



Nuove opzioni terapeutiche nel paziente **diabetico** ipertrigliceridemico

MARIO MANUNTA

Senior Clinical Diabetologist

Responsabile Servizio di Diabetologia Casa di Cure Orestano

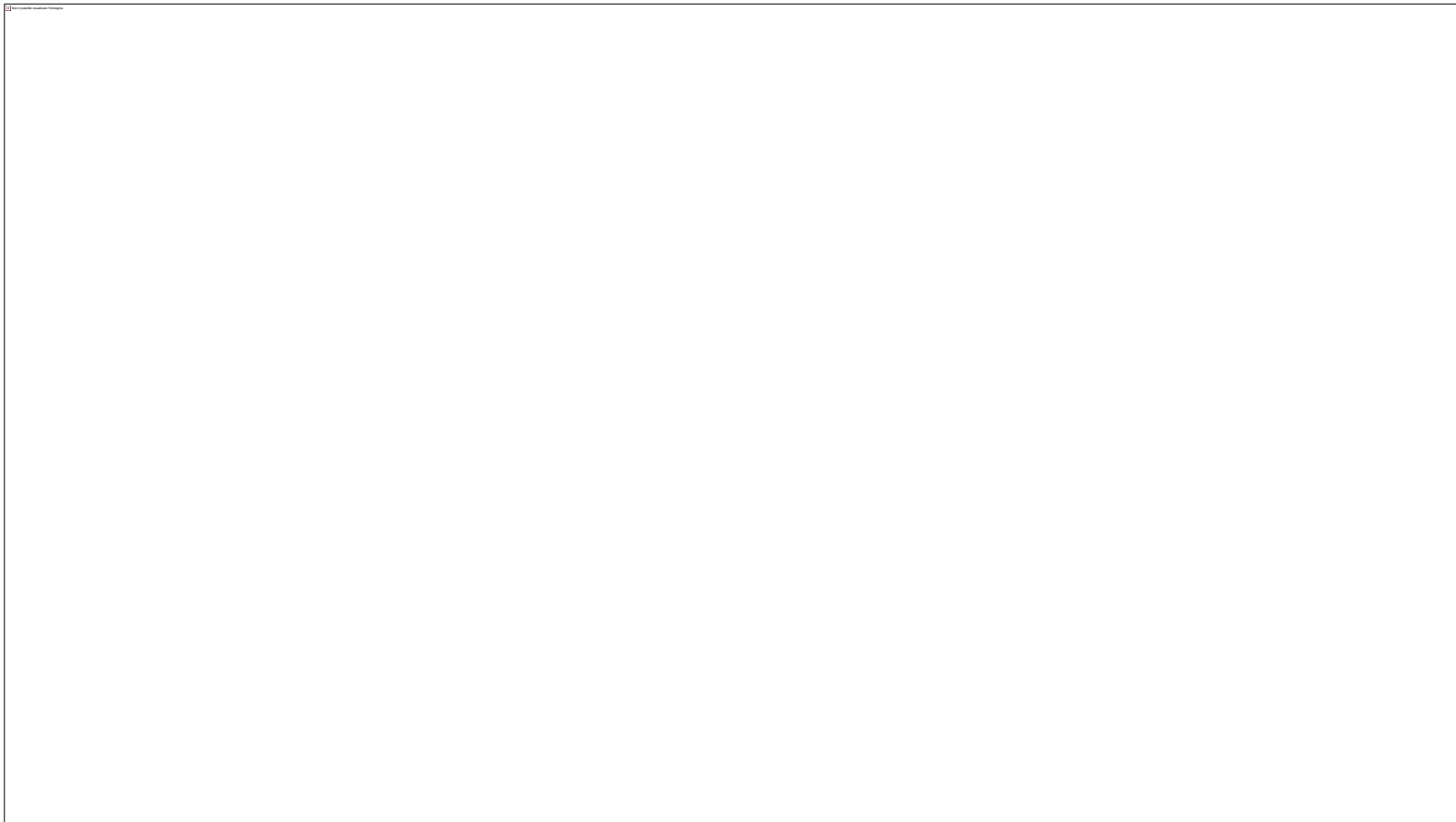
Scuola per Educatori AMD

Formatore Scuola Nazionale Formazione Permanente AMD

Formatore Associazione Italiana Formatori



Diabetes Unit

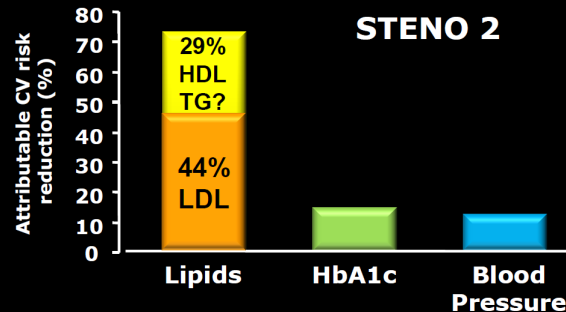




UKPDS –STENO 2: Cardiovascular Risk Reduction as it is Accounted for by Changes in Risk Factors on Therapy (Patients with Type 2 Diabetes)

UKPDS – Coronary Events (n=280)

Ranking in the model	Variable	P Value
➡ First	LDL Cholesterol	<0.0001
➡ Second	HDL Cholesterol	0.0001
Third	Glycated Hemoglobin (HbA_{1c})	0.0022
Fourth	Systolic blood pressure	0.0065
Fifth	Cigarette smoking	0.056



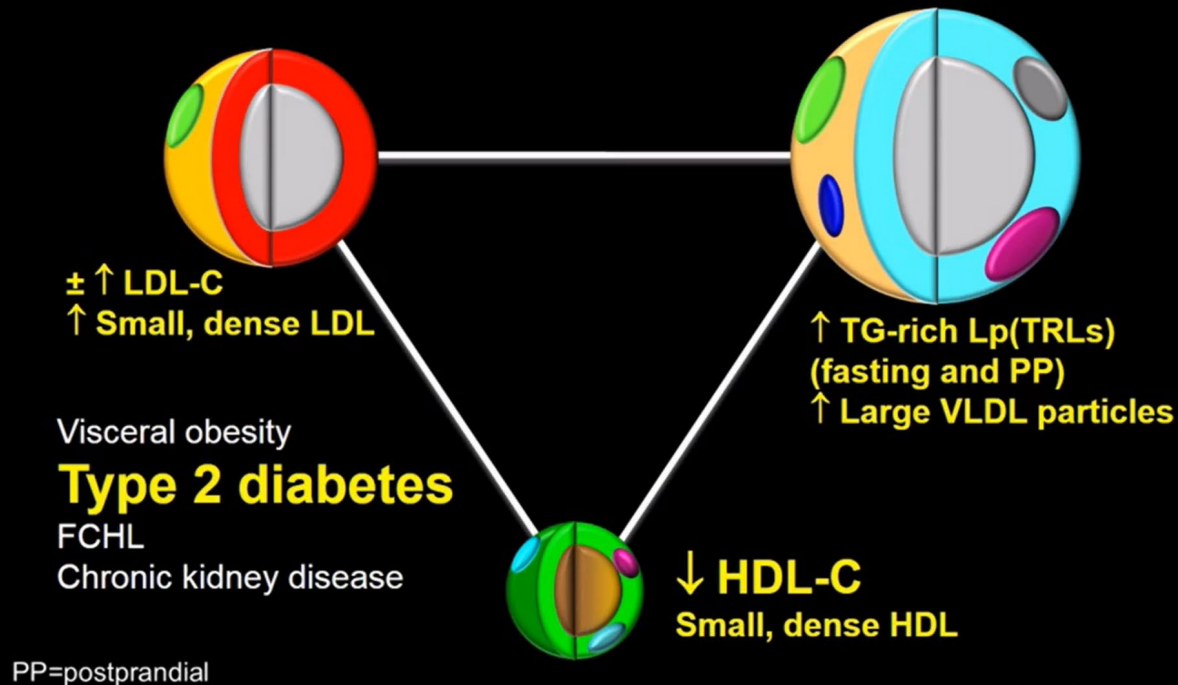
Recommendations for lipid analyses for cardiovascular disease risk estimation (1)

Recommendations	Class	Level
TC is to be used for the estimation of total CV risk by means of the SCORE system.	I	C
HDL-C analysis is recommended to further refine risk estimation using the online SCORE system.	I	C
LDL-C analysis is recommended as the primary lipid analysis for screening, diagnosis and management.	I	C
TG analysis is recommended as a part of the routine lipid analysis.	I	C

©ESC

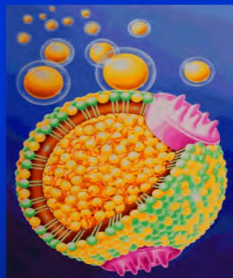


Atherogenic Dyslipidaemia





La dislipidemia diabetica è un insieme di alterazioni del metabolismo dei lipidi e delle lipoproteine assimilabile a quella che si osserva nelle condizioni di *InsulinoResistenza*.



