



Caso Clinico



Stefano Giannini

“Controllo dei fattori di rischio: terapia ipolipemizzante nel DM2 anziano”

Dipartimento Medico Geriatrico

SODc Diabetologia

AOU Careggi
Firenze

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



INQUADRAMENTO E STRATEGIE TERAPEUTICHE DELL' ANZIANO DIABETICO

Firenze, 23 ottobre 2017

Dichiaro di **NON** aver ricevuto negli ultimi due
anni compensi o finanziamenti da Aziende
Farmaceutiche produttrici di farmaci nell'ambito
della relazione nel quale sono coinvolto

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Elementi teorici
(la dislipidemia aterogena)



Classi di età	Maschi		Femmine		Totale	
	N	%	N	%	N	%
0-64	83.799	36,9	66.843	31,0	150.642	34,0
65-69	37.586	16,6	27.672	12,8	65.258	14,7
70-74	34.986	15,4	29.540	13,7	64.526	14,6
75-79	33.353	14,7	33.338	15,5	66.691	15,1
80-84	22.463	9,9	28.285	13,1	50.748	11,5
>=85	14.797	6,5	29.908	13,9	44.705	10,1
Totale	226.984	100,0	215.586	100,0	442.570	100,0
Totale anziani	143.185	63,1	148.743	69,0	291.928	66,0
Prevalenza del diabete negli anziani		19,3		15,2		17,0

- Grafico 2 – Prevalenza del diabete in funzione del sesso e classi di età ¹

INCIDENZA DI EVENTI CHD

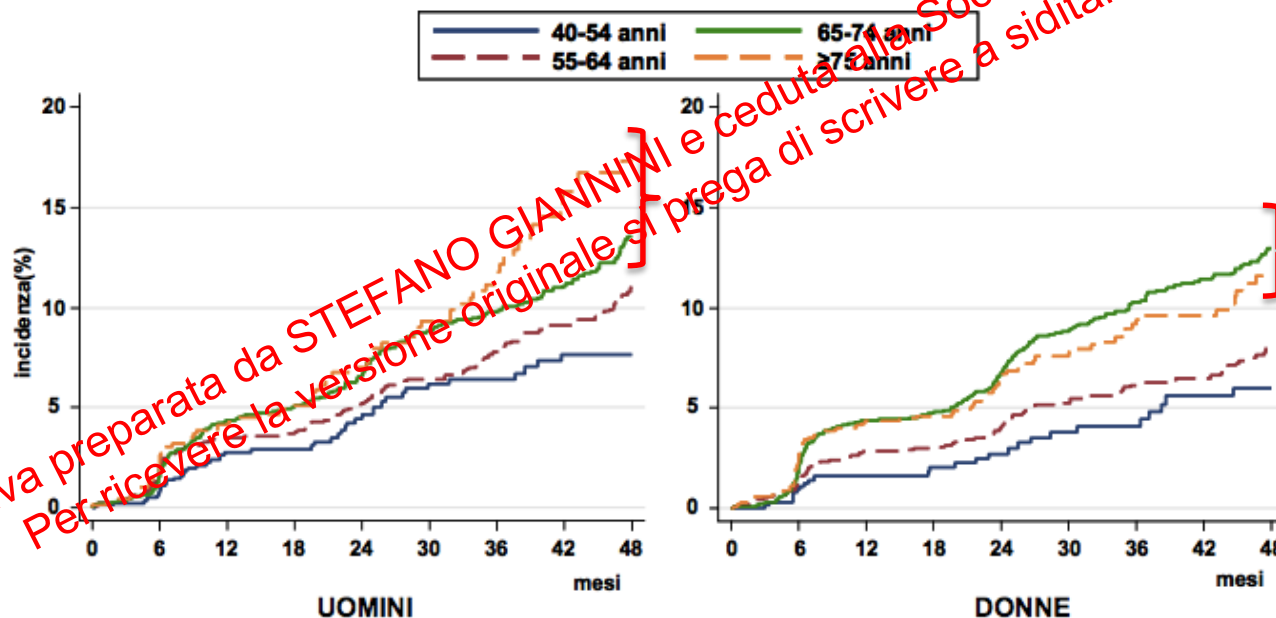
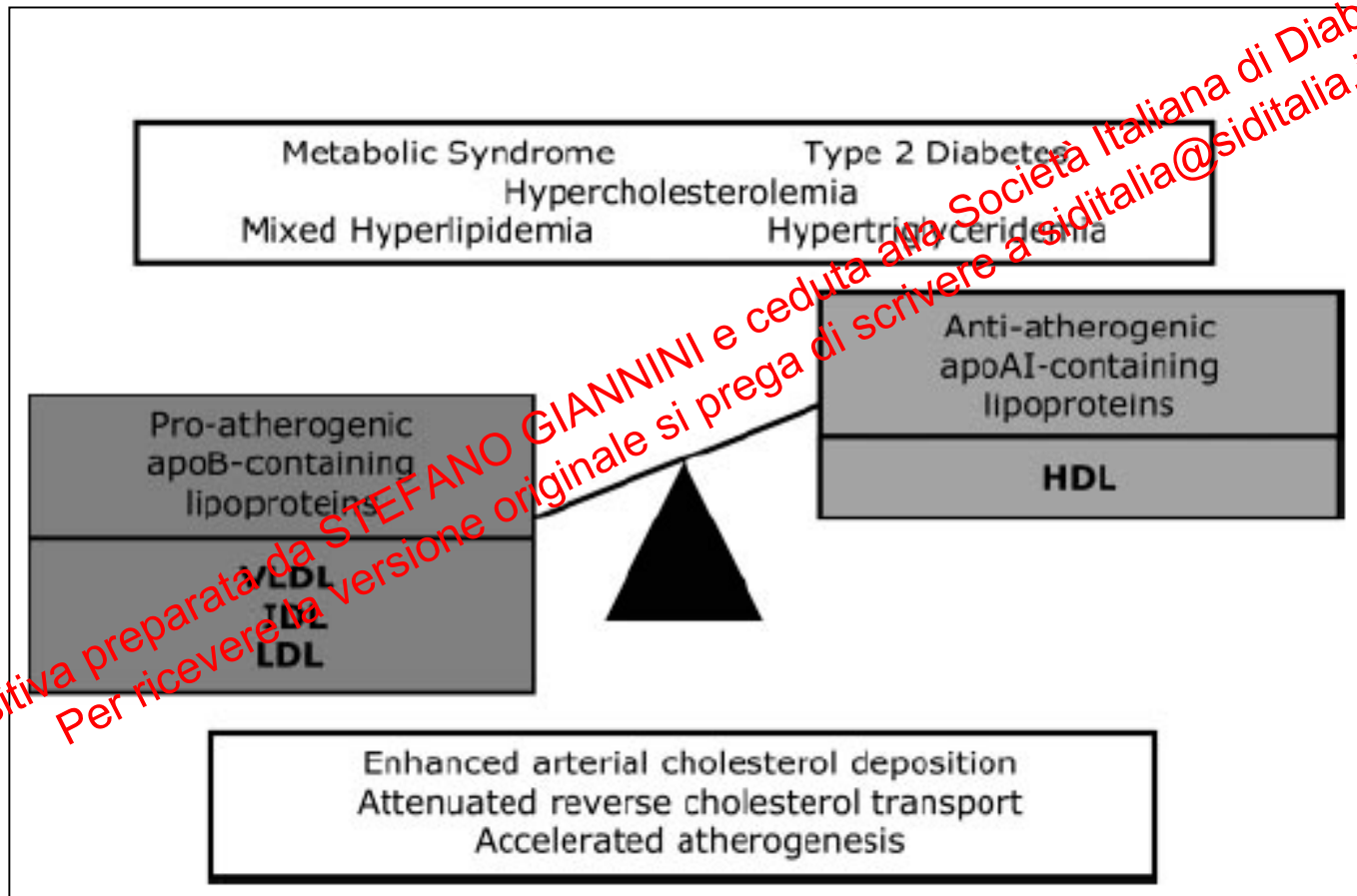


Figura 40. Incidenza di eventi CHD stimata con Kaplan-Meier per classi di età e sesso



Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

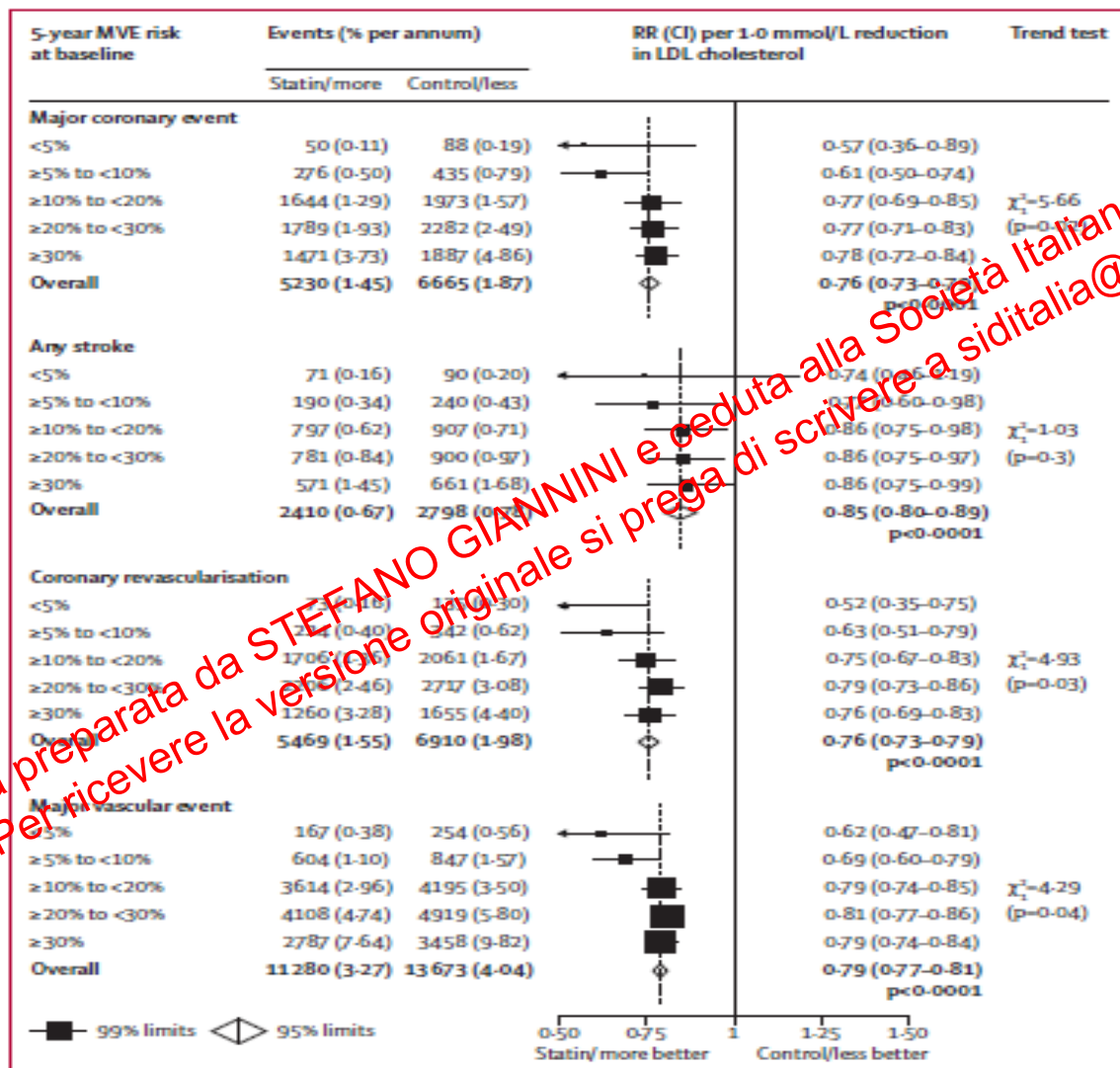


Figure 1: Effects on major coronary events, strokes, coronary revascularisation procedures, and major vascular events per 1.0 mmol/L reduction in LDL cholesterol at different levels of risk
MVE=major vascular event. RR=rate ratio. CI=confidence interval.

CVD events reduction for 1 mmol reduction of LDL

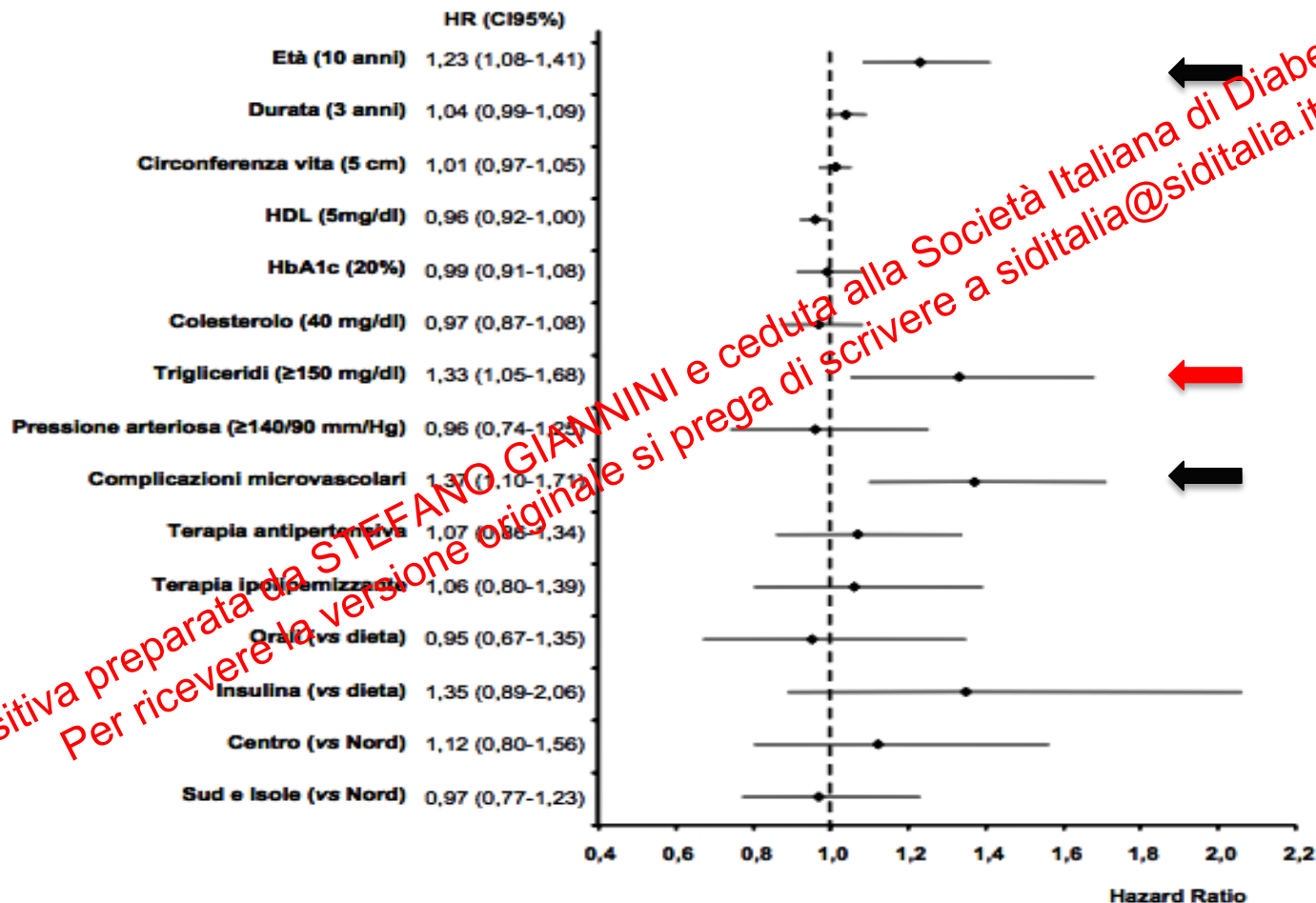


Figura 42. Predittori indipendenti dell'incidenza di CHD nelle donne. Hazard Ratio (HR) e intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) calcolati per gli incrementi indicati in parentesi



Dislipidemia aterogena diabetica: prevalenza e gestione nei Centri specialistici

Prevalenza:

75% nei maschi

87% nelle femmine

Target raggiunto:

