ACE-I o ARB come inizio terapia. Considerare il contributo favorevole dell'utilizzo dei GLP-1 agonisti o degli SGLT-2 inibitori (possibile riduzione: 4-6 mmHg e 2-4 mmHg).
- R29. Nei pz con DM e IRC di grado G2, G3a e G3b e nei G4 è raccomandato il blocco del sistema RAS (*ACE-I e ARB possono essere usati in combinazione per il controllo della proteinuria in casi molto selezionati e sotto la supervisione del nefrologo*)



Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER





Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

## THM

- Individuare la categoria di rischio cardio-vascolare del paziente
- Inserire il paziente in un setting terapeutico adeguato = terapia medica multifattoriale massimale
- Codificare i giusti tempi del follow-up
- Saper gestire le innovazioni terapeutiche proposte dalle linee guida, senza dimenticare l'aspetto educativo del paziente



Napoli, 16-17 marzo 2018

# ....lateral thinking...



ITALIAN CHAPTER

## Docs Question Ethics of Diabetes Drugs CV Outcomes studies

Miriam E Tucker

February 22, 2018 (Medscape)



Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

## **Cassazione: la colpa lieve resta.**

### **"Linee guida sulla responsabilità"**

- | Redazione DottNet | 23/02/2018 18:14
- - La Corte di Cassazione, a Sezioni Unite, con la sentenza n. 8770/2018 ([clicca qui per scaricare la sentenza completa](#)) si è pronunciata sul contrasto giurisprudenziale riguardante il perimetro e i profili intertemporali di applicazione della legge, sorto a seguito dell'entrata in vigore della legge 8 marzo 2017 n. 24 (c.d. Gelli-Bianco) recante "Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie".
  - Riguardo alle **Linee Guida**: ....si tratta dunque non di norme regolamentari che specificano quelle ordinarie senza potervi derogare, ma regole cautelari valide solo se adeguate rispetto all'obiettivo della migliore cura per lo specifico caso del paziente e implicanti, in ipotesi contraria, il dovere da parte di tutta la catena degli operatori sanitari implicati di discostarsene...



Napoli, 16-17 marzo 2018

# ...lateral thinking...



- Pertanto, le Sezioni Unite ritengono di dover enunciare i seguenti principi di diritto:

"L'esercente la professione sanitaria **risponde, a titolo di colpa**, per morte o lesioni personali derivanti dall'esercizio di attività medico-chirurgica:

- a) se l'evento si è verificato per colpa (anche "lieve"), da **negligenza o imprudenza**;
- b) se l'evento si è verificato per colpa (anche "lieve"), da **imperizia** quando il caso concreto non è regolato dalle raccomandazioni delle linee-guida o dalle buone pratiche clinico-assistenziali;
- c) se l'evento si è verificato per colpa (anche "lieve") da imperizia nella individuazione e nella scelta di linee-guida o di buone pratiche clinico-assistenziali, non adeguate alla specificità del caso concreto;
- d) se l'evento si è verificato per colpa "grave" da imperizia nell'esecuzione di raccomandazioni di linee-guida o buone pratiche clinico-assistenziali adeguate, tenendo conto del grado di rischio da gestire e delle speciali difficoltà dell'atto medico".