**Alterazioni
quantitative**



FFA



Trigliceridi



HDL-Colesterolo



Colesterolo Totale



Apo B

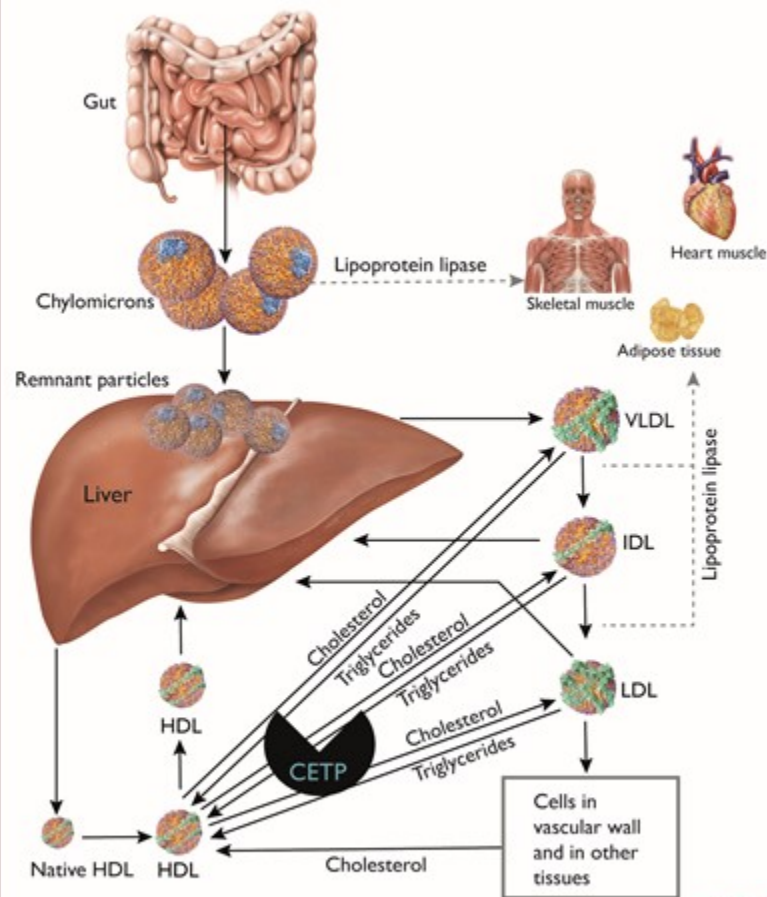
**Alterazioni
qualitative**

β -VLDL

HDL ricche di trigliceridi

LDL piccole e dense

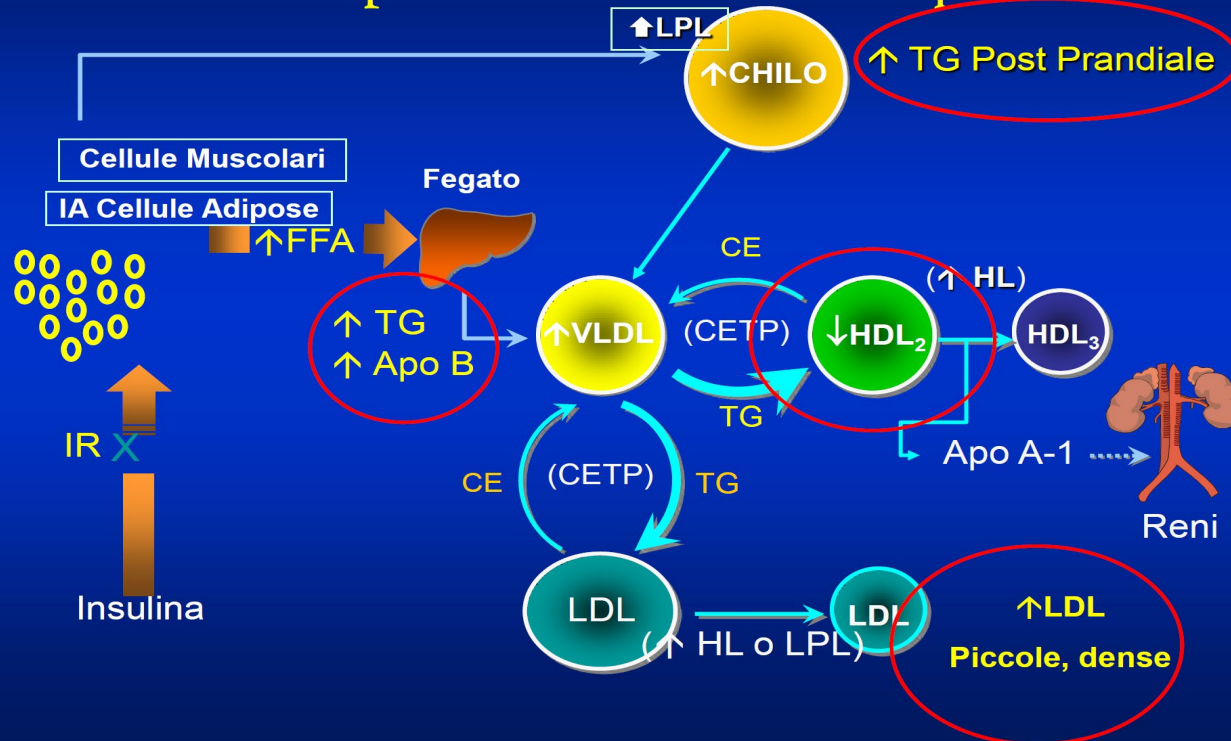
Iperlipemia postprandiale



Lipoprotein transport and metabolism



Meccanismi fisiopatologici della dislipidemia nel diabete tipo 2





Dislipidemia Diabetica: Profilo aterogenico delle LDL Piccole e dense

- Minore affinità per il recettore LDL
- Maggiore tempo di permanenza nel plasma per una ridotta clearance
- Maggiore suscettibilità alla ossidazione, glicazione, glico-ossidazione
- Maggiore permeabilità transendoteliale

Superko HR, Radhika RG Current Athero Rep 2008
Younis NY et al Current Opinion in Lipidology 2008