< 50% per LDL e TG

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the **primary prevention** of CVD in Europe: EURIKA study



Approximately 55% of the EURIKA population
who have markers of atherogenic dyslipidemia are not
receiving lipid-lowering therapy

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Tabella 11

Le altre classi di farmaci prescritte alle persone con diabete per classi di età

Gruppi di farmaci	% Spesa	Spesa pro capite					
		Totale	65-69	70-74	75-79	80-84	>=85
Antipertensivi	20,6	158,7	148,1	161,0	168,7	167,1	146,3
Dislipidemia	12,5	96,2	112,3	111,0	103,2	85,5	52,8
Antiacidi+antiulcera	8,2	62,9	49,8	58,5	65,6	72,1	74,3

Presentazione

08 Maggio 2012

CARLA, 68 anni, avvocato in pensione, sposata, due figli (la figlia maggiore ipertesa)

DM2 da circa 12aa ed ipertesa da circa 8aa si presenta alla nostra attenzione per avere “un’altra opinione” sul suo diabete dallo specialista. In tutti questi aa è stata seguita dal Collega di MG (suo fratello)

Non fuma, assume vino in maniera saltuaria, spirito sportivo ma da circa 2aa poca attività fisica per un problema di coxartrosi dx

Diapositiva preparata da STEFANO GILPINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Presentazione

Padre iperteso, familiarità per diabete
nella linea materna, un fratello
deceduto per etp e infarto, un fratello
più giovane in diab, una sorella
diabetica ed ipertesa

Anamnesi clinica

Safenectomia dx a 36aa

Rinoplastica post traumatica a 59aa

Isterectomia per mioma a 64aa

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Esame obiettivo

Altezza 168 cm

Peso 74.2

BMI 26.6

P.A. 120/75

Polso 74

E.O. niente di rilevante da segnalare

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Cartella clinica

Terapia attuale:

- Metformina 500mg x 2 e 850mg a cena
- Ramipril 5 mg la mattina
- Amlodipina 2.5 mg nel primo pomeriggio
- Pravastatina 10 mg 1cp nel dopo cena
- Omega-3 cps 1gr x 2 a pranzo e cena (molto saltuariamente per riferita epigastralgia con mattone sullo stomaco")

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Esami significativi: 11 marzo 2012

Glicemia 146 mg/dl

HbA1c 50 mmoli/moli

Creatinina 0.89 mg/dl (≤ 1.2)

CT 227 mg/dl

HDL 44

TG 326 (< 150)

LDL 118

CPK 85 (< 174 UI/L)

ALT 23 (< 40 UI/L)

eGFR 67 mL/min/1.73m² (CKD-EPI)

Esame delle urine nella norma

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Cartella clinica

Studio delle complicanze (eseguito negli ultimi tre anni)

Visita cardiologica (nella norma)

Fondo oculare (iniziale RD)

Ecografia addome e grossi vasi addominali (screzio steatosico, piccolo polipo nella colecisti)

In ambulatorio esegue:

Test per la neuropatia: biotesiometria e monofilamento (nella norma)

Indice di Winsor: non suggestivo di AOP

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Provvedimenti

Richiesta a completamento dello screening delle complicanze:

Ecocolodoppler TSA

Microalbuminuria

Terapia:

- Viene sostituita la pravastatina con atorvastatina allo stesso dosaggio (10mg)
- Rinforzo dietetico
- Riprovare con gli omega-3

Diapositiva preparata da STEFANO CIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Domanda 1_(ct5)

Siete d'accordo nell'inserimento dell'atorvastatina?

1. No, avremmo lasciato la pravastatina allo stesso dosaggio
2. Sì
3. No, avremmo associato ezetimibe alla pravastatina
4. Sì, tutte le statine vanno bene basta raggiungere il target di LDL

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Risposte

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Domanda 1_(ct5)

Siete d'accordo nell'inserimento dell'atorvastatina?

1. No, avremmo lasciato la pravastatina allo stesso dosaggio **(0 punti)**
2. Sì **(6 punti)**
3. No, avremmo associato ezetimibe alla pravastatina **(0 punti)**
4. Sì, tutte le statine vanno bene basta raggiungere il target di LDL **(2 punti)**

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial

Lancet 2002

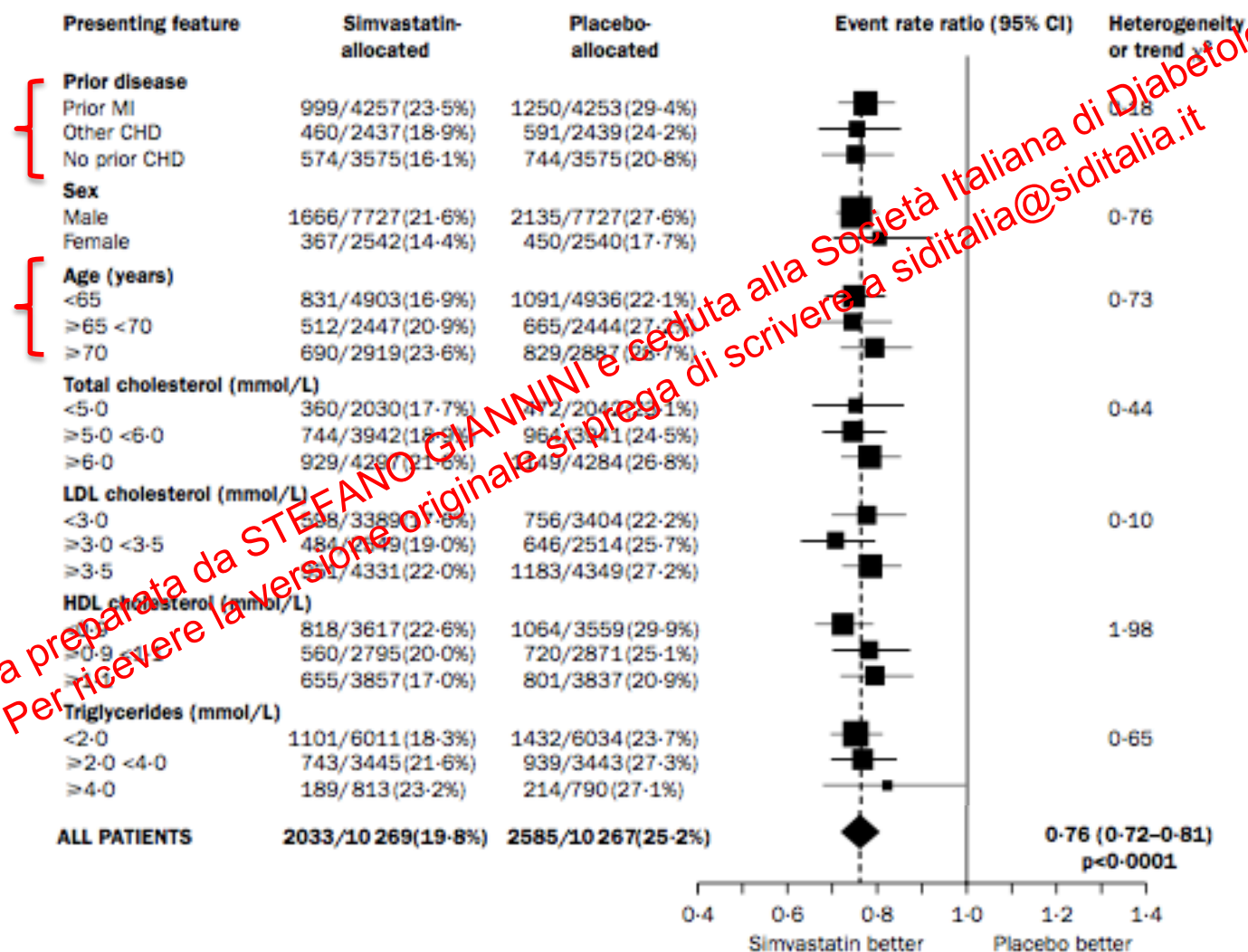


Figure 8: Effects of simvastatin allocation on first major vascular event in different categories of participant



Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators*

Lancet 2008

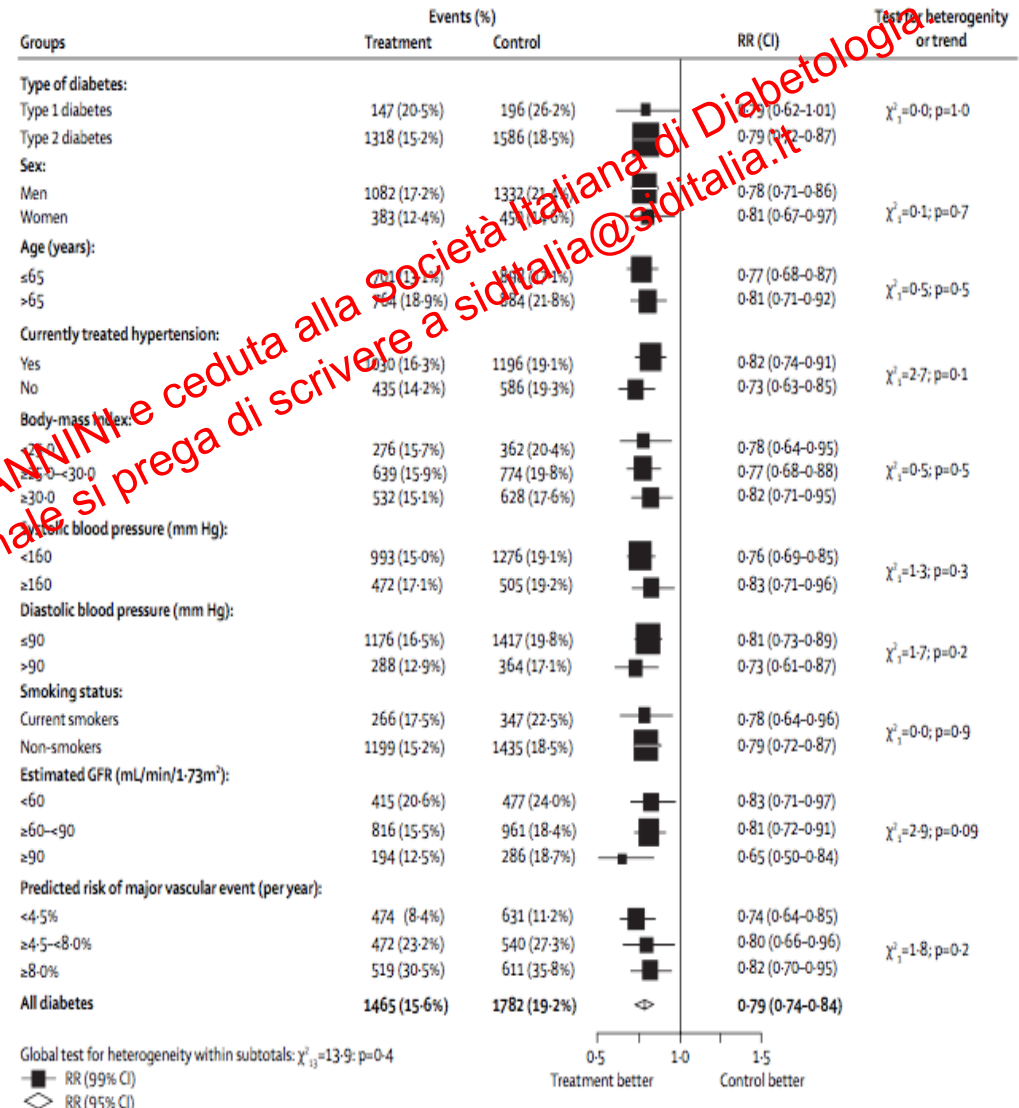
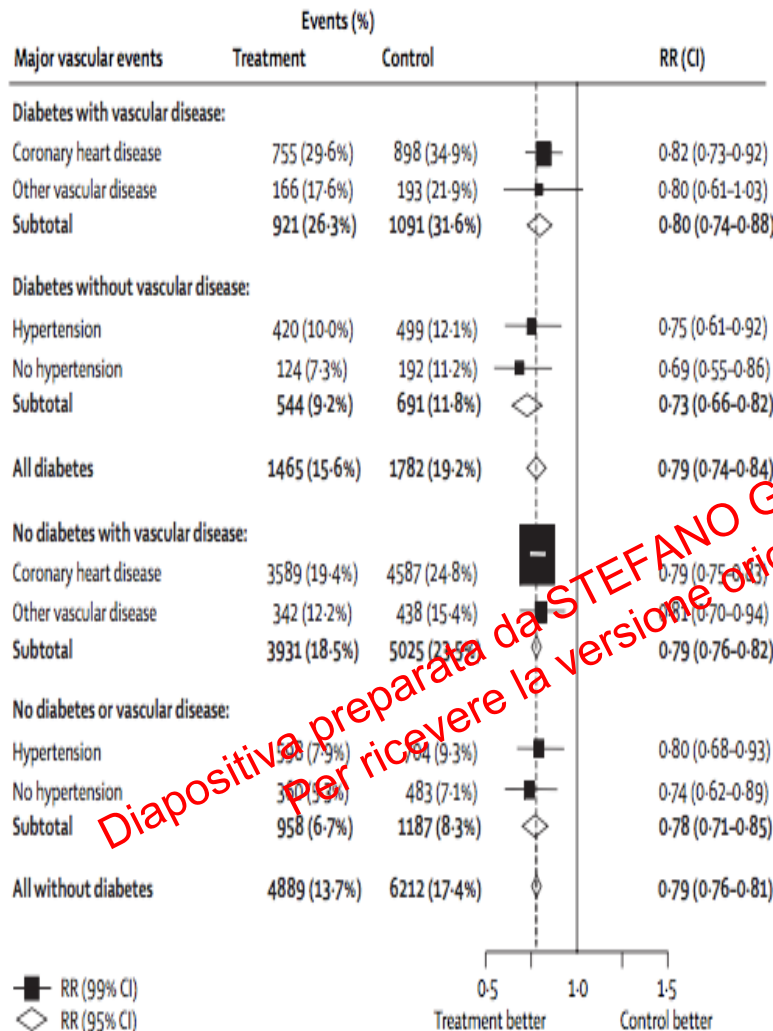
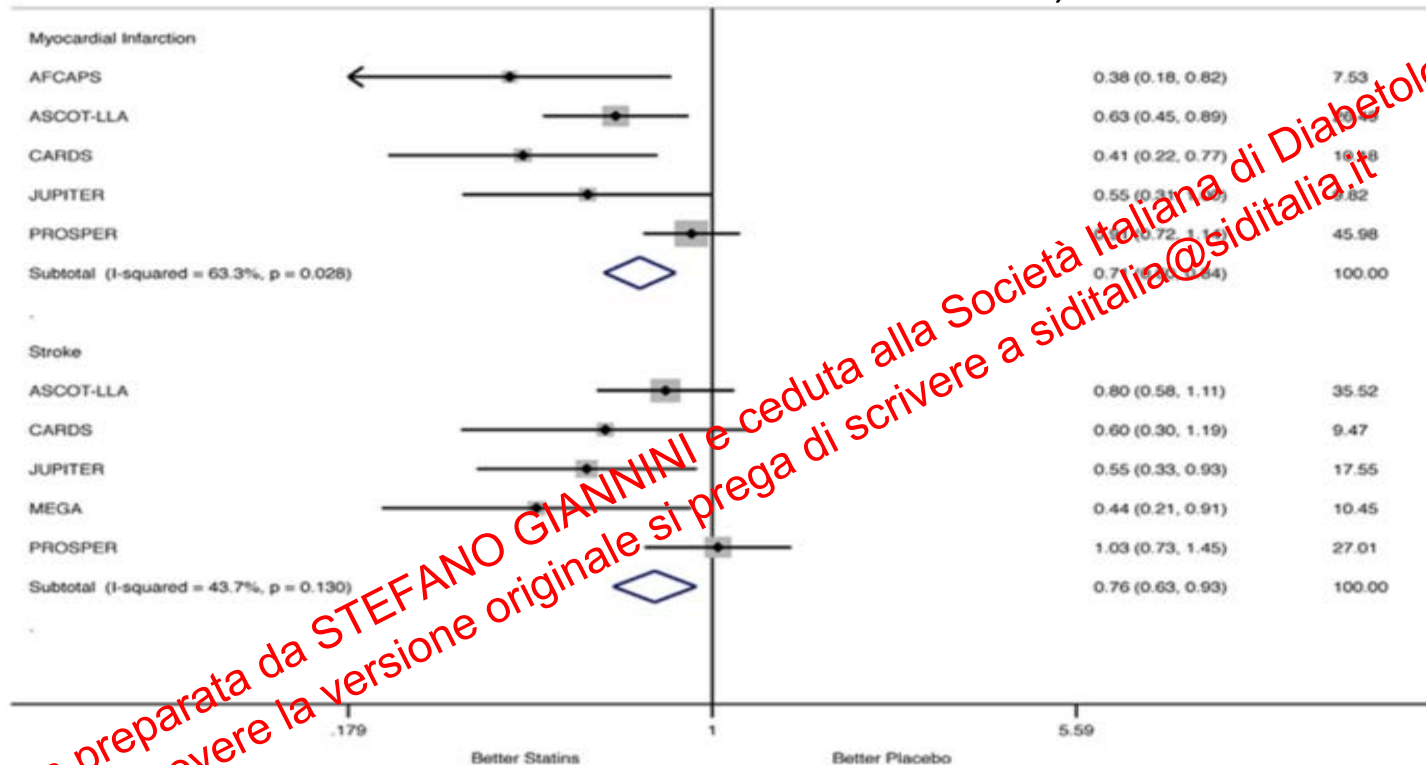