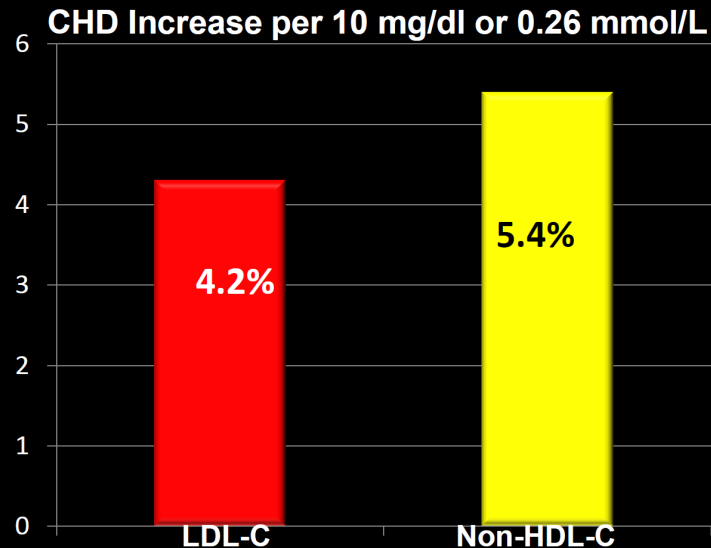


La Dislipidemia nel Diabetico tipo 2

- ➡ Aumento dei TG a digiuno e PostPrandiali
- ➡ Elevati livelli di VLDL e IDL per
 - ➡ ↑ disponibilità dei FFA da parte del tessuto adiposo (IR effect)
 - ➡ ↑ uptake epatico dei Kilomicroni remnants (↑ disponibilità di FFA)
 - ➡ ↑ della Lipogenesi epatica de novo (IR effect)
 - ➡ ↓ della clearance plasmatica (competizione sulle LPL e HL con i kilomicroni per la Iperlipemia postprandiale)
- ➡ LDL aumentate o normali ma piccole e dense e con un maggior numero di particelle a parità di livelli di colesterolo
- ➡ Bassi livelli di HDL



Non HDL-C a better marker of the risk of vascular disease than LDL-C



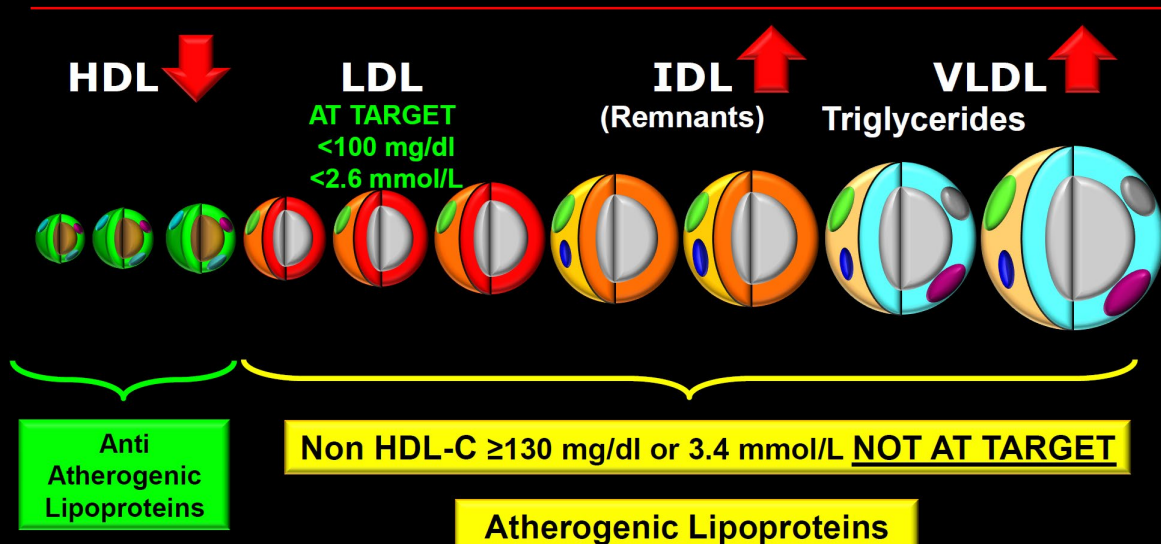
CHD risk per 10 mg/dl of Non-HDL-C relative to LDL-C:  **26%**

U.S. population from National Health and Nutrition Examination Survey 2005 to 2006 accounting for complex sample design.

Sniderman A et al. Journal of Clinical Lipidology (2010) 4, 152–155



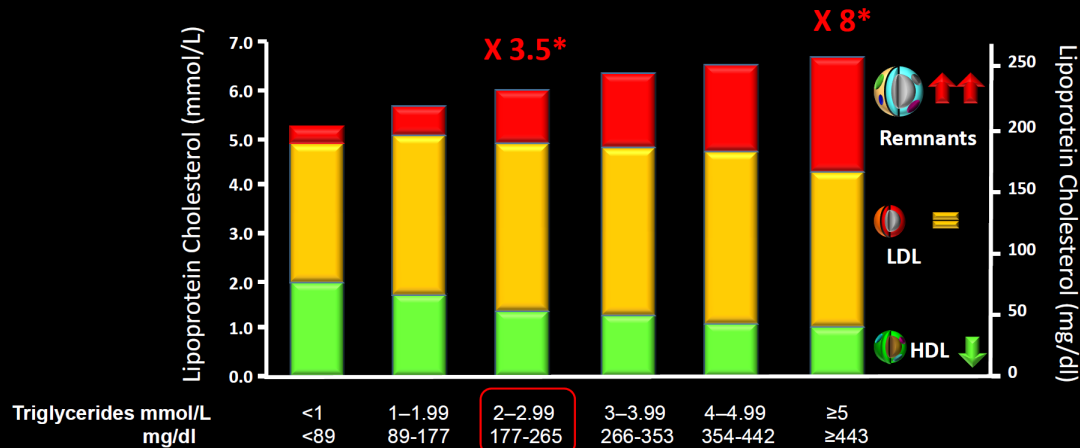
Non-HDL Cholesterol



Non-HDL cholesterol: Emerging # 1 **TARGET** for
treatment of (Residual) **Cardiovascular Risk**



Lipoprotein cholesterol as a function of increasing levels of non-fasting triglycerides in the general population

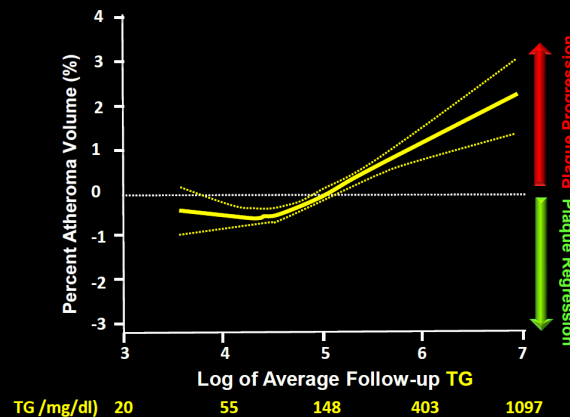
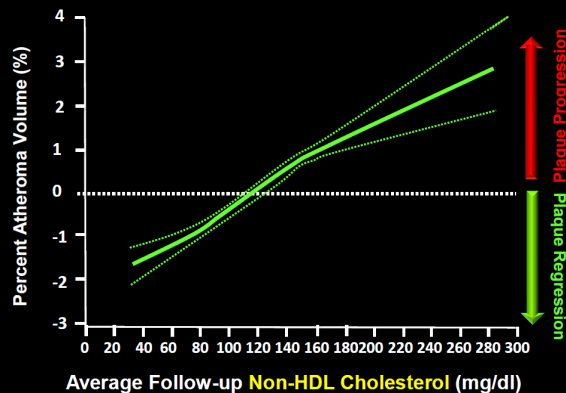


- * 3.5 and 8 fold increased cholesterol vs subjects with TG<1 mmol/L or 89 mg/dl
 - Based on non-fasting samples from **36 160 men and women from the Copenhagen General Population Study** collected over the period 2003–2007
 - Remnant cholesterol is calculated from a non-fasting lipid profile as total cholesterol minus HDL cholesterol minus LDL cholesterol; under these conditions, remnant cholesterol represents the total cholesterol transported in IDL, VLDL, and chylomicron remnants.
- Chapman MJ et al. Eur Heart J. 2011 Jun;32(11):1345-61.



Non-HDL Cholesterol and Triglycerides Implications for Coronary Atheroma Progression and Clinical Events

- 9 clinical trials involving 4957 patients with coronary disease undergoing serial intravascular ultrasonography to assess **changes in percent atheroma volume (Δ PAV)**.
- Follow-up 18-24 months
- Evaluated against on-treatment non-HDLC < 100 mg/dl (<2.6 mmol/L) vs >100 mg/dl (>2.6 mmol/L)



CONCLUSIONS—Coronary disease progression is more tightly linked with changes in non-HDLC compared with LDLC and on-treatment TG levels associate with coronary atheroma progression (and thus, cardiovascular risk), especially when these levels exceed 200 mg/dL.