Figure 3: Proportional effects on major vascular events per mmol/L reduction in LDL cholesterol in participants with and without diabetes by history of vascular disease

Figure 4: Proportional effects on major vascular events per mmol/L reduction in LDL cholesterol by baseline prognostic factors in participants with diabetes

Benefits of statins in elderly subjects without CV disease: a meta-analysis

Savarese, JACC 2013



RRs of Myocardial Infarction and Stroke

Table 1 Baseline Characteristics of Trials Included in Analyses

Trial (Ref. #)	Year	Patients (n)	Treatment	Follow-Up (yrs)	Age (yrs)
AFCAPS/TexCAPS (25)	1998	1,416	Lovastatin 20/40 mg	5.2	NA
ALLHAT-LLT (26)	2002	5,707	Pravastatin 40 mg	4.8	NA
ASCOT-LLA (30)	2011	4,445	Atorvastatin 10 mg	3.3	71
Bruckert et al. (27)	2002	1,229	Fluvastatin 80 mg	1	75
CARDS (28)	2006	1,129	Atorvastatin 10 mg	3.9	69
JUPITER (29)	2010	5,695	Rosuvastatin 20 mg	1.9	74
MEGA (31)	2011	1,814	Pravastatin 10/20 mg	5	NA
PROSPER (7)	2002	3,239	Pravastatin 40 mg	3.2	75*



RCTs of statins for older adults with T2DM in primary prevention



Trial	Age	DM2	Drug vs Pbo	Result
CARDS	mean 63 y (65%> 60)	100%	Atorva	CVD risk reduction 37%
ASPEN	mean 60 y (40%>65)	100%	Atorva	ns
ASCOT-LLA	mean 64 y (70%>60)	35%	Atorva	CVD risk reduction 36%
ALLHAT-LLT	mean 66	35%	Prava	ns
MEGA	mean 60 y	31%	Prava	CVD risk reduction 33% (n.s. in DM)
AFCAPS/Tex	mean 58 y	<3%	Lova	CVD risk reduction 37%

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



RCTs of statins for older adults without T2DM in primary prevention



Trial	Age	DM2	Drug vs Pbo	Result
PROSPER	Mean 75 y	<5%	Pravastatin	ns
JUPITER	36% with mean 74 y	30% glycemia >100 mg/dl	Rosuvastatin	CVD risk reduction 29%
HOPE-3	50% with mean 71 y	5% early diagnosis	Atorvastatin	CVD risk reduction 36% (ns for age >60 y)

Cartella clinica

Esami significativi: 04 dicembre 2012

HbA1c 52 mmoli/moli

CT 194 mg/dl

HDL 53

TG 299 (35-170)

LDL 88

CPK 71

ALT 24

Esame delle urine nella norma

Microalbuminuria 148 (<30 mg/gr cr.)

Ecocolodoppler dei vasi del collo:

Bilateralmente a livello del bulbo-origine delle carotidi interne presenza di ateromi con profilo regolare e spessore massimo di 2 mm, lesioni non emodinamiche

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Provvedimenti

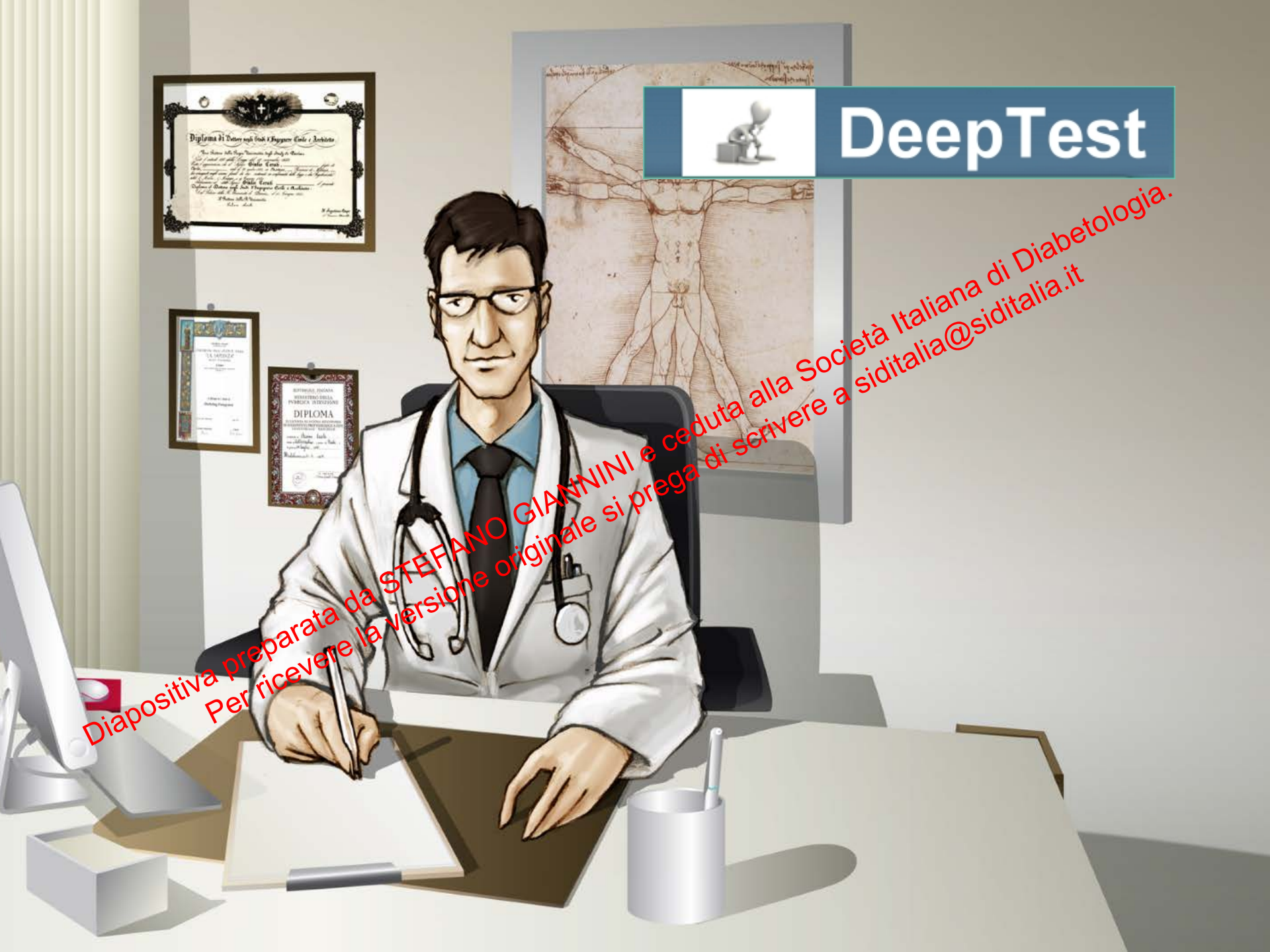
Aggiunto alla terapia:

- Sostituita Atorvastatina da 10 passa a 20 mg
- Fenofibrato 145 mg 1 cp al giorno

Diapositiva preparata da STEFANO GANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



DeepTest



Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Domanda 2_(ct5)

L'aspettato miglioramento del profilo lipidico con l'aggiunta del fenofibrato riduce il rischio CV nella Signora Carla?

1. No
2. Sì
3. No, perché il valore dei trigliceridi non è particolarmente elevato
4. Sì, perché soltanto le donne anziane presentano beneficio

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Risposte

Diapositiva preparata da STEFANO GIANVINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

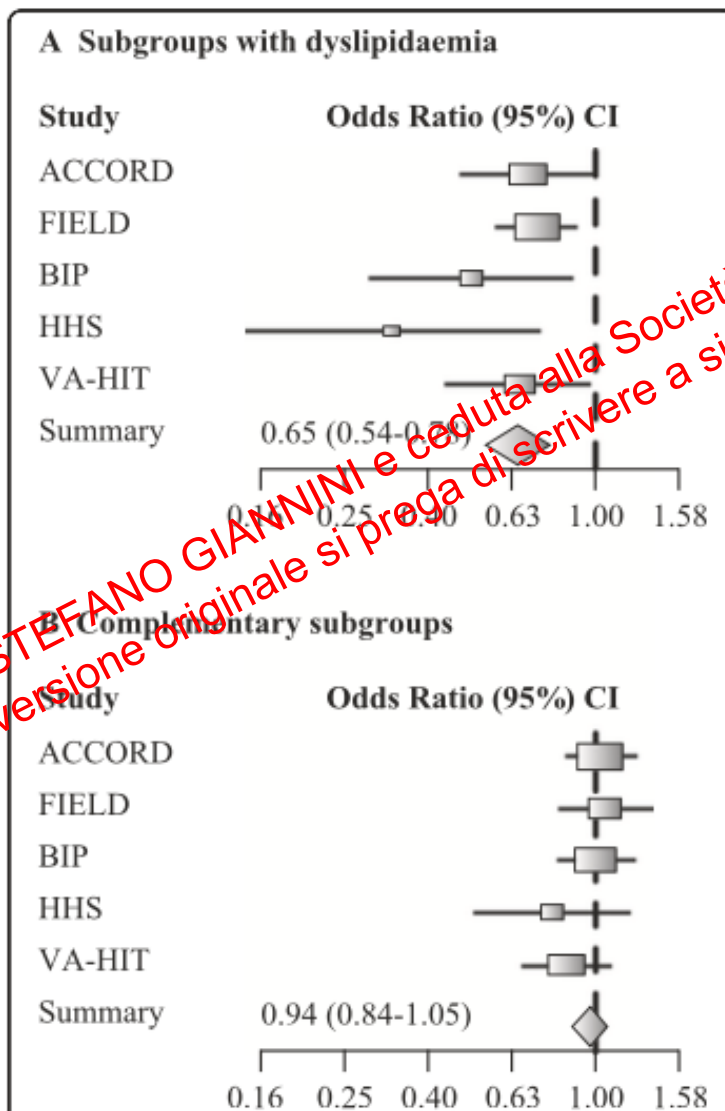


Domanda 2_(ct5)

L'aspettato miglioramento del profilo lipidico con l'aggiunta del fenofibrato riduce il rischio CV nella Signora Carla?

1. No (6 punti)
2. Sì (0 punti)
3. No, perché il valore dei trigliceridi non è particolarmente elevato (2 punti)
4. Sì, perché soltanto le donne anziane presentano beneficio (0 punti)

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

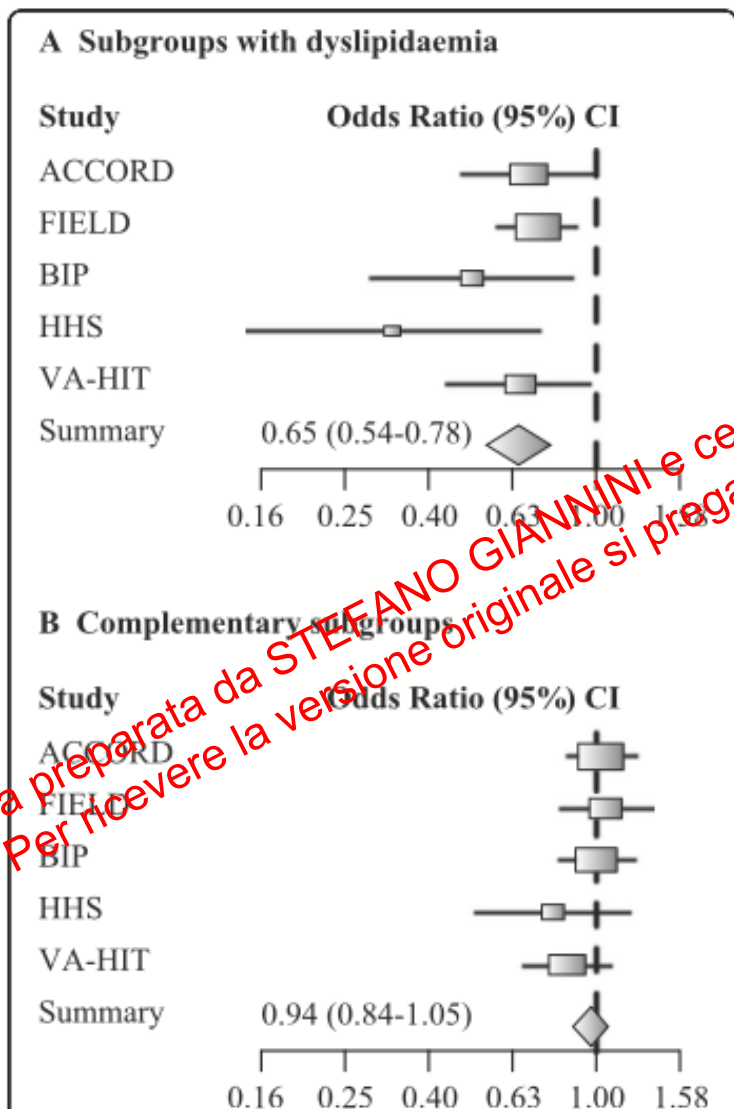


Figure 3 Meta-analysis of major fibrate outcomes studies, showing the impact of fibrate treatment on residual CV risk in patients with atherogenic dyslipidaemia. An odds ratio <1

Mean age:

ACCORD Lipid- 62.3

FIELD- 61.5

BIP- 60.1 in PII

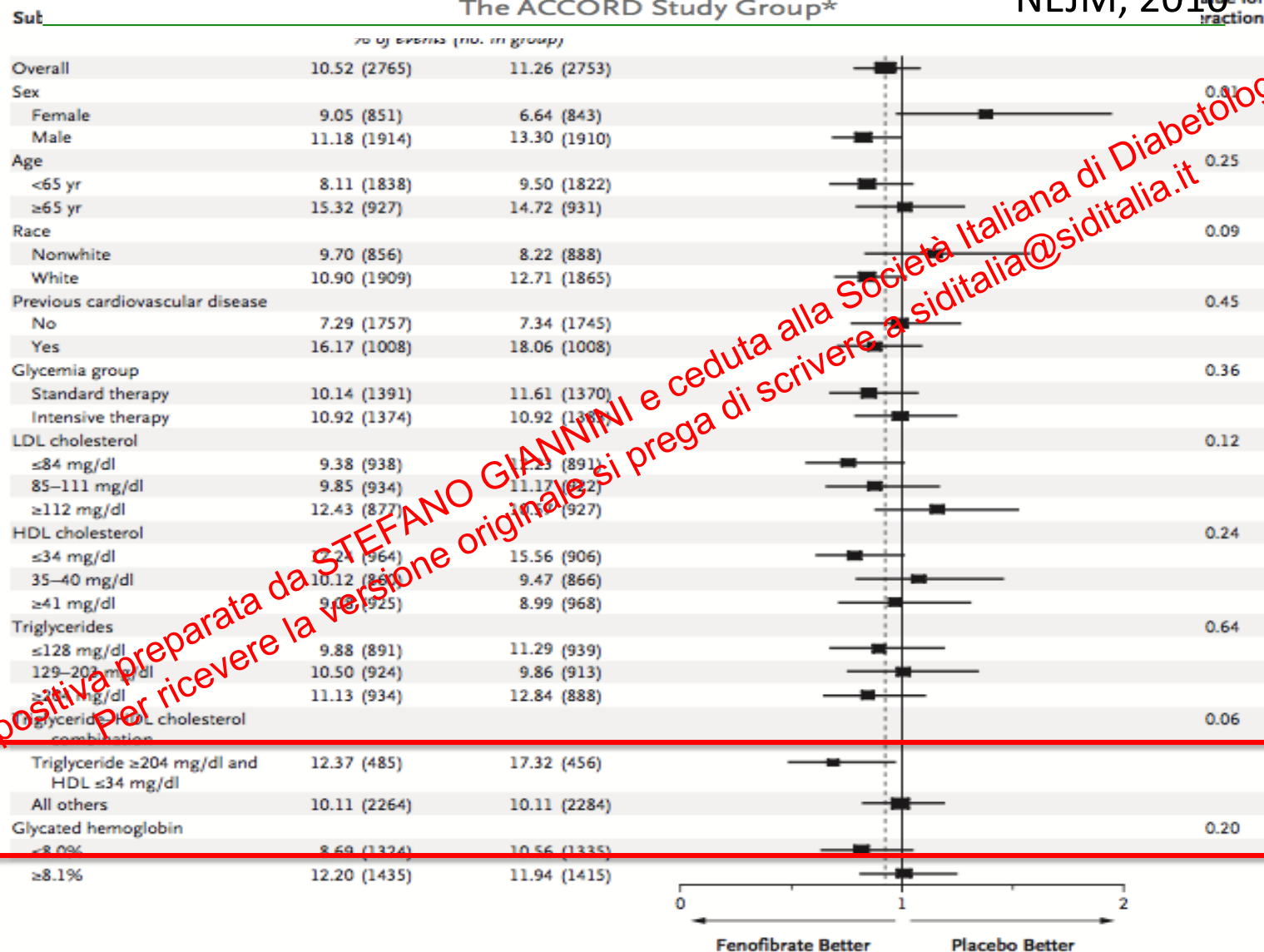
HHS- 55

VA-HIT- 66 in PII, men

Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus

NEJM, 2010

The ACCORD Study Group*



Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Controllo

Esami significativi: 27 settembre 2013

HbA1c 52 mmoli/mol

Creatinina 1.21mg/dl

CT 154 mg/dl

HDL 58

TG 121

LDL 71

eGFR 48

CPK 93

ALT 24

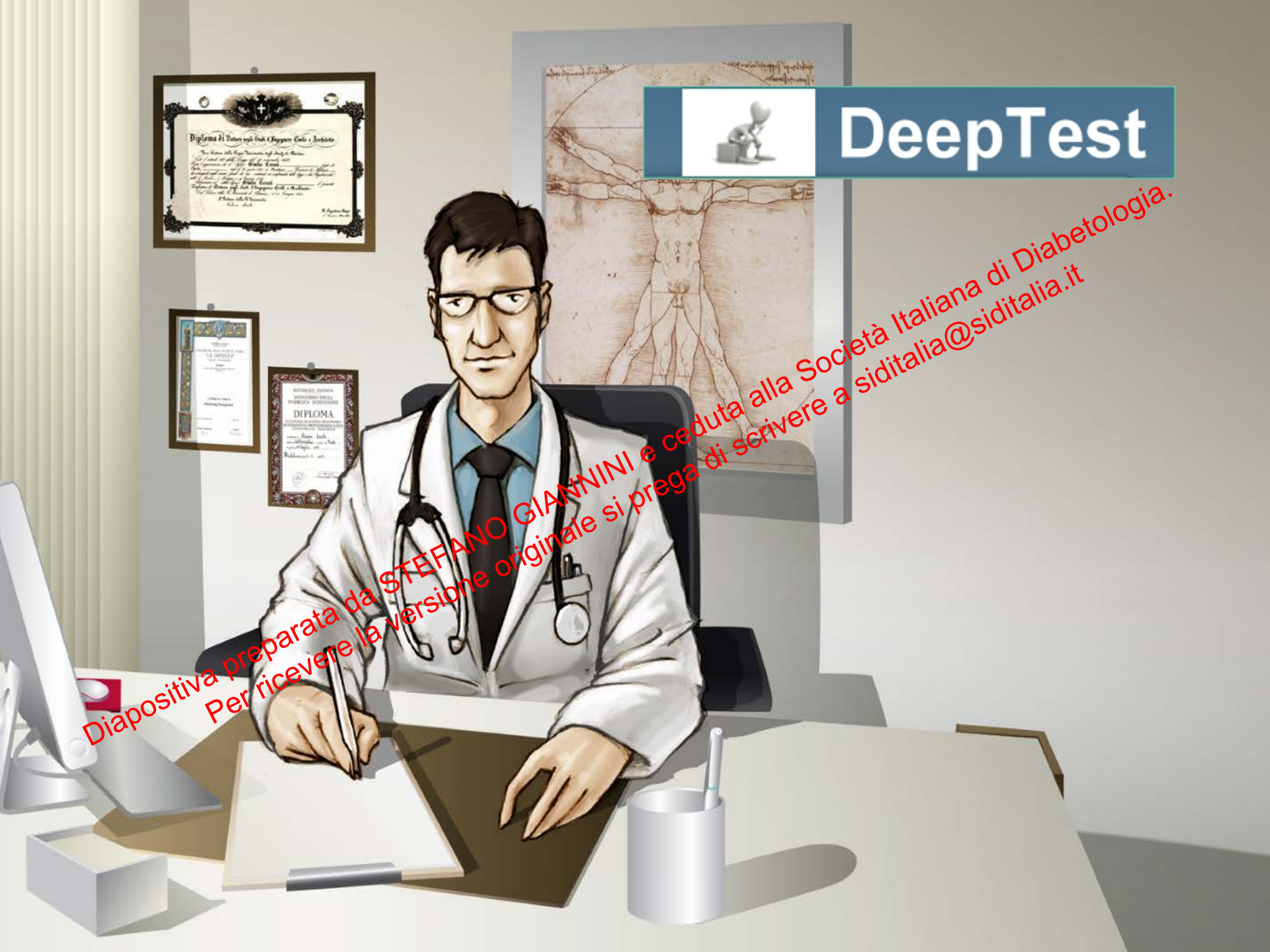
Esame delle urine nella norma

Microalbuminuria 126

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



DeepTest



Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Domanda 3_(ct5)

Continuereste ancora la terapia con fenofibrato in presenza di microalbuminuria e del rialzo della creatinina?

1. Sì
2. No
3. No, ed interromperemmo tutta la terapia ipolipemizzante
4. Sì, perché in presenza di una statina

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Risposte

Diapositiva preparata da STEFANO GIANVINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Domanda 3_(ct5)

Continuereste ancora la terapia con fenofibrato in presenza di microalbuminuria e del rialzo della creatinina?

1. Sì (6 punti)
2. No (0 punti)
3. No, ed interromperemmo tutta la terapia ipolipemizzante (0 punti)
4. Sì, perché in presenza di una statina (3 punti)

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Hypertriglyceridemia Is Independently Associated with Renal, but Not Retinal Complications in Subjects with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Analysis of the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study



PLOS One 2015

Table 1. Independent association of triglyceride levels and statin treatment with microalbuminuria and macroalbuminuria in the RIACE study.*

Independent variable	Microalbuminuria (n = 3,497)			Macroalbuminuria (n = 738)		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Mean age 67 y						
Model 1 (TG—statin combination)			<0.0001			<0.0001
TG <1.70 mmol/L—no statin	1.0			1.0		
TG <1.70 mmol/L—statin	0.869	0.785–0.960	0.006	0.984	0.790–1.225	0.884
TG ≥1.70 mmol/L—no statin	1.228	1.093–1.378	0.001	1.877	1.492–2.362	<0.0001
TG ≥1.70 mmol/L—statin	1.191	1.054–1.345	0.005	2.619	2.108–3.255	<0.0001
Model 2 (TGs in not statin users)						
TG <1.70 mmol/L	1.0			1.0		
TG ≥1.70 mmol/L	1.210	1.074–1.366	0.002	1.715	1.342–2.192	<0.0001
Model 3 (TGs in statin users)						
TG <1.70 mmol/L	1.0			1.0		
TG ≥1.70 mmol/L	1.428	1.255–1.624	<0.0001	2.592	2.060–3.260	<0.0001
Covariates (Model 1)						
Age, x year	1.022	1.018–1.027	<0.0001	1.023	1.014–1.033	<0.0001
Male gender	2.008	1.834–2.199	<0.0001	2.594	2.159–3.117	<0.0001
Smoking			<0.0001			<0.0001
Never	1.0			1.0		
Former	1.111	1.012–1.220	0.028	1.350	1.122–1.624	0.002
Current	1.353	1.206–1.518	<0.0001	1.778	1.422–2.223	<0.0001
Diabetes duration, x year	1.007	1.002–1.011	0.003	1.019	1.010–1.027	<0.0001
HbA _{1c} , x 1% increment	1.163	1.133–1.195	<0.0001	1.159	1.102–1.219	<0.0001
BMI, x 1 unit	1.023	1.014–1.031	<0.0001	1.042	1.025–1.058	<0.0001
HDL cholesterol, x 0.03 mmol/L	0.994	0.991–0.997	<0.0001	—	—	—
Hypertension	1.314	1.137–1.517	<0.0001	2.419	1.611–3.630	<0.0001



Fenofibrate Reduces Progression to Microalbuminuria Over 3 Years in a Placebo-Controlled Study in Type 2 Diabetes: Results From the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS)

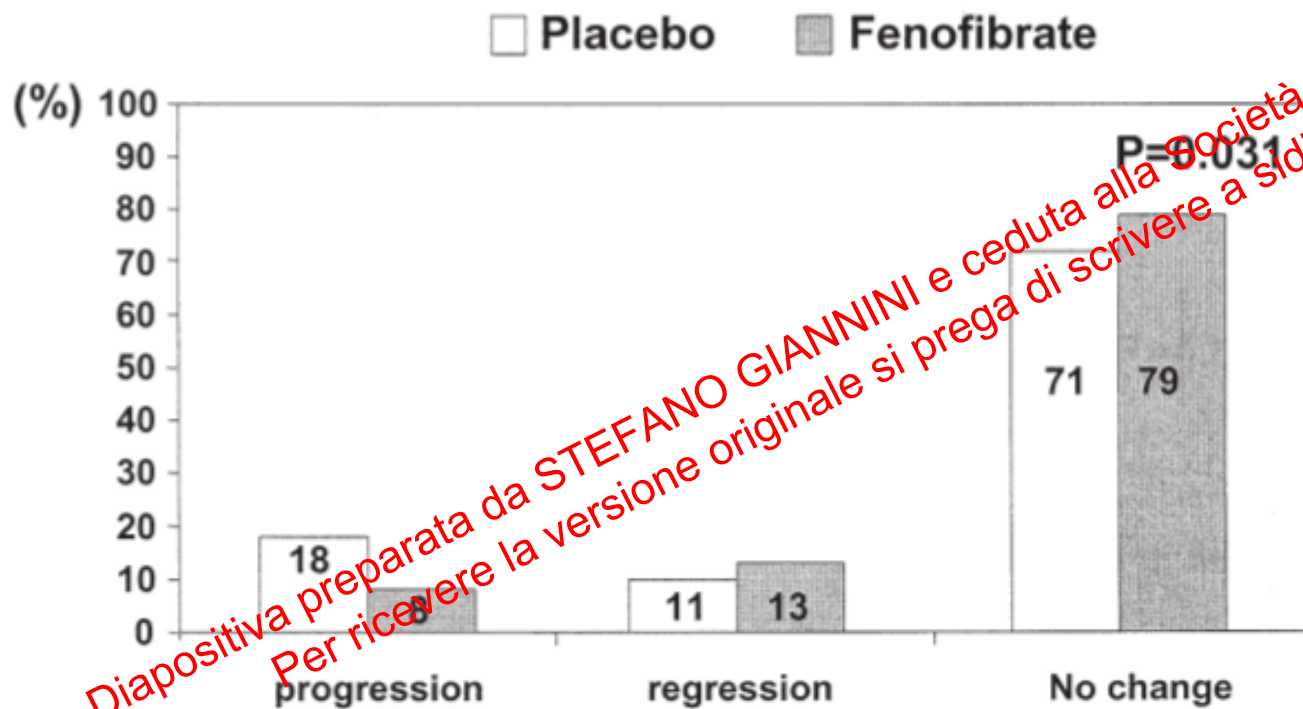


Fig 1. Percentage of participants with progression, regression, or no change in albumin excretion during the course of the study. Progression is a shift between normal albumin excretion to either microalbuminuria or macroalbuminuria or between microalbuminuria to macroalbuminuria from baseline to study end. Regression is a shift between microalbuminuria or macroalbuminuria to normal albumin excretion or macroalbuminuria to microalbuminuria from baseline to study end.

Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study

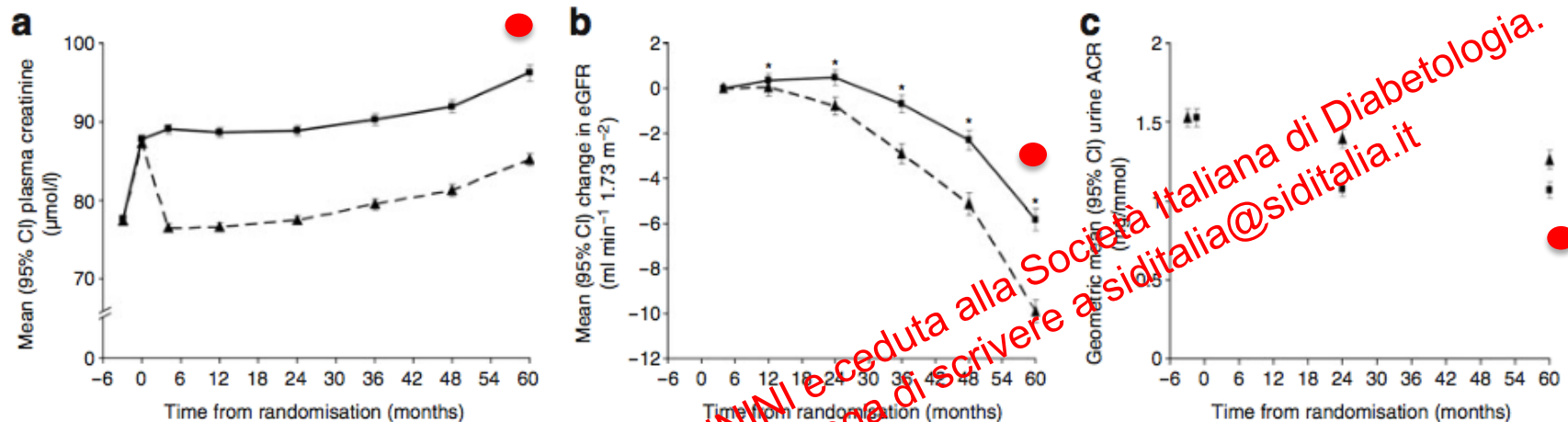
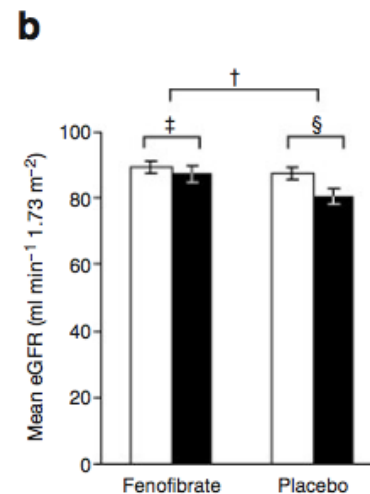
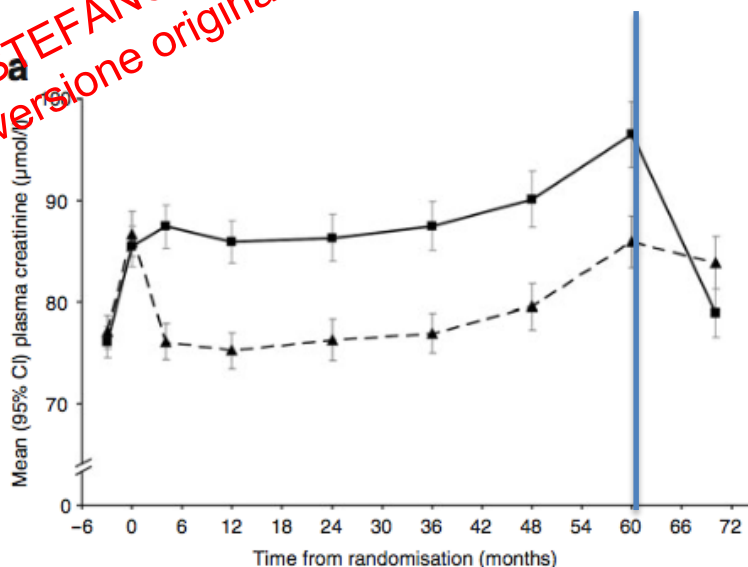


Fig. 3 Changes among 661 participants in the washout sub-study from baseline to 8 weeks after study close for (a) mean plasma creatinine in the fenofibrate group (continuous line) and placebo group (dashed line), and (b) for estimated GFR at baseline (white) and after wash-out (black). Values are mean (95% CI); $^{\dagger}p=0.0003$; $^{\ddagger}p=0.065$; $^{\S}p<0.0001$





Benefits and Safety of Long-Term Fenofibrate Therapy in People With Type 2 Diabetes and Renal Impairment



The FIELD Study

	Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)			P for trend
	≥90	60–89	30–59	
n	4,058	5,218	519	
Fenofibrate allocated [n (%)]	2,039 (50.2)	2,561 (49.1)	295 (56.8)	
Male [n (%)]†	2,693 (66.4)	3,231 (61.9)	214 (41.2)	<0.001
Age (years) [mean (SD)]†	60.20 (6.66)	63.38 (6.66)	66.51 (5.92)	<0.001
Diabetes duration (years) [geometric mean (95% CI)]†‡	4.81 (4.68–4.95)	5.06 (4.93–5.19)	6.02 (5.69–6.54)	<0.001

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	Number and % having an event Placebo		Fenofibrate		HR (95% CI)	P	Interaction P
	n/N	%	n/N	%			
Cardiovascular events							
30–59	60/224	26.8	57/295	19.3	0.68 (0.48–0.96)	0.03	0.22
60–89	387/2657	14.6	352/2561	13.7	0.93 (0.78–1.10)	0.38	
≥90	236/2019	11.7	203/2039	10.0	0.85 (0.68–1.04)	0.08	
All patients	683/4900	13.9	612/4895	12.5	0.89 (0.78–1.01)	0.03	
Cardiovascular mortality							
30–59	26/224	11.6	18/295	6.1	0.52 (0.32–0.84)	0.03	0.03
60–89	63/2657	2.4	78/2561	3.0	1.25 (0.93–1.67)	0.18	
≥90	36/2019	1.8	44/2039	2.2	1.20 (0.84–1.71)	0.38	
All patients	127/4900	2.6	140/4895	2.9	1.10 (0.93–1.29)	0.41	
All mortality							
30–59	41/224	18.3	43/295	14.6	0.79 (0.58–1.07)	0.23	0.23
60–89	182/2657	6.8	195/2561	7.6	1.11 (0.93–1.32)	0.28	
≥90	100/2019	5.0	118/2039	5.8	1.16 (0.93–1.44)	0.24	
All patients	323/4900	6.6	356/4895	7.3	1.10 (0.98–1.23)	0.18	

0 0.5 1.0 1.5 2.0

favors fenofibrate favors placebo

Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@sidi.it

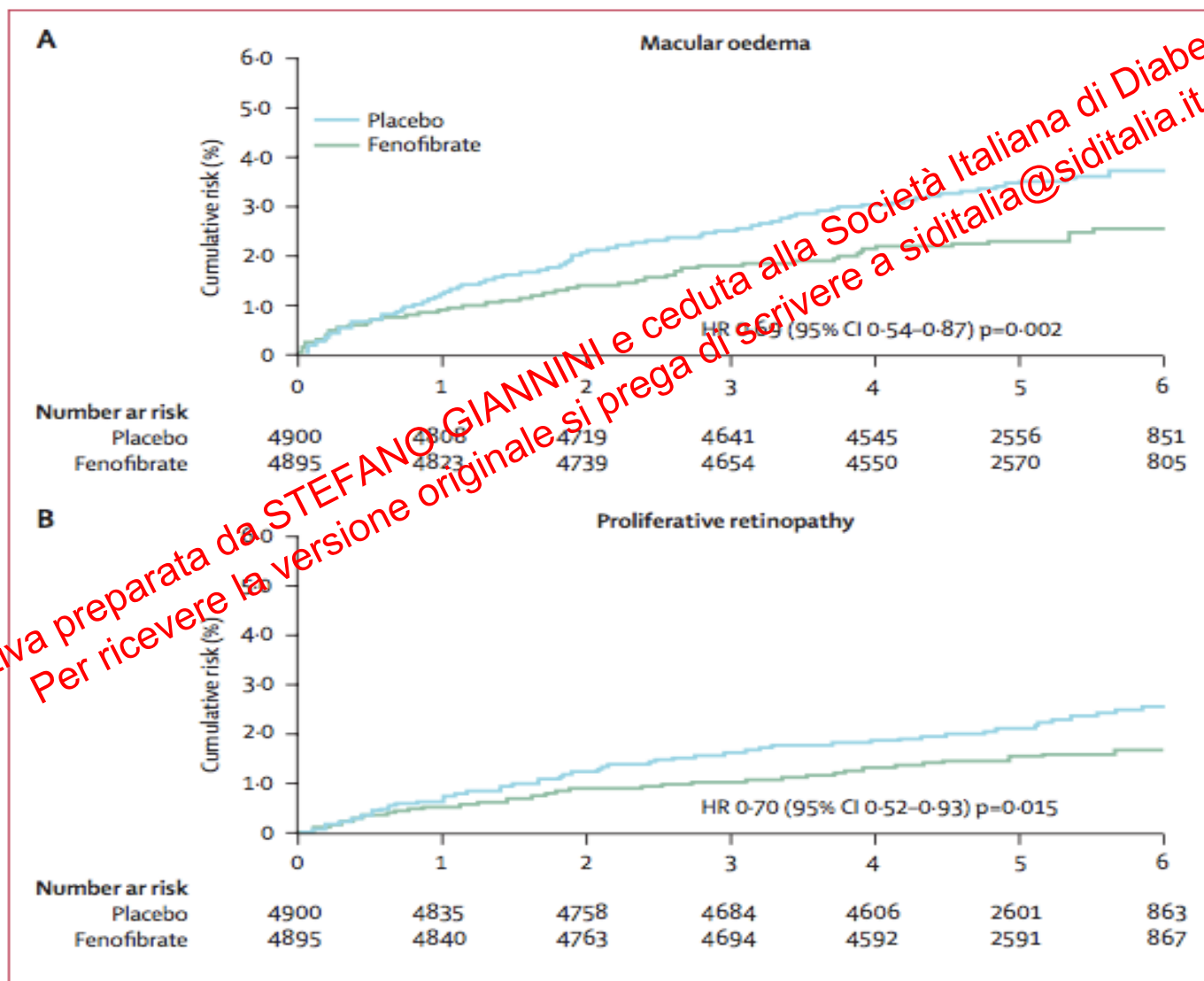
ceduta alla Società Italiana di Nefrologia

STEFANO GIANNINI

ing, Diabetes Care 2012

Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial

Keech, Lancet 2007



Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Risk predictors of fenofibrate-associated creatinine increase (FACI)



- ✓ Older age
- Male gender
- ✓ Longer diabetes duration
- Presence of established CVD
- ✓ Higher TG levels
- Higher systolic BP
- ✓ Lower HDL levels
- Lower creatinine levels
- ✓ Presence of ACE inhibitors

Diapositiva preparata da STEFANO GANNIVONE e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Domanda 4_(ct5)

Continuereste ancora la terapia con atorvastatina in presenza di microalbuminuria e del rialzo della creatinina?

1. Sì, tutte le statine possono essere usate
2. Sì, ma solo la atorvastatina
3. Sì, tutte le statine ad alta potenza possono essere usate
4. Sì

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Risposte

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Domanda 4_(ct5)

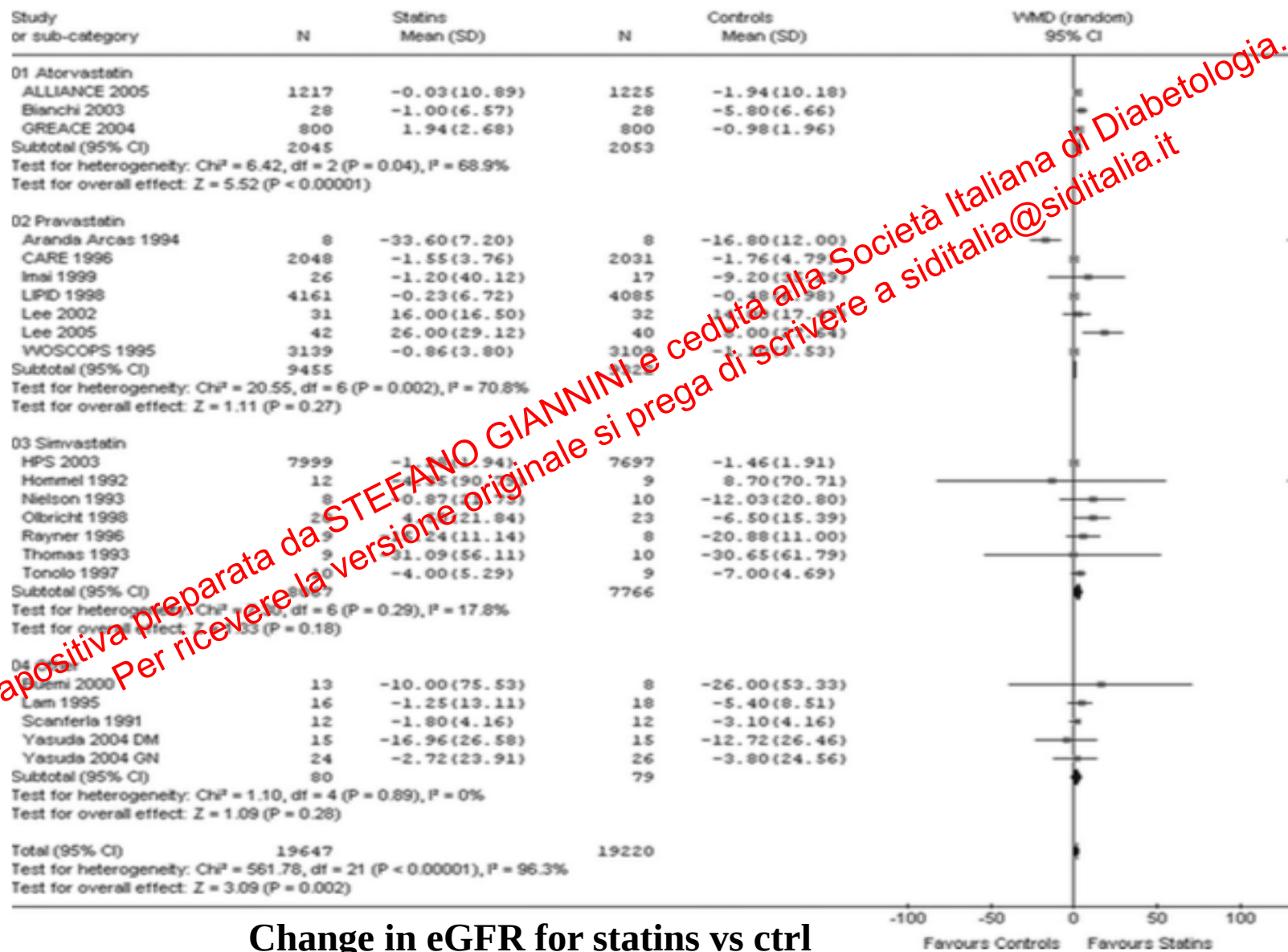
Continuereste ancora la terapia con atorvastatina in presenza di microalbuminuria e del rialzo della creatinina?

1. Sì, tutte le statine possono essere usate **(0 punti)**
2. Sì, ma solo la atorvastatina **(4 punti)**
3. Sì, tutte le statine ad alta potenza possono essere usate **(0 punti)**
4. Sì **(6 punti)**

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Statins for Improving Renal Outcomes: A Meta-Analysis

Sandhu, JASN 2006



Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Efficacy of statins in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials

Shen, Lipids 2016

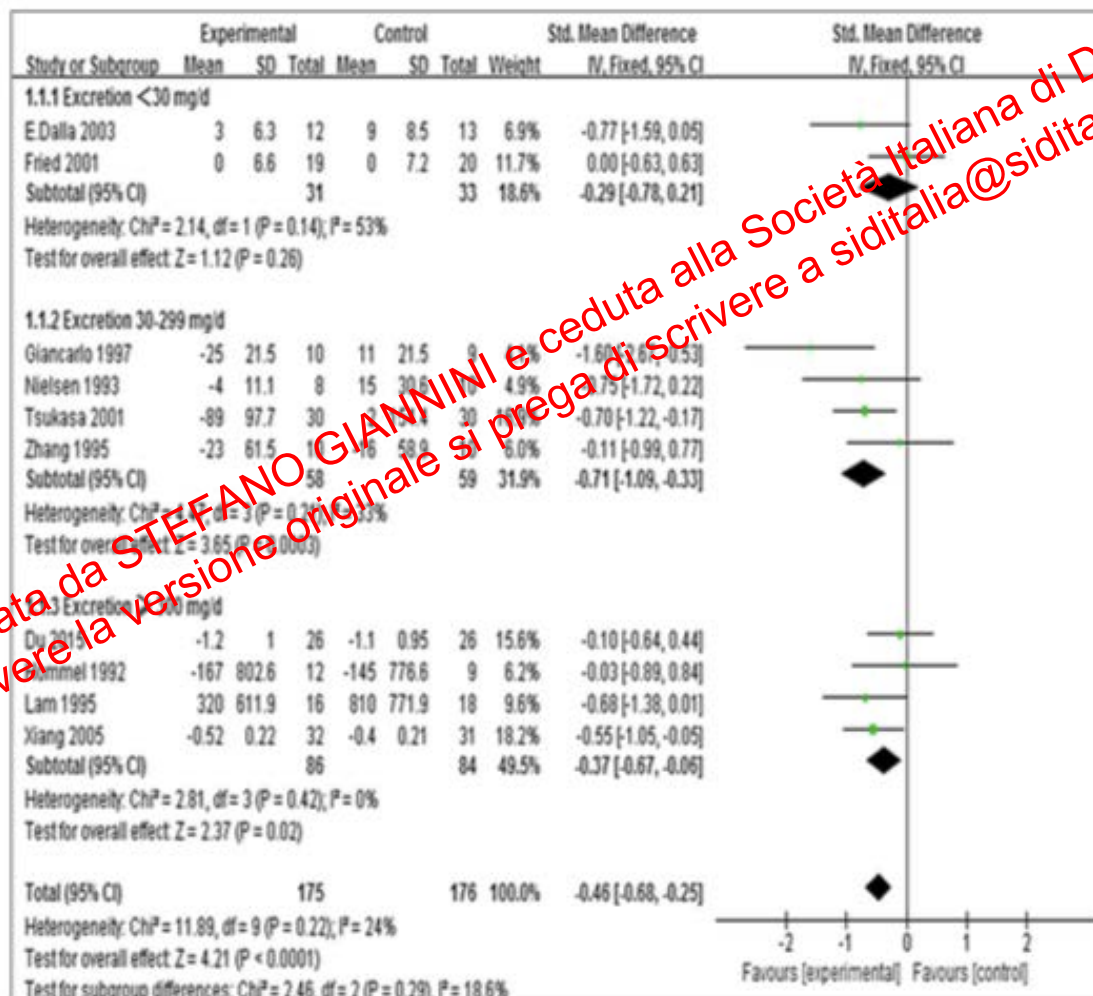


Fig. 3 Forest plots of albuminuria after statins or placebo therapy in patients with albuminuria <30 mg/day, 30 to 300 mg/day, and >300 mg/day

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

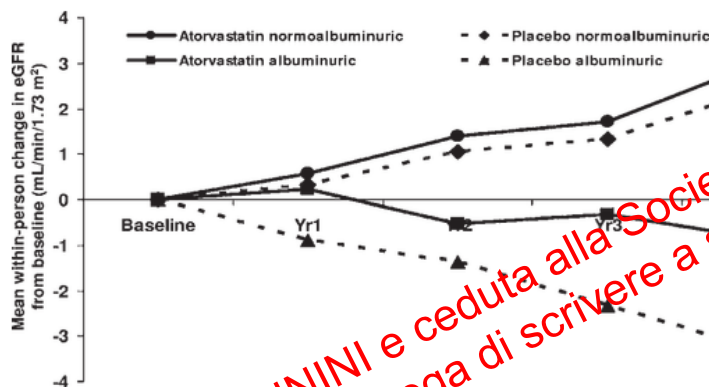


Effects of Atorvastatin on Kidney Outcomes and Cardiovascular Disease in Patients With Diabetes: An Analysis From the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)



Atorvastatin Effect and Kidney Status

Figure 1. Yearly mean within-person change in estimated glomerular filtration rate (eGFR) by treatment group and baseline albuminuria. Net effect of atorvastatin on eGFR in those with normoalbuminuria: 0.13 mL/min/1.73 m²/y; *P* = 0.1; in those with albuminuria: 0.38 mL/min/1.73 m²/y; *P* = 0.03. Interaction between albuminuria and atorvastatin: β = 0.26 (95% confidence interval, -0.09 to 0.60; *P* = 0.1).