MACROvascular study: Brigham & Women's Hospital
**Synergistic impact with high TG and low HDL-C on odds ratio for
coronary events in patients after establishment of LDL-C control***

		TG quintile (mg/dl)				
		[≤72]	[72-102]	[102-133]	[133-190]	[>190]
HDL Quintile (mg/dl)	[>53]	1.0	1.0	0.9	0.9	0.9
	[42-53]	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6
	[36-42]	1.4	1.7	2.0	2.5	3.0
	[30-36]	1.7	2.2	3.0	4.1	5.5
	[≤30]	2.0	2.3	4.5	6.7	10.2

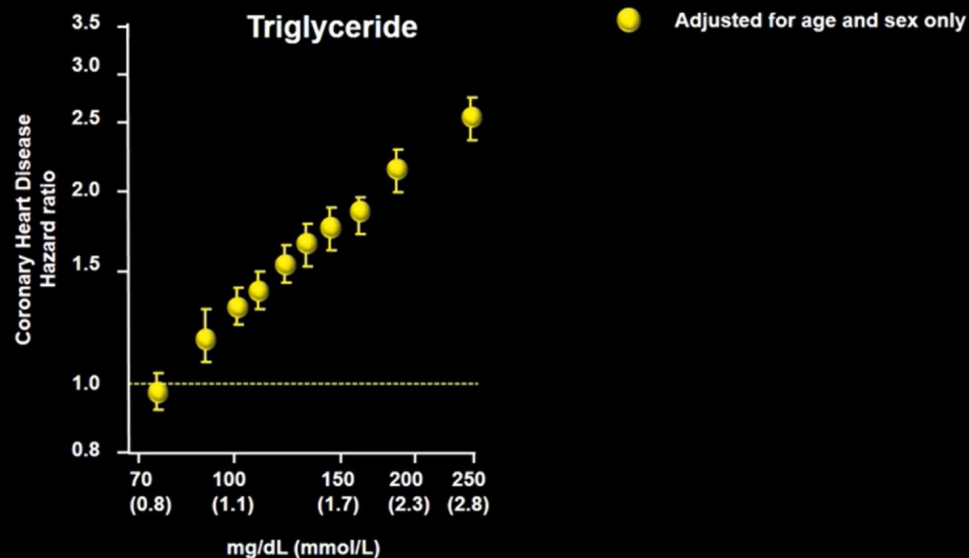
Hospital-based, case-control study with optimal matching in the strata of LDL cholesterol, gender, ethnicity, and age; cases (n=175) had incident CHD, and the controls (n=175) had diagnoses unrelated to CHD.

* **Average LDL-C 79 mg/dl (1.8 mmol/L)**



Hazard ratios for coronary heart disease across quantiles of usual concentrations of triglycerides, HDL

The Emerging Risk Factors Collaboration



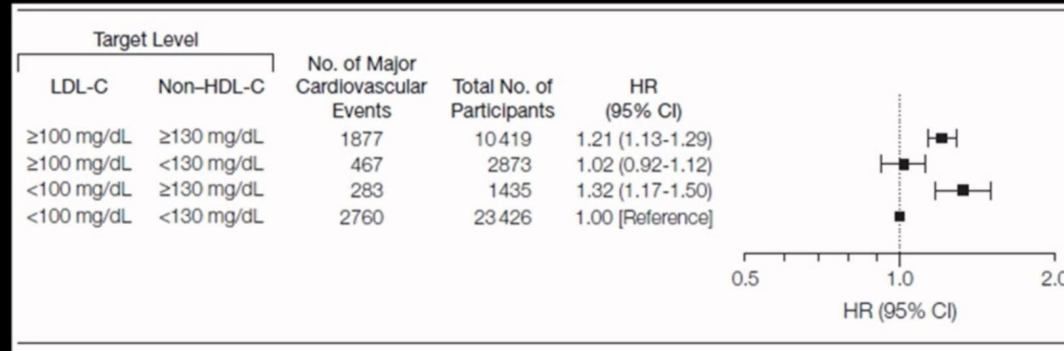


Association of LDL-C, Non-HDL cholesterol, and Apo B with risk of cardiovascular events among patients **treated with statins**

A meta-analysis

62 154 patients enrolled in 8 trials published between 1994 and 2008

Risk of major cardiovascular events by LDL and non-HDL cholesterol categories



Data markers indicate hazard ratios (HRs) and 95% CIs for risk of major cardiovascular events. Results are shown for 4 categories of statin-treated patients based on whether or not they reached the LDL-c target of 100 mg/dL (2.6 mmol/L) and the non-HDL-C target of 130 mg/dL (3.4 mmol/L). HRs were adjusted for sex, age, smoking, diabetes, systolic blood pressure and trial



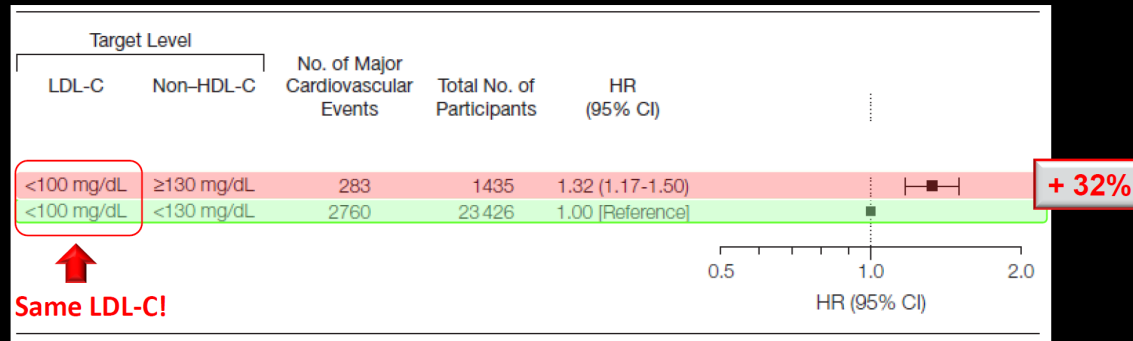
Association of LDL-C, Non-HDL cholesterol, and Apo B with risk of cardiovascular events among patients **treated with statins**

A meta-analysis

62 154 patients enrolled in 8 trials published between 1994 and 2008

Risk of major cardiovascular events by LDL and non-HDL cholesterol categories

Non-HDL cholesterol a better Target?



Data markers indicate hazard ratios (HRs) and 95% CIs for risk of major cardiovascular events. Results are shown for 4 categories of statin-treated patients based on whether or not they reached the LDL-c target of 100 mg/dL (2.6 mmol/L) and the non-HDL-C target of 130 mg/dL (3.4 mmol/L). HRs were adjusted for sex, age, smoking, diabetes, systolic blood pressure and trial



Consensus

**LA NATURA POLIGENICA
DELLA IPERTRIGLICERIDEMIA:
IMPLICAZIONI
PER LA DEFINIZIONE,
LA DIAGNOSI
E IL TRATTAMENTO**

Versione in italiano a cura di
MARCELLO ARCA, OVIDIO BRIGNOLI,
SEBASTIANO CALANDRA, RENATO FELLIN,
ALESSANDRO FILIPPI, GERARDO MEDEA,
MASSIMO UGUCCIONI
PER ANMCO, SIMG E SISA

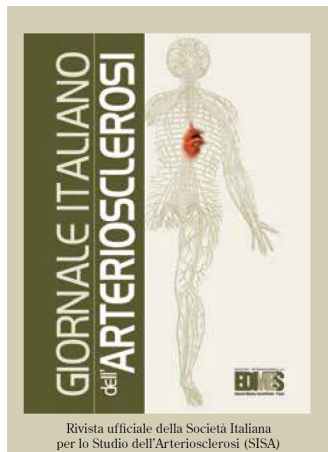


Tabella I - Ipertrigliceridemia: definizioni cliniche.