Placebo
eGFR < 60 mL/min/1.73 m ²
158
68.0 ± 6.7
52.5 (256)
35.7 (467)
14.45 (4.83-27.42)
22.0 (94)
1.28 (1.10-1.38)
54.1 ± 5.4
48.8 (238)
120 ± 26
212 ± 31
56 ± 13

Table 5. Treatment Effect on Rate of Major Cardiovascular Disease Events by Baseline Albuminuria Status

Baseline Status	% With Event (n/N)		HR (95% CI) for Treatment Effect	P	Adjusted HR*	P
	Placebo	Atorvastatin				
Albuminuric	13.8% (38/275)	8.7% (24/276)	0.59 (0.36-0.99)	0.04	0.59 (0.35-0.98)	0.04
Not known to be albuminuric	7.8% (89/1,135)	5.1% (59/1,152)	0.64 (0.46-0.89)	0.007	0.64 (0.46-0.89)	<0.001
All	9.01% (127/1,410)	5.81% (83/1,428)	0.63 (0.48-0.83)	0.001	0.63 (0.48-0.83)	<0.001
Treatment-albuminuria interaction coefficient, -0.10 (95% CI, -0.71 to 0.50); <i>P</i> = 0.7						



Statins can improve proteinuria and glomerular filtration rate loss in chronic kidney disease patients, further reducing cardiovascular risk.



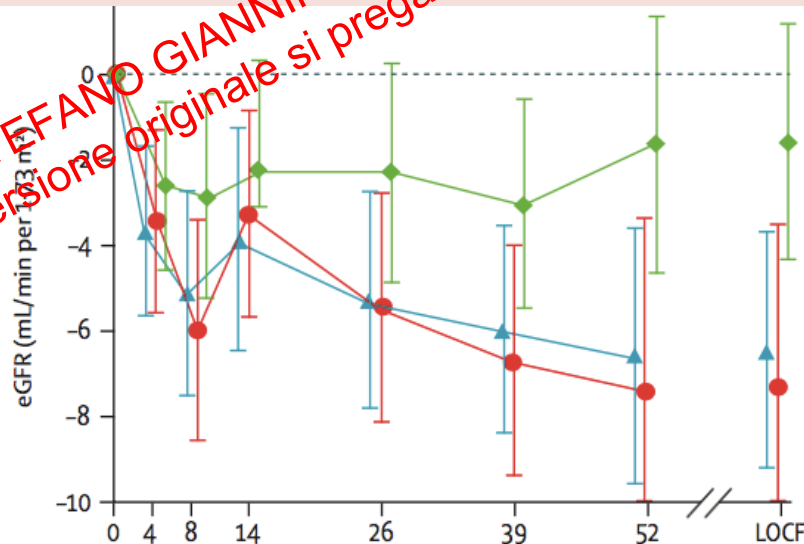
Table 2. Studies evaluating the effect of statin treatment on the progression of chronic kidney disease.

Study	Year	N	Drug	Dose/day	Duration	Results-main findings
Tonelli PPP [45]	2005	18,569	Pravastatin	40 mg	5 years	Reduced the rate of kidney function loss
Collins HPS [46]	2003	20,000	Simvastatin	40 mg	5 years	Reduced the rate of kidney function loss
Athyros GREACE [47]	2004	1600	Atorvastatin	23 mg	3 years	Significant increase in GFR
Atthobari PREVEND [59]	2006	1507	Pravastatin	40 mg	4 years	Reduced GFR
Athyros GREACE MetS [48]	2010	712	Atorvastatin	23 mg	3 years	Significant increase in GFR
Shepherd TNT [50]	2007	10,001	Atorvastatin	10 – 80 mg	5 years	Significant increase in GFR
Strippoli-meta-analysis [58]	2008	30,444	Various	Various	Various	No benefit on kidney function
Rahman ALLHAT [60]	2008	10,060	Pravastatin	40 mg	4.8 years	No benefit on kidney function
Shepherd TNT [51]	2008	10,001	Atorvastatin	10 – 80 mg	5 years	Significant increase in GFR
Colhoun PARADS [52]	2009	2838	Atorvastatin	10 mg	3.9 years	Significant increase in GFR
SHARP [55]	2010	9438	Simvastatin + ezetimibe	20 mg 10 mg	4 years	No benefit on kidney function
Athyros IMPERATIVE [53]	2011	4153	Atorvastatin	20 mg	1 year	Significant increase in GFR
Athyros ATTEMPT [54]	2011	1123	Atorvastatin	20 – 30 mg	3.5 years	Significant increase in GFR
Amarengo SPARCL [119]	2014	4731	Atorvastatin	80 mg	5 years	Significant increase in GFR

Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial

	Within-group comparisons			Between-group comparisons	
	Rosuvastatin 10 mg	Rosuvastatin 40 mg	Atorvastatin 80 mg	Atorvastatin 80 mg vs rosuvastatin 10 mg	Atorvastatin 80 mg vs rosuvastatin 40 mg
PLANET I	n=107	n=116	n=102		
Primary endpoint* (change in U_{cre} [baseline: week 52, LOCF])	1.02 (0.88 to 1.18); p=0.83	0.96 (0.83 to 1.11); p=0.53	0.87 (0.77 to 0.99); p=0.033	-13.6% (-29.5 to 2.3); p=0.16	-8.5% (-25.0 to 11.7); p=0.38
Secondary endpoint (change in eGFR [mL/min per 1.73 m ² ; baseline: week 52, LOCF])	-3.70 (-6.49 to -0.91); p=0.0098	-7.29 (-11.00 to -3.59); p=0.0002	-1.61 (-4.13 to 0.91); p=0.21	-2.69 (-6.99 to 1.60); p=0.22	-5.61 (-9.84 to -1.38); p=0.0095

▲ Rosuvastatin 10 mg
● Rosuvastatin 40 mg
◆ Atorvastatin 80 mg



Number of patients

Rosuvastatin 10 mg	107	106	104	103	99	95	95	107
Rosuvastatin 40 mg	116	115	112	111	109	104	109	116
Atorvastatin 80 mg	102	99	98	97	92	86	86	102

Cartella clinica

06 maggio 2016

Terapia attuale:

- Metformina 500mg x 2 e 850mg a cena
- Sitagliptin cp 100 mg 1 cp al mattino
- Ramipril 5 mg la mattina
- Amlodipina 2.5 x 2 mg
- Fenofibrato 145mg 1 cp al mattino
- Atorvastatina cp 20 mg a giorni alterni

Diapositiva preparata da STEFANO GIANINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Non-every day statin administration

Table 1 Alternate dosing of statins

	Number	Statin	Dosing	LDL-C lowering (%)	Tolerability (%)
Glueck, et al. [50]	61	Rosuvastatin	5–10 mg QD	42 QD	98
Jafari, et al. [51]	54	Atorvastatin	10–20 mg QOD vs 10 mg QD	29 QOD vs 21 QD	85
Matalka, et al. [52]	35	Atorvastatin	10–20 mg (mean 18 mg) QOD vs daily (mean 12 mg)	35 QOD vs 38 QD	100
Ferrer-Garcia, et al. [53]	44	Atorvastatin	10–20 mg QOD vs QD	23 QOD vs 39 QD	n/a
Li, et al. [54]	37	Rosuvastatin	10 mg QOD vs QD	37 QOD vs 38 QD	n/a
Wongwiwatthanakul et al. [55]	76	Rosuvastatin	10 mg QOD vs QD	39 QOD vs 48 QD	95
Kennedy, et al. [33]	17	Rosuvastatin	5–10 mg vs placebo QWeek	11.8 vs placebo	80 vs 88 with placebo
Ruisinger et al. [32]	50	Rosuvastatin	2.5–20 mg QWeek (mean dose 10 mg)	23	74
Backes, et al. [31]	8	Rosuvastatin	5–20 mg QWeek (mean dose 10 mg)	29	80

QD daily, QOD every other day, QWeek weekly, n/a not available



....and for older than 70 years ?



STAREE study

“Statin Therapy for Reducing Events in the Elderly”

2015-2020 follow –up and results expected on 2022

Age > 70 y in primary prevention

No DM

Atorva 40 mg vs Pbo

Primary end point: Death, Dementia, Disability, MACE

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



DOMANDE ECM



1) Lo studio DAI ha dimostrato che fattori predittivi per un'aumentata incidenza di malattia cardiovascolare nella popolazione anziana femminile sembrano essere:

- a) Trigliceridi e l'età (corretta)
- b) Trigliceridi e la HbA1c
- c) Trigliceridi e la pressione arteriosa
- d) Trigliceridi e bassi valori di HDL

2) Qual è la prevalenza del DM nella popolazione anziana relativa ai dati dello Osservatorio ARNO- Anziani ?

- a) 48%
- b) 37%
- c) 17% (corretta)
- d) 6%

3) Per quali di queste statine ci sono alcune evidenze per una loro somministrazione a giorni alterni?

- a) Rosuvastatina e Simvastatina
- b) Pravastatina e Atorvastatina
- c) Atorvastatina e Rosuvastatina (corretta)
- d) Simvastatina e Rosuvastatina

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



....and for older than 75 years ?



.....large numbers of diabetic persons aged 65 to 75 years who are currently receiving “**EBM**” treatment are aging into “ **Non-EBM**” territory....

for primary prevention in these patients older than 75 years, RCTs are required.....so far, use

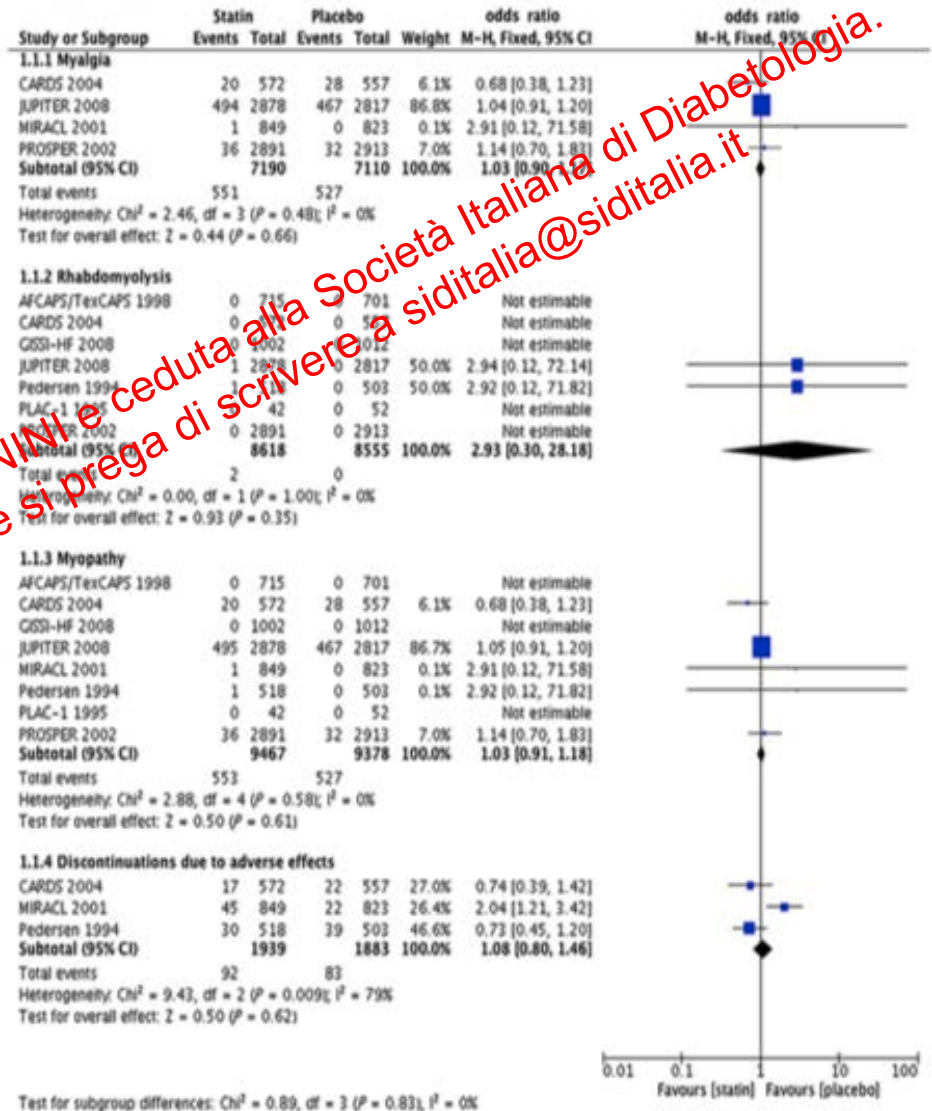
“Evidence Buon Senso”

Diapositiva preparata da STEFANO CIANNI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

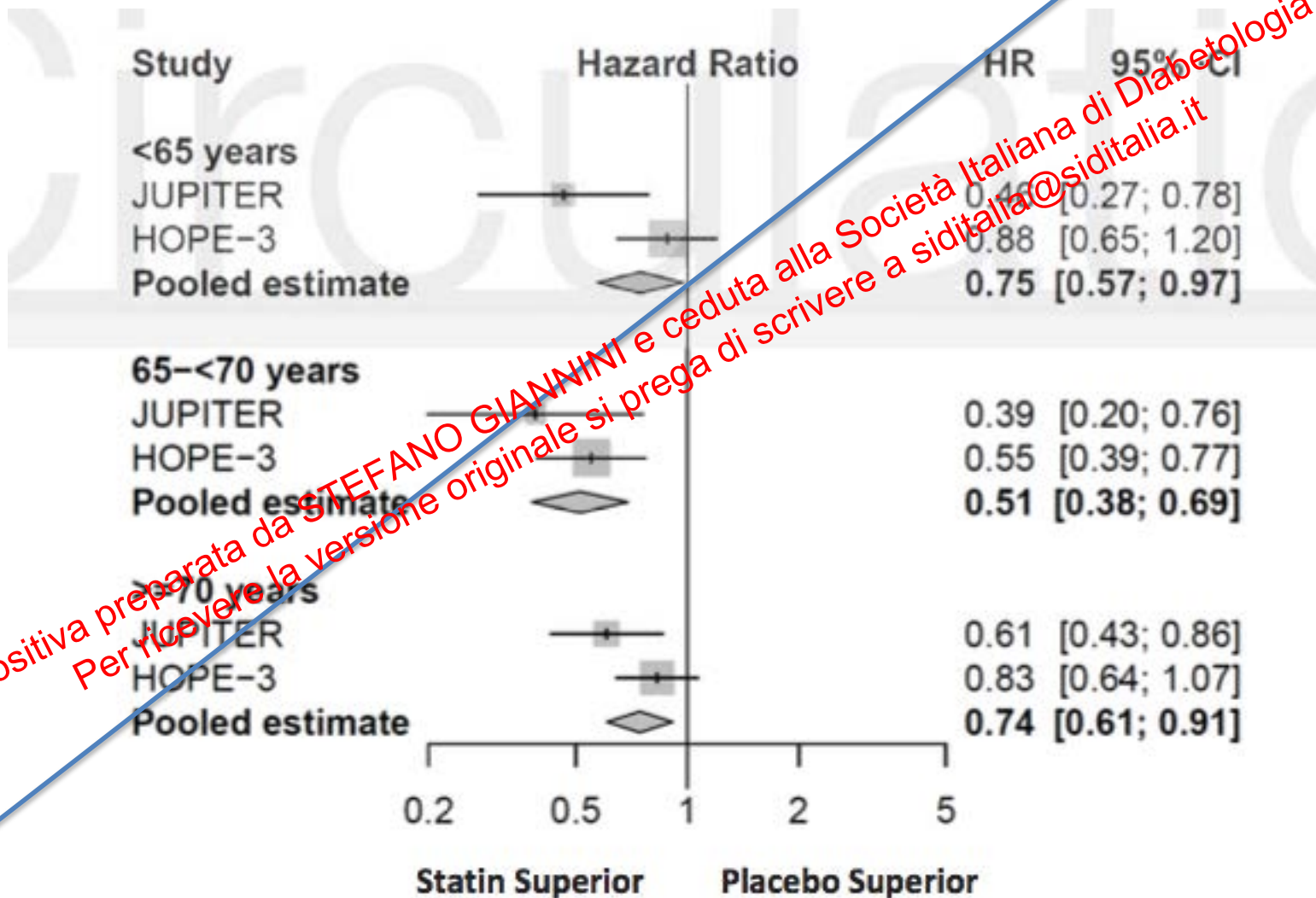
Se qui abbiamo più o meno certezze in questa fascia di età che abbiamo discusso
Il problema sarà quando questi avranno età maggiore

Myopathy in older people receiving statin therapy: a systematic review and meta-analysis

Study	Country	Statin	Duration (years)	Age range (years)	Mean age years(SD)
AFCAPS/TexCAPS 1998 [18]	USA	L†	5.2	65-75	NR
CARDS 2004 [19]	UK/Ireland	A†	3.9*	65-76	69 (NR)
GISSI-HF 2008 [20]	Italy	R†	3.9*	≥70	NR
JUPITER 2008 [21]	26 countries across North/South America, Europe and Africa	R†	1.9	70-97	74 (72-77)*
MIRACL 2001 [22]	Europe, North America, South Africa, Australia	A†	0.2	≥65	74 (6.0)
Pedersen (45) 1994 [23]	Nordic countries	S†	5.4*	≥65	67 (1.4)
PLAC I 1995 [24]	USA	P†	3.0	NR	NR
PROSPER 2002 [12]	Scotland, Ireland, the Netherlands	P†	3.2	70-82	75 (3.3)



Effects of rosuvastatin on the composite endpoint of nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or cardiovascular death in the JUPITER and HOPE-3 primary prevention trials, stratified by age.



Controllo

Esami significativi:

Creatinina 1.18mg/dl

CT 154 mg/dl

HDL 58

TG 121

LDL 71 da NI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.

CPK 396 deve essere circa 4vv sopra ULN

ALT 22

Esame delle urine nella norma

HbA1c 53 mmoli/mol

Questo profilo di laboratorio è accompagnato da un quadro clinico di mialgia diffusa per lo più localizzata agli arti inferiori con pesantezza

Prevalenza ed incidenza delle complicanze nel DM: STUDIO DAI

**Tabella 6. Hazard Ratio (HR) aggiustato per età e intervallo di confidenza al 95% (IC 95%)
dei predittori di CHD**

	Uomini			Donne		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Età alla visita (10 anni) ^	1,29	1,16-1,44	***	1,29	1,16-1,44	***
Durata del diabete (3 anni) ^	1,07	1,03-1,11	***	1,06	1,03-1,10	***
Body Mass Index (5 Kg/m ²) ^	1,03	0,92-1,15		1,03	0,91-1,17	
Circonferenza vita (5 cm) ^	1,05	1,00-1,09	**	1,03	0,98-1,06	
Trigliceridi (mg/dL)						
<150	1			1		
≥150	1,32	1,09-1,59	***	1,23	1,07-1,56	***
Hdl (5 mg/dL)^	0,98	0,95-1,02		0,95	0,92-0,99	**
Colesterolo totale (40 mg/dL)^	1,05	1,00-1,11	*	1,02	0,94-1,11	
Terapia ipolipemizzante						
No	1			1		
Sì	1,07	0,93-1,44		1,27	1,01-1,60	**
Colesterolo x terapia ipolipemizzante						
No	0,89	0,68-1,18		0,93	0,75-1,15	
Sì	1,16	1,08-1,24	***	1,05	0,98-1,13	
Insulina totale						
<125	1			1		
125-169	1,69	1,22-2,35	***	1,66	1,18-2,32	***
Pressione arteriosa (mmHg)						
Normale	1			1		
Alta (>140)	1,24	1,00-1,56	*	1,10	0,87-1,39	
Terapia antipertensiva						
No	1			1		
Sì	1,42	1,18-1,72	***	1,18	0,97-1,44	
Pressione arteriosa x terapia antipertensiva						
No	0,71	0,45-1,11		0,71	0,45-1,15	
Alcool (g/giornata)						
0	1			1		
1-225	0,91	0,72-1,15		0,86	0,66-1,13	
>225	1,03	0,83-1,27		0,71	0,43-1,15	
Fumo						
No	1			1		
Sì	1,09	0,85-1,40		1,12	0,78-1,60	
Ex	1,17	0,95-1,45		0,74	0,46-1,21	
Familiarità cardiovascolare						
No	1			1		
Sì	0,89	0,72-1,11		1,04	0,85-1,28	
Complicazioni microvascolari						
No	1			1		
Oculari	1,08	0,79-1,46		1,51	1,18-1,93	***
Renali	1,44	1,14-1,82	***	1,04	0,76-1,42	
Altre	1,51	1,09-2,08	***	2,25	1,67-3,02	***
Area Geografica						
Nord	1			1		
Centro	0,97	0,72-1,31		0,49	0,79-1,48	
Sud+Isole	0,71	0,57-0,88	***	0,66	0,88-1,31	

* p<0,10; ** p<0,05; *** p<0,01; ^ Gli HR delle variabili continue sono espressi per gli incrementi indicati in parentesi

Un po' meno sappiamo dei TG

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a sliditalia@slditalia.it

D4b- speed

Cosa fareste?

- 1) Stop la terapia con tutte le statine (Err)
- 2) Riprovare atorvastatina allo stesso dosaggio a distanza di tempo (Corr)
- 3) Somministrare atorvastatina a giorni alterni (Corr ma non O)
- 4) Provare statine a potenza inferiore (Err)

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Difficoltà a
definire
intolleranza da
parte delle
diverse società
scientifiche
quella più
Accettabile
sembra essere
quella canadese

C) Therapy EAs



Incapacità di utilizzo delle statine per
alterazioni bioumorali e/o sintomi che
potrebbero essere attribuite all'inizio del
trattamento con statine o ad un aumento
della loro dose
(verifica con il *rechallenge*)

9% rischio
DM2 in paz
sovrappeso
se usate ad
alte dosi
dopo 2aa di
terapia

Definizione
Riportata su di
Un documento
Condiviso
SIDAMD,
ANMCO+FADOI etcc

Può essere **completa** (per qualunque
statina) o **parziale** (alcune statine o
dosaggi)

Verificare che non dipenda da **condizioni
modificabili** (ipotiroidismo, interazioni
farmacologiche, patologie intercorrenti,
esercizio fisico, patologia muscolare)

Mancini,
Can J Cardiol
2013

0.11% myopathy
0.016% rabdomyolysis
5-15% myalgias

Su 84.000 pazienti
Con 5 diverse statine

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

EAS Consensus Panel

Eur Heart J, 2015

SINTOMI	BIOMARKER	NOTA
Mialgia, debolezza, crampi	CK normale	Causalità incerta
Mialgia, debolezza, crampi	CK > 4X ULN	Valutare con attenzione attività fisica. Provare
Mialgia, debolezza, crampi	CK > 4-10X	Situazione clinica importante. Opportuno interrompere terapia
Mialgia, debolezza, crampi	CK > 10X	Miopatia, interrompere immediatamente terapia
Mialgia, debolezza, crampi	CK > 40X	Rabdomiolisi, ridotta funzione renale, mioglobinuria
Assenti	CK < 4X	Occasionale, valutare attività fisica
Assenti	CK > 4X	Incertezza, ripetere

X verifica il rechallenge

Dopo rechallenge
usare statine non
metabolizzate
Dal fegato come
ROSU o prava

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a stefano.giannini@siditalia.it

Reduced levels of ubiquinol or coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀) by statins has been implicated as a potential mechanism for statin-induced muscle-related symptoms. As a result, supplementation with CoQ₁₀ has become popular. Only few, small studies, however, have systematically examined the effects of CoQ₁₀ on statin tolerability with mixed results reported [47, 48]. A large RCT of CoQ₁₀ in patients with statin myopathy is necessary and has been proposed [49].

Table 1 Alternate dosing of statins

	Number	Statin	Dosing	LDL-C lowering (%)	Tolerability (%)
Glueck, et al. [50]	61	Rosuvastatin	5–10 mg QD	42 QD	98
Jafari, et [51]	54	Atorvastatin	10–20 mg QOD vs 10 mg QD	29 QOD vs 21 QD	85
Matalka, et al. [52]	35	Atorvastatin	10–20 mg (mean 18 mg) QOD vs daily (mean 12 mg)	35 QOD vs 38 QD	100
Ferrer-Garcia, et [53]	44	Atorvastatin	10–20 mg QOD vs QD	23 QOD vs 39 QD	n/a
Li, et al. [54]	37	Rosuvastatin	10 mg QOD vs QD	37 QOD vs 38 QD	n/a
Wongwiwatthanakul et al. [55]	76	Rosuvastatin	10 mg QOD vs QD	39 QOD vs 48 QD	95
Kennedy, et al. [33]	17	Rosuvastatin	5–10 mg vs placebo QWeek	11.8 vs placebo	80 vs 88 with placebo
Ruisinger et al. [32]	50	Rosuvastatin	2.5–20 mg QWeek (mean dose 10 mg)	23	74
Backes, et al. [31]	8	Rosuvastatin	5–20 mg QWeek (mean dose 10 mg)	29	80

QD daily, QOD every other day, QWeek weekly, n/a not available



Take Home Messages: macroangiopathy



Anziano (<75aa) diabetico in prevenzione primaria

se elevato LDL: alcuni trials suggerirebbero l'atorvastatina
come primo utilizzo

se elevato TG: fenofibrato si può utilizzare solo se TG/HDL > 6
debolissime evidenze per i pazienti anziani

Anziano (<75aa) diabetico in prevenzione secondaria

LDL: tutte le statine sono efficaci

Prosper, CARE, 4S, HPS, JUPITER, PROVE.it

TG: fenofibrato si può utilizzare solo se TG/HDL > 6

debolissime evidenze per i pazienti anziani

VA-HIT

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Take Home Messages: microangiopathy



Anziano (<75aa) diabetico

se elevato LDL: atorvastatina sembra essere da suggerire come primo utilizzo

se elevato TG: fenofibrato

debolissime evidenze per i pazienti anziani (????CHECK)

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

finoaquiok finoaquiok finoaquiok
FINE FINE FINE

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

D1- speed

Visto il quadro renale del Signor Carlo, condividete la scelta della atorvastatina ?

1) No, nessuna statina andrebbe usata

1) Milioni di dati sull'effetto riduttivo CHD con statine in nefropatici

2) No, non andrebbero usate le statine ad alta potenza

2) anzi.....

3) Sì, tutte le statine possono essere usate (Corr)

3) Corretto perché Metanalisi che dice tutte ok ma la maggior parte dei Dati del CARDS

4) Sì, ma solo la atorvastatina (Corr non O)

4) PLANET 1 Milioni di dati sull'effetto riduttivo CHD con statine in nefropatici

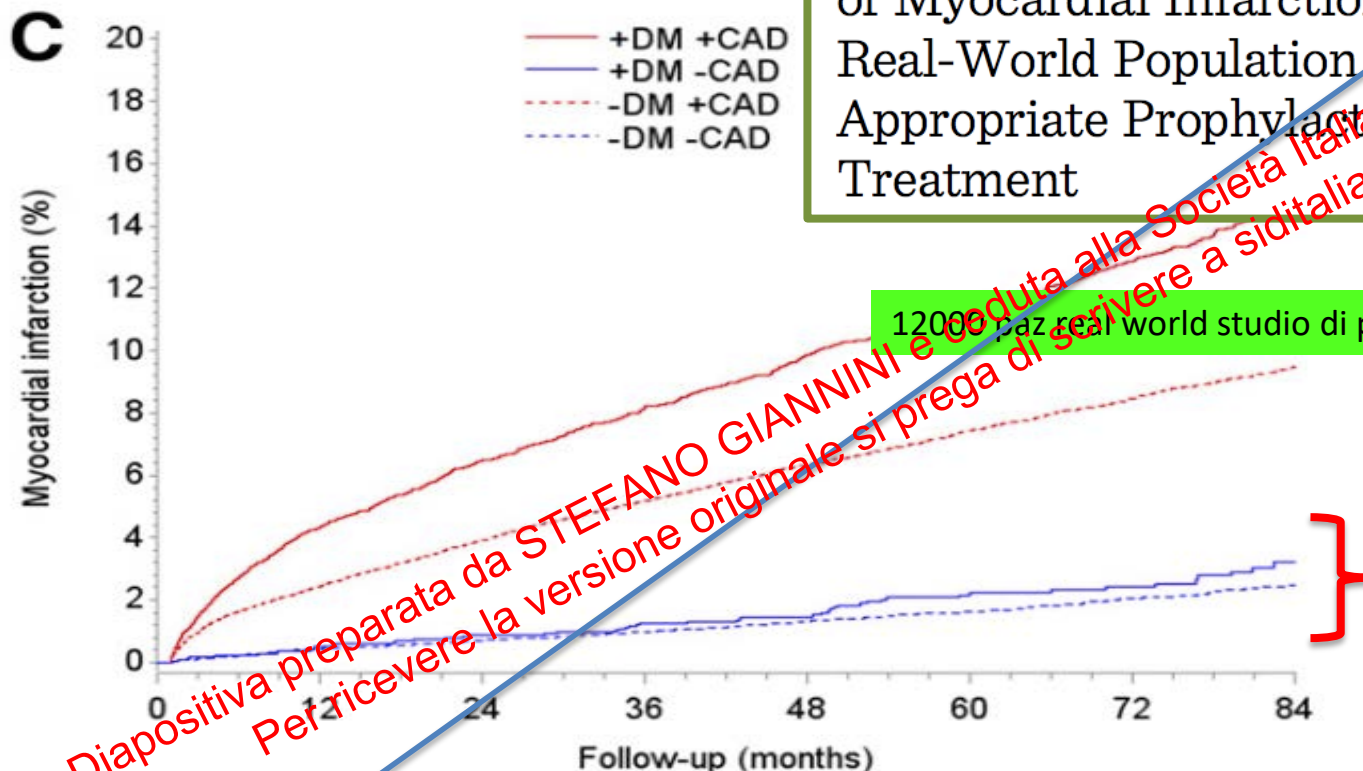
sviluppo

Feno protettivo e addirittura di regressione della micro anormo nello studio DAIS

Mettere e citare anche "Solini e Pugliese PlosOne 2015 in RIACE"

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a stg@siditalia.it

Patients With and Without Diabetes Without Significant Angiographic Coronary Artery Disease Have the Same Risk of Myocardial Infarction in a Real-World Population Receiving Appropriate Prophylactic Treatment



Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e coduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

CONCLUSIONS

In a real-world population, patients with diabetes with high rates of statin and aspirin treatment had the same risk of cardiovascular events as patients without diabetes in the absence of angiographically significant CAD.



Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events (Review)

Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmaier S, Ferreira-González

Jakob, Cochrane 2016

Fibrates compared to placebo for patients in primary prevention of cardiovascular disease events

Patient or population: patients in primary prevention of cardiovascular disease events

Settings: outpatients

Intervention: fibrates

Comparison: placebo

6 trial including + imp
FIELD, ACCORD, SENDCAP

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Fibrates				
Combined CVD death, non-fatal MI, or non-fatal stroke Follow-up: 2 years to 5 years	62 per 1000	52 per 1000 (49 to 59)	RR 0.84 (0.79 to 0.96)	16,135 (6 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
Combined coronary heart disease death or non-fatal MI Follow-up: 2 years to 5 years	46 per 1000	36 per 1000 (34 to 42)	RR 0.79 (0.68 to 0.92)	16,135 (6 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
Overall mortality Follow-up: 1 year to 5 years	56 per 1000	36 per 1000 (30 to 45)	RR 1.01 (0.81 to 1.26)	8471 (5 studies)	⊕⊕○○ low ^{1,2}	
Non-CVD mortality Follow-up: 1 year to 5 years	22 per 1000	22 per 1000 (16 to 29)	RR 1.01 (0.76 to 1.35)	8471 (5 studies)	⊕⊕○○ low ^{1,2}	

GRADE working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change the estimate.

Moderate quality: Further research is likely to have an impact on the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an impact on the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

- I dati non sono fortissimi (<1%)
in PI non c'è sub analisi per età (e addirittura tutto questo si riduce ancora quando all'analisi si va a vedere fibrato aggiunto alle statine che la fanno da padrone)
Come nel cso di Carla

and may change the estimate.

and is likely to change the estimate.

Mettere i dati sull'effetto del fenofibrato sui parametri lipidici (usare il FIELD???) e sulla potenziale azione di questo.

Miglioramento

- Riduz TG vuole dire anche riduz micro a macro-angiop(vedi ratio)
- Aumento HDL vuol dire riduz macro e micro ?
- Riduz LDL piccole e dense vuol dire riduz macro

X HDL pag 13 SATTA rivista SISA

Diapositiva preparata da STEFANO GIANNINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Effects of fenofibrate on amputations events: A prespecified analysis of the FIELD study



Delta dei TG alla fine 157 CHIAVEVA AMPU
VS 152mg/dl CHIAVEVA NON AMPU

	Fenofibrate (n=4,895)	Placebo (n=4,900)	Hazard ratio (95% CI)	p
Patients with a first amputation				
Any (% patients)	0.9	1.4	0.64 (0.44-0.94)	0.02
Minor (% patients)	0.6	1.1	0.54 (0.34-0.85)	0.007
Minor, no large vessel disease (% patients)	0.4	0.7	0.53 (0.30-0.94)	0.027
Major (% patients)	0.5	0.5	0.93 (0.53-1.62)	0.79
All, with large vessel disease (% patients)	0.7	0.9	0.81 (0.52-1.28)	0.37
Total number of amputations (including patients with more than one amputation)				
Number of amputations	73	117	0.63 (0.40-0.97)	0.04

Il fatto che sia significativo sulle minor amputa e non sulle major fa pensare che il
1) Fenofibrato agisco sulla neuropatia E NON SUI LIPIDI dal momento che 2) chi aveva le minor amputaz
Erano neuropatici E DEL FATTO CHE 3) LO SCARTO DEI TG ERA MINIMO FRA I DUE GRUPPI 5MG/DL



Hemostatic effects of fenofibrate in patients with mixed dyslipidemia and impaired fasting glucose



	Control patients	Mixed dyslipidemia	Impaired fasting glucose
Total cholesterol (mg/dl)			
Baseline	165.4 ± 4.9	285.4 ± 10.8***\$\$\$	168.0 ± 5.6
After 30 days	168.2 ± 5.9 (+1.7)	216.8 ± 9.1 (-24.0)*****\$\$\$	137.1 ± 6.0 (-18.4)***
After 90 days	170.0 ± 6.5 (+2.8)	212.1 ± 9.7 (-25.7)*****\$\$\$	131.3 ± 5.5 (-21.8)*****
LDL cholesterol (mg/dl)			
Baseline	90.2 ± 4.1	187.3 ± 12.1***\$\$\$	88.2 ± 4.0
After 30 days	88.3 ± 4.0 (-2.1)	156.2 ± 8.4 (-16.6)*****\$\$\$	68.1 ± 3.2 (-22.9)***
After 90 days	90.6 ± 3.5 (+0.4)	148.8 ± 9.2 (-20.6)*****\$\$\$	65.7 ± 3.1 (-25.5)***
HDL cholesterol (mg/dl)			
Baseline			
After 30 days			
After 90 days			
Triglycerides (mg/dl)			
Baseline			
After 30 days			
After 90 days			
Fasting glucose (mg/dl)			
Baseline			
After 30 days			
After 90 days			
Two-hour post-glucose load plasma glucose (mg/dl)			
Baseline	120.1 ± 2.3	122.5 ± 4.0	128.0 ± 3.0
After 30 days	118.2 ± 2.5 (-1.6)	119.4 ± 3.2 (-2.5)	124.1 ± 3.8 (-3.0)
After 90 days	119.7 ± 3.4 (-0.3)	117.3 ± 2.9 (-4.2)	123.5 ± 4.1 (-3.5)
Glycated hemoglobin (%)			
Baseline	4.9 ± 0.2	5.0 ± 0.3	5.9 ± 0.2*^
After 30 days	5.0 ± 0.2 (+2.0)	4.8 ± 0.2 (-4.0)	5.6 ± 0.1 (-5.1)*^
After 90 days	5.1 ± 0.2 (+4.1)	4.7 ± 0.3 (-6.0)	5.3 ± 0.2 (-10.2)^#
HOMA ratio			
Baseline	2.0 ± 0.2	2.2 ± 0.2	4.4 ± 0.4*****^
After 30 days	1.9 ± 0.1 (-5.0%)	2.0 ± 0.1 (-9.1%)	3.2 ± 0.2 (-27.3)^**^
After 90 days	2.1 ± 0.2 (+5.0%)	2.0 ± 0.2 (-9.1%)	3.1 ± 0.2 (-29.5)^**^

Twenty-two IFG and 23 mixed dyslipidemic patients were treated for 90 days with micronized fenofibrate (267 mg/day) and were compared with 22 age-, sex- and weight-matched control subjects without lipid and glucose metabolism abnormalities. The lipid profile, fasting and 2-h post-glucose challenge glucose levels, HOMA and glycated hemoglobin as well as the plasma levels/activities of fibrinogen, factor VII and PAI-1 were determined at the beginning and after 30 and 90 days of treatment.

Funzione di più
Negli IFG

The hemostatic effects of fenofibrate in IFG in the present study cannot be explained by the lipid-lowering potential of this agent. The early and pronounced changes in lipid/protein profile may result from the full agonism of PPARα by fenofibrate [4]. The fact that the effect of fenofibrate on plasma markers of hemostasis correlated with its action on the HOMA ratio shows that fenofibrate-induced changes in fibrinogen, PAI-1 and factor VII are in part secondary to the improvement in insulin sensitivity. This may explain why less than 25% of the benefits of gemfibrozil therapy in the HA-VIT trial may be attributed to the impact of this agent on lipid profile as well as why a reduction in cardiovascular events and related mortality was achieved mainly in individuals with either diabetes or in nondiabetic patients with hyperinsulinemia [22]. One factor linking the restoration of insulin sensitivity and the hemostatic action of fenofibrate may be free fatty acids, which are the endogenous ligands for PPARα [7]. This indicates that the beneficial effects of fenofibrate on hemostasis and glycemic control may be mediated by fibrate-induced stimulation of PPARα. In agreement with this hypothesis, a selective PPARα agonist pirarubic acid (WY-14643) inhibited the initiation of the coagulation cascade by reducing tissue factor expression in human monocytes and macrophages [14].

D2- speed

NO

La presenza di microalbuminuria impone una riduzione dell'alto rischio CV del Signor Carlo, quale strategia proporreste?

- 1) Quella di abbassare la pressione arteriosa sistolica (Corr ma NO)
- 2) Quella di abbassare il valore della HbA1c (Corr ma NO)
- 3) Quella di abbassare i valori delle LDL (Corr)
- 4) Quella di abbassare la pressione arteriosa diastolica (Err)

Diapositiva preparata da STEFANO GIANINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Multifactorial Intervention and CVD in DM2 (Steno Study)

TUTTI MICROALBUMINURICI, NO FIBRATO

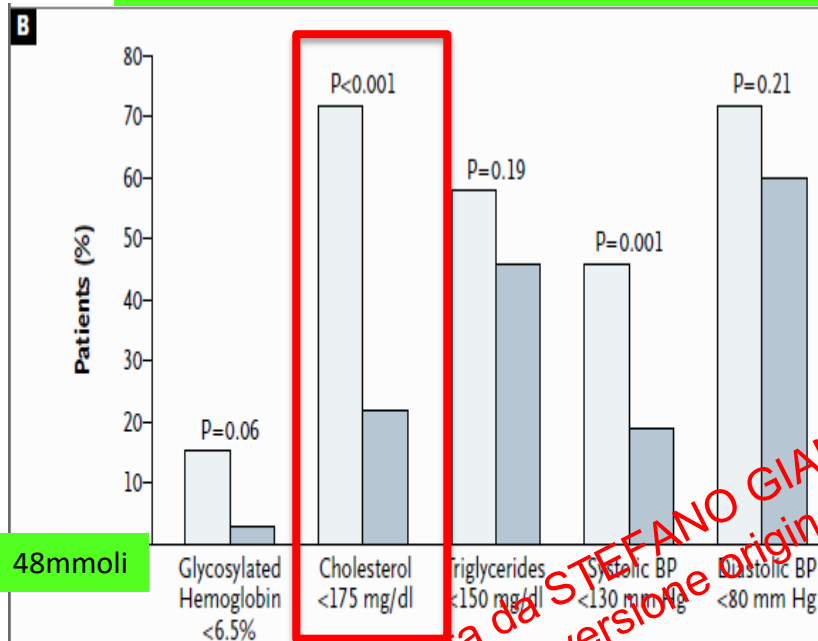
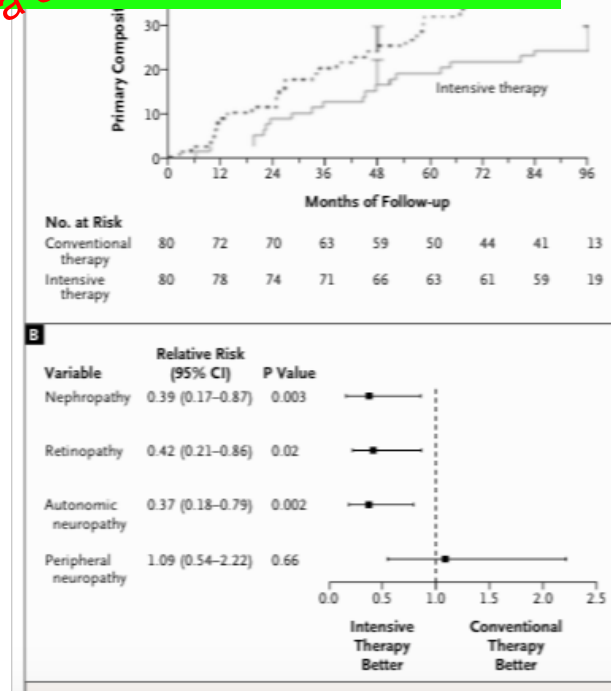


Figure 2. Mean ($\pm$ SE) Changes in Selected Risk Factors in the Intensive-Therapy Group and the Conventional-Therapy Group during Follow-up (Panel A) and the Percentage of Patients in Each Group Who Reached the Intensive-Treatment Goals at a Mean of 7.8 Years (Panel B).

Mentre un approccio multifattoriale (non tutti gli ipolipemizzanti) Sia la macro (end point primario) Il ruolo dei TG incerto e ne Specialmente nell'anziano

Riocorda NO FIBRATI NELLO STENO

NO



In fin dei conti la nostra signora aveva ok diabete, P.A.

Il fatto che la neuropatia periferica nn sia significativa
Forse perché dipende anche dal 1) periodo di esposizione UKPDS 15aa
2) POCHI PAZ 80, 3) SOLO USO DI BIOTESIOMETRIA

Role of triglyceride-rich lipoproteins in diabetic nephropathy

Rutledge, Nature 2010

Lipid profile e microangiopatia

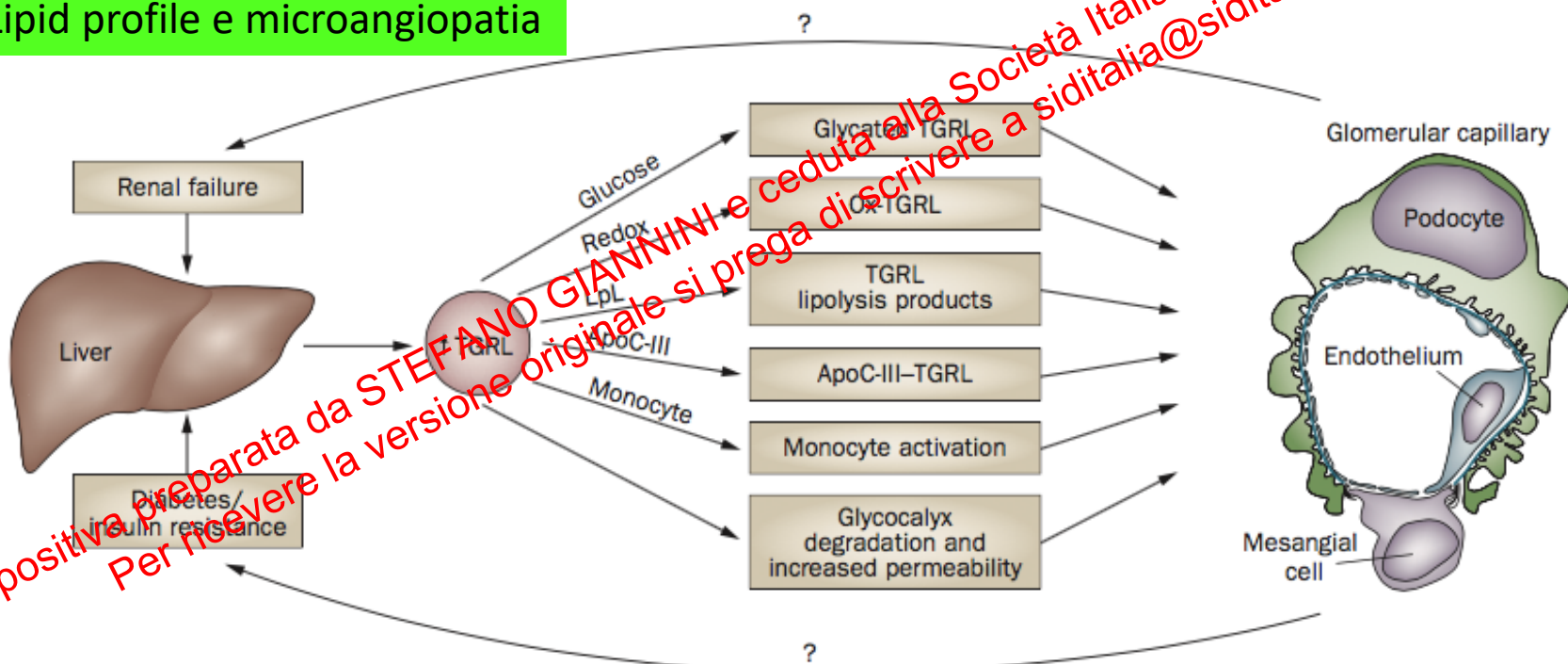


Figure 5 | The effects of TGRs in the kidney in diabetes. Diabetes and/or insulin resistance results in increased secretion of TGRs. Modified TGRs (for example, glycated TGR, oxidized TGR, apoC-III-TGR, or TGR lipolysis products) can have detrimental effects on the kidney. TGRs can also activate monocytes, degrade glycocalyx, or increase permeability of the glomerular filtration barrier—actions that may contribute to the progression of diabetic nephropathy. The actions of diabetic nephropathy *per se* on hepatic secretion of TGR are not known. Abbreviations: ApoC-III, apolipoprotein C-III; LpL, lipoprotein lipase; Ox-TGR, oxidized TGR; TGR, triglyceride-rich lipoprotein.