Linee guida ESC/EAS 2011 (6, 7)	Linee guida NCEP ATP III 2001 (5)	Linee guida della Endocrine Society 2012 (1)			
Categoria	TG plasmatici	Categoria	TG plasmatici	Categoria	TG plasmatici
Normale	<150 mg/dL (<1,7 mmol/L)	Normale	<150 mg/dL (<1,7 mmol/L)	Normale	<150 mg/dL (<1,7 mmol/L)
Ipertrigliceridemia	150-885 mg/dL (1,7-10 mmol/L)	Alta/ borderline	150-199 mg/dL (1,7-2,3 mmol/L)	Lieve	150-199 mg/dL (1,7-2,3 mmol/L)
				Moderata	200-999 mg/dL (2,3-11,2 mmol/L)
Ipertrigliceridemia grave	>885 mg/dL (>10 mmol/L)	Alta	200-499 mg/dL (2,3-5,6 mmol/L)	Grave	1000-1999 mg/dL (11,2-22,4 mmol/L)
		Molto alta	≥500 mg/dL (≥5,6 mmol/L)	Molto grave	≥2000 mg/dL (≥22,4 mmol/L)

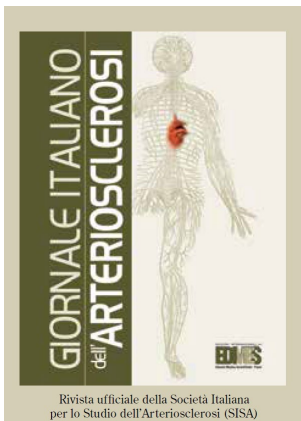
EAS: European Atherosclerosis Society; ESC European Society of Cardiology; NCEP ATP III National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; TG trigliceridi.



Consensus

**LA NATURA POLIGENICA
DELLA IPERTRIGLICERIDEMIA:
IMPLICAZIONI
PER LA DEFINIZIONE,
LA DIAGNOSI
E IL TRATTAMENTO**

Versione in italiano a cura di
MARCELLO ARCA, OVIDIO BRIGNOLI,
SEBASTIANO CALANDRA, RENATO FELLIN,
ALESSANDRO FILIPPI, GERARDO MEDEA,
MASSIMO UGUCCIONI
PER ANMCO, SIMG E SISA



Anno 5 • Suppl. 1 • 2014

Tabella 2 - Riassunto dei tipici fenotipi di iperlipidemia.

WHO ICD number	Fenotipo Iperlipoproteinemia secondo Frederickson	Numero OMIN	Principale variazione lipidica	Principale variazione lipoproteica	Genetica
E78-3	Tipo I Chilomicronemia familiare	238600	↑TG	↑CM	Monogenica; AR dovuta alla mutazione di due alleli di LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1 o GPD1; manifestazione principalmente pediatrica o in giovane età.
E78-0	Tipo IIa Ipercolesterolemia familiare	143890	↑TC	↑LDL	Monogenica; ACD, forma eterozigote dalla mutazione di un allele di LDLR, APOB, or PCSK9; forma eterozigote dalla mutazione di due alleli degli stessi geni o di LDLRAP1.
E78-4	Tipo IIb Iperlipoproteinemia combinata	144250	↑TC, ↑TG	↑VLDL, ↑LDL	Poligenica; alto GRS per HTG, più un eccesso di varianti rare nei geni associati a HTG, più alto GRS per il colesterolo LDL-C.
E78-2	Tipo III Disbetalipoproteinemia	107741	↑TC, ↑TG	↑IDL	Poligenica; alto GRS per HTG, più un eccesso di varianti rare nei geni associati a HTG, più omozigosi APOE E2/E2 o rara mutazione eterozigote in APOE.
E78-1	Tipo IV Ipertrigliceridemia primaria o semplice	144600 e 145750	↑TG	↑VLDL	Poligenica; alto GRS per HTG, più un eccesso di varianti rare nei geni associati a HTG.
E78-3	Tipo V Ipertrigliceridemia mista	144650	↑TC, ↑TG	↑VLDL, ↑CML	Poligenica; alto GRS per HTG, più un eccesso di varianti rare nei geni associati a HTG, con un impatto più alto degli alleli di rischio rispetto a HLP tipo IV

ACD autosomica co-dominante; APOA5 gene codificante per la apo A5; APOB gene codificante per la apo B; APOC2 gene codificante per la apolipoproteina (apo) C-II; APOE gene codificante per la apo E; AR autosomica recessiva; CM chilomicroni; GPD1 gene codificante per la glicerolo-3-fosfato deidrogenasi 1; GPIHBP1 gene codificante per la glycosylphosphatidylinositol-anchored HDL-binding protein 1; GRS risk score genetico poligenico ottenuto dal conteggio degli alleli caratterizzati da polimorfismi a singoli nucleotidi associati ad aumento dei livelli plasmatici di TG e a HTG; HLP iperlipoproteinemia; HTG ipertrigliceridemia; ICD International Classification of Diseases; IDL lipoproteine a densità intermedia; LDL lipoproteine a bassa densità; LDLR recettore delle LDL; LDLRAP1 gene codificante per la low density lipoprotein receptor adaptor protein 1; LMF1 gene codificante per il fattore di maturazione della lipasi 1; LPL gene codificante per la lipoprotein lipasi; MIM ereditarietà mendeliana nell'uomo; PCSK9 gene codificante per la proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; TC colesterolo totale; TG trigliceridi; VLDL lipoproteine a densità molto bassa; WHO World Health Organization. Adattato da Hegele (2009) (27).



Strategie nel trattamento della Dislipidemia diabetica nell'adulto

- **Riduzione del Colesterolo LDL e NON HDL**
 - **Prima Scelta** : Inibitori delle HMG CoA reductase (statine)
 - **Seconda scelta**: fenofibrato/Ac.Nicotinico
 - **Terza scelta**: Aggiunta Ezetimibe o fenofibrato se non a target
- **Aumento del Colesterolo HDL**
 - Interventi sullo stile di vita come calo ponderale, aumento della attività fisica, smettere di fumare
 - Controllo adeguato della glicemia
 - Acido Nicotinico, se controindicato fibrati
- **Riduzione dei trigliceridi**
 - Controllo adeguato della glicemia
 - derivati dell'ac.fibrico (gemfibrozil, fenofibrato)
 - Acidi Grassi Omega 3
 - Ac Nicotinico
 - Statine (sono moderatamente efficaci ad alte dosi nei sgg con Ipertrigliceridemia ed elevato LDL colesterolo)



Gli esperti europei propongono un approccio aggressivo, con **target di riduzione del colesterolo LDL** (il cosiddetto "colesterolo cattivo") **più bassi** rispetto a quelli della versione precedente del documento (risalente al 2016) per la maggior parte delle categorie di rischio.

- Per i **pazienti ad alto rischio** (rischio di mortalità cardiovascolare in 10 anni > 10%) si raccomanda una riduzione del colesterolo LDL di almeno il 50% rispetto al valore basale e un target di LDL < 55 mg/dl.
- Per i pazienti a rischio **davvero molto alto** (very very high risk), che vanno incontro a un **secondo evento vascolare entro 2 anni dal primo**, già in trattamento con il dosaggio maggiore tollerato, la riduzione di LDL dovrebbe essere < 40 mg/dl.
- Per i **pazienti ad alto rischio** (rischio di morte per cause cardiovascolari in 10 anni compreso fra il 5 e il 10%), si raccomanda la riduzione di almeno il 50% rispetto al valore basale e un target di LDL < 70 mg/dl.
- Per i soggetti a **rischio moderato** (rischio di morte per cause cardiovascolari in 10 anni fra l'1 e il 5%), il target di LDL dovrebbe essere < 100 mg/dl.
- Per i soggetti a **basso rischio** (rischio di morte per cause cardiovascolari in 10 anni < 1%), è ottimale il target di LDL < 116 mg/dl.

Unica eccezione a questi target così severi è l'anziano (> 75 anni) in prevenzione primaria, per il quale gli obiettivi di trattamento sono determinati a seconda del paziente.

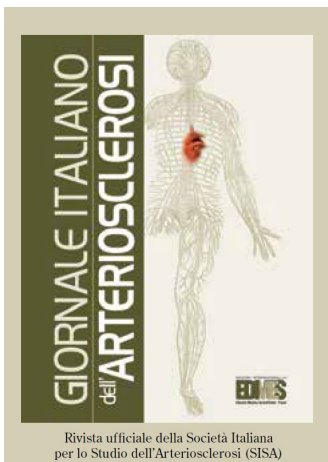
Senza soffermarsi sulle specifiche raccomandazioni, si ricorda anche che, per quanto riguarda i **trigliceridi**, le nuove linee guida ne raccomandano la misurazione e consigliano l'assunzione di **EPA** ad elevato dosaggio (acido eicosapentaenoico) nei **pazienti ad alto rischio con livelli di trigliceridi compresi tra 135 e 499 mg/dl**, già in trattamento con **statine**.



Consensus

**LA NATURA POLIGENICA
DELLA IPERTRIGLICERIDEMIA:
IMPLICAZIONI
PER LA DEFINIZIONE,
LA DIAGNOSI
E IL TRATTAMENTO**

Versione in italiano a cura di
MARCELLO ARCA, OVIDIO BRIGNOLI,
SEBASTIANO CALANDRA, RENATO FELLIN,
ALESSANDRO FILIPPI, GERARDO MEDEA,
MASSIMO UGUCCIONI
PER ANMCO, SIMG E SISA



Rivista ufficiale della Società Italiana
per lo Studio dell'Arteriosclerosi (SISA)

Anno 5 • Suppl. 1 • 2014

Tabella 5 - Strategie di trattamento nella ipertrigliceridemia.

Livelli di trigliceridi	Obiettivo terapeutico	Strategie terapeutiche
Moderatamente elevati (175-885 mg/dL) (2-9,9 mmol/L)	Priorità: prevenire le malattie cardiovascolari. Obiettivo primario: raggiungimento del target di colesterolo LDL Obiettivo secondario: raggiungimento del target di colesterolo non-HDL (che è 30 mg/dL o 0,8 mmol/L più alto del corrispondente target di colesterolo LDL) o apoB <0,8 g/L.	Escludere e trattare i fattori secondari Strategie non farmacologiche: ridurre il peso corporeo, ridurre l'assunzione di alcool, ridurre l'assunzione di zuccheri semplici, aumentare l'attività aerobica, ridurre i carboidrati totali, sostituire gli acidi trans e saturi con acidi monoinsaturi, aumentare l'apporto dietetico di acidi grassi omega-3 Statine se necessario per controllare il colesterolo LDL. - se il colesterolo LDL è vicino al target, titolare la dose di statina per raggiungere entrambi i target di colesterolo LDL e non-HDL. - se il colesterolo LDL è a target, ma il colesterolo non-HDL è ancora elevato, titolare la dose di statina o aggiungere fibrato, niacina o acidi grassi omega-3.
Alti (≥885 mg/dL) (≥10 mmol/L)	Priorità: ridurre i trigliceridi per prevenire la pancreatite acuta. Altri obiettivi: raggiungimento del target di colesterolo LDL non-HDL (come descritto sopra) una volta ridotto il rischio di pancreatite.	Escludere e trattare i fattori secondari. Implementare le terapie non farmacologiche: eliminare l'assunzione orale durante la pancreatite acuta con reidratazione endovenosa, poi lentamente reintrodurre i cibi con pasti piccoli e frequenti, poi adottare una dieta ristretta ipolipemizzante a lungo termine (<20% delle calorie come grassi), ridurre il peso corporeo, ridurre l'assunzione di alcool, ridurre l'assunzione di zuccheri semplici, ridurre i carboidrati totali, sostituire gli acidi trans e saturi con acidi monoinsaturi, considerare la somministrazione orale di acidi grassi a media catena, aumentare l'apporto dietetico di acidi grassi omega-3, aumentare l'attività aerobica. Considerare: fibrati, niacina, acidi grassi omega-3.

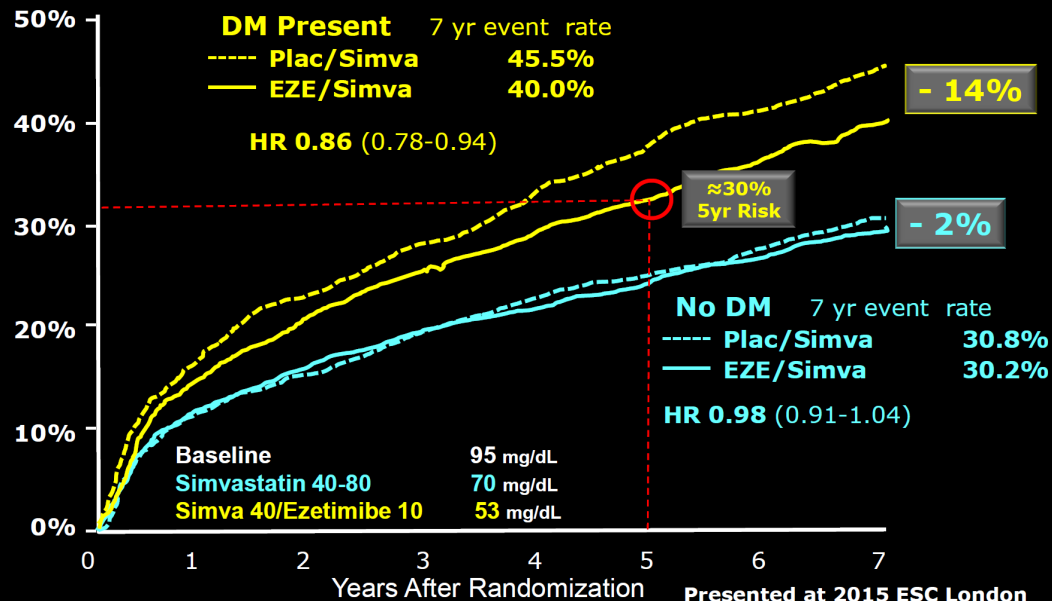
Apo apolipoproteina; HDL high-density lipoprotein; LDL low-density lipoprotein.



IMPROVE-IT: Primary Endpoint

Diabetes YES vs Diabetes NO

Cardiovascular death, MI, documented unstable angina requiring rehospitalization, coronary rivascularization (≥ 30 days), stroke





TERAPIA

I FIBRATI: DAL LORO IMPIEGO IN TERAPIA AGLI STUDI DI FARMACOGENETICA

Fibrates: from clinical practice to pharmacogenetic studies

MARIO LUCA MORIERI^{1,2,3}, EDOARDO DALLA NORA¹, ANGELA PASSARO¹,
GIOVANNI ZULIANI¹, ALESSANDRO DORIA^{2,3}

¹Department of Medical Science, University of Ferrara, Ferrara;

²Research Division, Joslin Diabetes Center, Boston, MA;

³Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA

RIASSUNTO

Negli ultimi decenni, i fibrati sono stati impiegati per ridurre il rischio cardiovascolare. Questi farmaci sono agonisti del recettore PPAR- α , un fattore di trascrizione che regola il metabolismo lipidico attraverso diversi percorsi, ma soprattutto attraverso l'*up-regulation* diretto di specifici geni *target* PPAR α . Gli effetti principali dei fibrati sul metabolismo lipidico sono una diminuzione dei trigliceridi sierici (TG), un aumento del colesterolo HDL e un aumento di dimensione delle particelle LDL, rendendole meno aterogene. Inoltre, i fibrati riducono l'infiammazione sistemica indipendentemente dai loro effetti sul metabolismo lipidico. Nonostante tali effetti benefici, i risultati della sperimentazione clinica sono stati complessivamente deludenti, per questo motivo non viene generalmente raccomandato il loro impiego nella pratica clinica. Allo stesso tempo, meta-analisi degli studi post-hoc in specifici sottogruppi di pazienti, in particolare quelli con dislipidemia aterogena (= alti TG combinati con bassi livelli di colesterolo HDL), hanno sempre mostrato il beneficio cardiovascolare dei fibrati. Per questo motivo, il fenofibrato potrebbe essere considerato utile per ridurre il rischio cardiovascolare residuo (con l'obiettivo di ridurre i livelli di colesterolo non HDL), come trattamento di seconda o terza linea nei pazienti con dislipidemia aterogena. L'interesse per questi farmaci è stato aumentato da recenti studi genetici ed epidemiologici, che hanno rinviato il possibile effetto benefico derivante dal miglioramento del profilo lipidico, oltre alla riduzione del colesterolo LDL. Inoltre, gli studi farmacogenetici suggeriscono la possibilità di un'ottimizzazione della terapia con fibrati con un approccio di "medicina di precisione", basato anche su marcatori genetici. Sembra questo un approccio promettente, che ha bisogno di ulteriori conferme prima del suo utilizzo nella pratica clinica.

Parole chiave: fibrati, PPAR α , trigliceridi, non-HDL colesterolo, farmacogenetica, terapia.

Changes in recommendations (4)

2016	2019
Drug treatments of hypertriglyceridaemia	Drug treatments of hypertriglyceridaemia
Statin treatment may be considered as the first drug of choice for reducing CVD risk in high-risk individuals with hypertriglyceridaemia.	Statin treatment is recommended as the first drug of choice for reducing CVD risk in high-risk individuals with hypertriglyceridaemia [TG >2.3 mmol/L (200 mg/dL)].



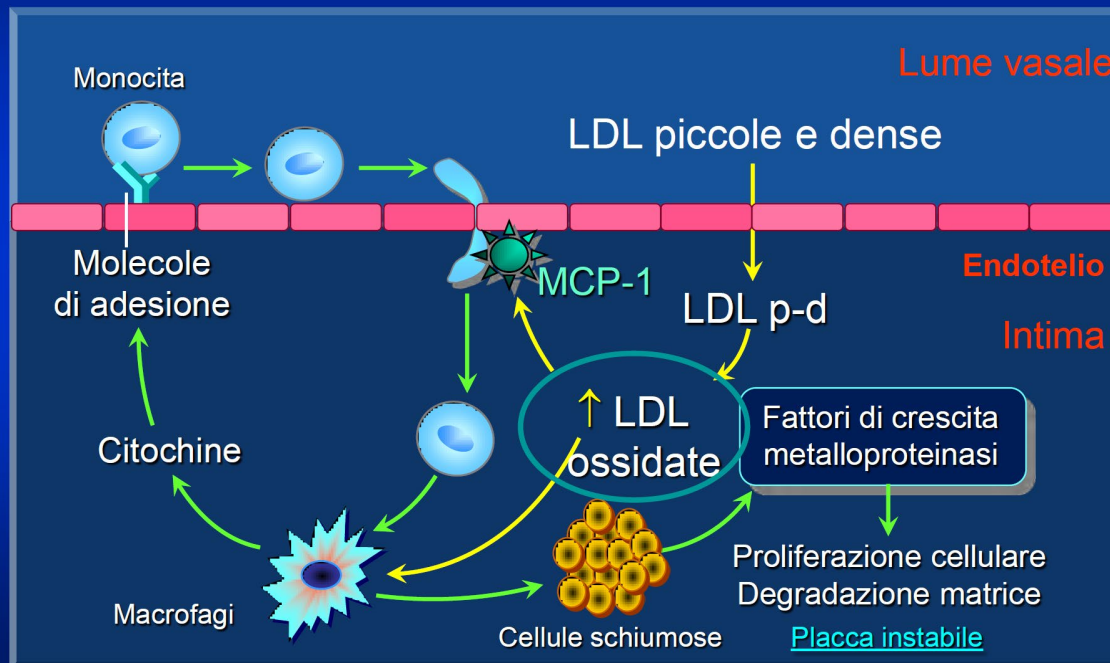
"Ho dei gusti semplicissimi;
mi accontento sempre del
meglio"

[Oscar Wilde]

Prof. Alberto Notarbartolo

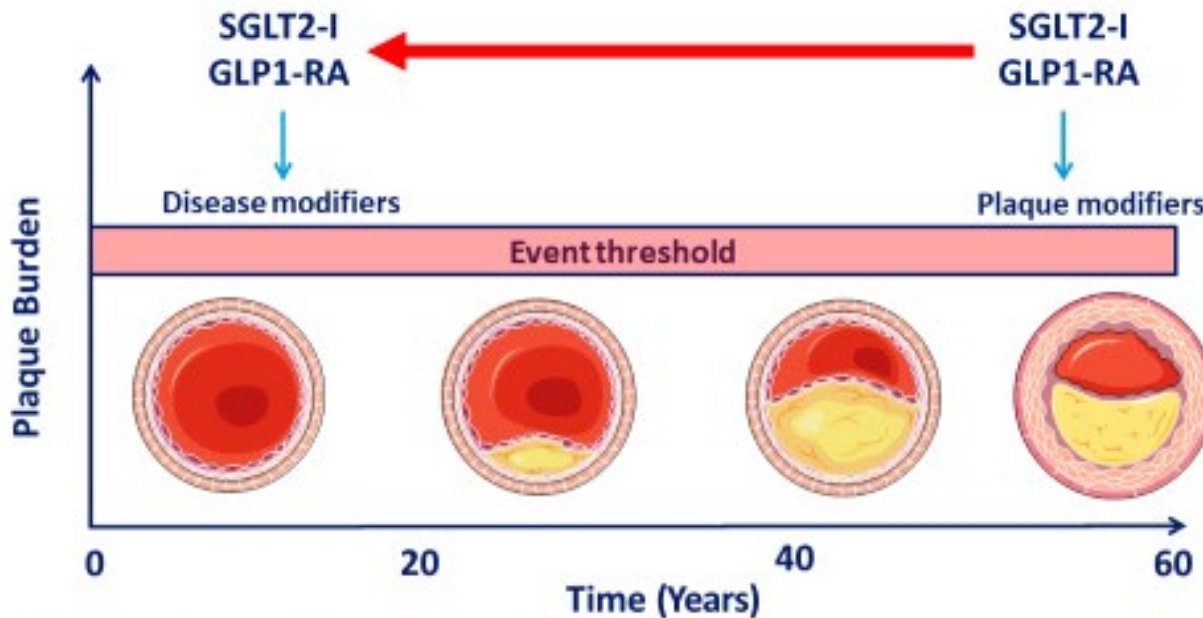


LDL piccole e dense e placca aterosclerotica





Un modello per ridurre gli eventi: l'importanza di ANTICIPARE!



GLP1-RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; SGLT2-i, sodium glucose transporter 2 inhibitor



Advanced Drug Delivery Reviews

Available online 30 May 2020
In Press, Corrected Proof

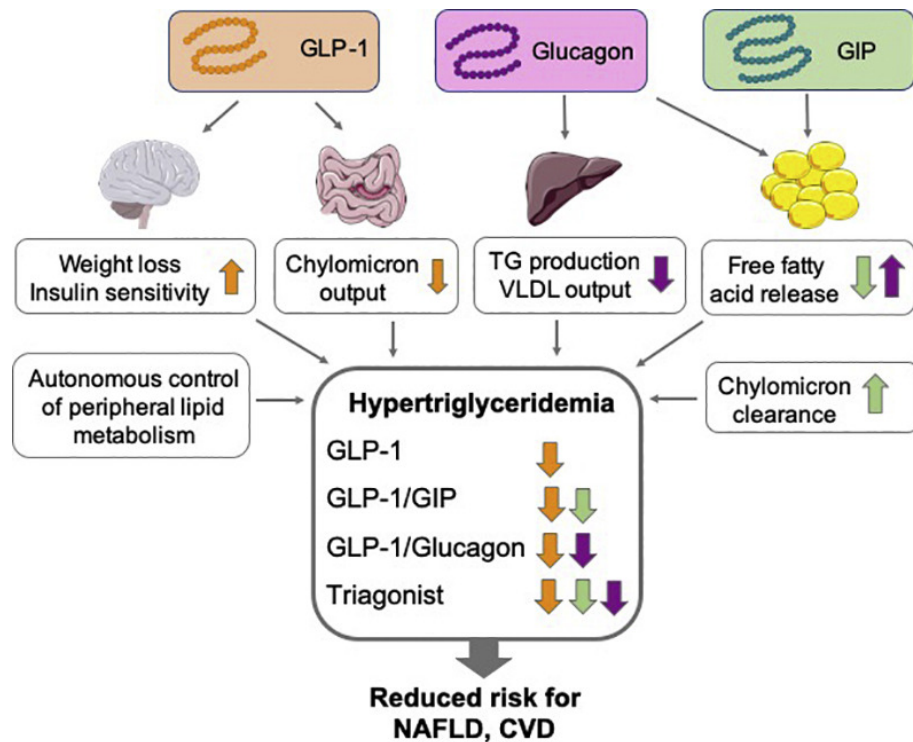


Insights into incretin-based therapies for treatment of diabetic dyslipidemia

Kerstin Stemmer ^{a, b, c, d, e, f, g}, Brian Finan ^d, Richard D. DiMarchi ^e, Matthias H. Tschöp ^{a, b, f}, Timo D. Müller ^{a, b, g}

Abstract

Derangements in triglyceride and cholesterol metabolism (dyslipidemia) are major risk factors for the development of cardiovascular diseases in obese and type-2 diabetic (T2D) patients. An emerging class of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues and next generation peptide dual-agonists such as GLP-1/glucagon or GLP-1/GIP could provide effective therapeutic options for T2D patients. In addition to their role in glucose and energy homeostasis, GLP-1, GIP and glucagon serve as regulators of lipid metabolism. This review summarizes the current knowledge in GLP-1, glucagon and GIP effects on lipid and lipoprotein metabolism and frames the emerging therapeutic benefits of GLP-1 analogs and GLP-1-based multiagonists as add-on treatment options for diabetes associated dyslipidemia.





Y. Zhao, P. Xiang, B. Coll et al.

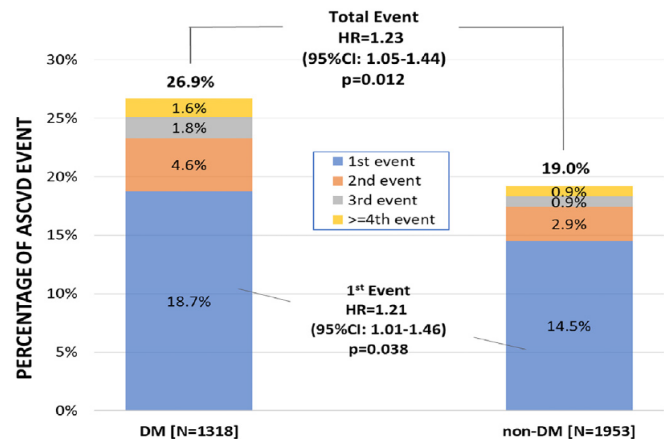


Fig. 2. Distribution of first and total recurrent ASCVD events by DM status. DM was an independent predictor of first and total ASCVD events, associated with a >20% excess of both first and total ASCVD events. The above HRs were adjusted for age, sex, white race, SBP, DBP, BMI, LDL-C, HDL-C, triglycerides, lp(a), smoking status, alcohol use, serum creatinine, homocysteine, history of CVD, hypertension medication and randomized treatment.

ARTICLE IN PRESS

JDC-107767; No of Pages 5

Journal of Diabetes and Its Complications xxx (xxxx) xxx



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Diabetes and Its Complications

journal homepage: WWW.JDCJOURNAL.COM



Diabetes associated residual atherosclerotic cardiovascular risk in statin-treated patients with prior atherosclerotic cardiovascular disease

Yanlu Zhao^{a,b}, Pin Xiang^c, Blai Coll^c, J. Antonio G. López^c, Nathan D. Wong^{a,b,*}

^a University of California at Irvine, Heart Disease Prevention Program, Irvine, CA, USA

^b Department of Epidemiology, University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, USA

^c Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 July 2020

Received in revised form 17 September 2020

Accepted 18 October 2020

Available online xxxxx

Keywords:

Diabetes mellitus
Cardiovascular disease
Risk assessment
Statins

ABSTRACT

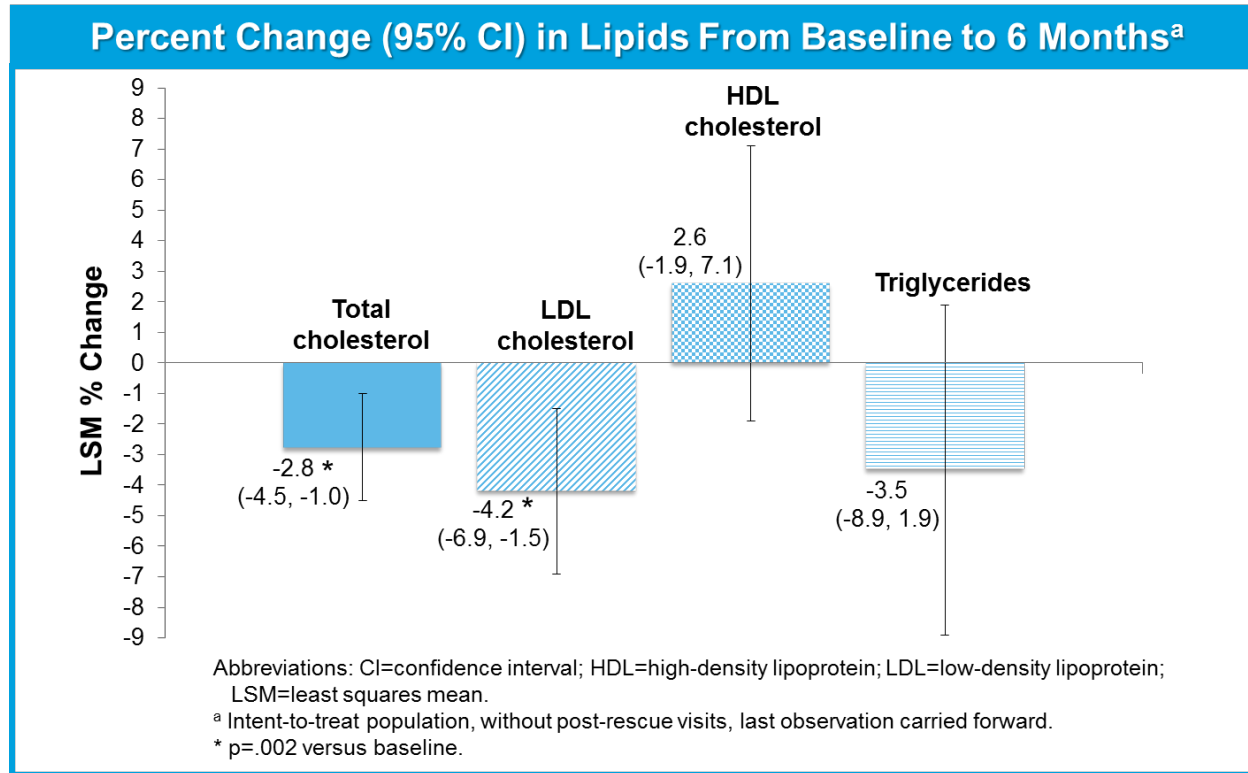
Aim: In statin-treated persons with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) the further ASCVD risk that diabetes mellitus (DM) adds is not well-quantified. We examined this residual risk for initial and total recurrent ASCVD events.

Methods: We studied 3271 patients with ASCVD on statin therapy in the AIM-HIGH clinical trial cohort. Cox regression and the Prentice, Williams, and Peterson model examined the excess risk of initial and total recurrent ASCVD events associated with DM over a 3- year mean follow-up. Predictors of first and total ASCVD events in those with and without DM were also examined.

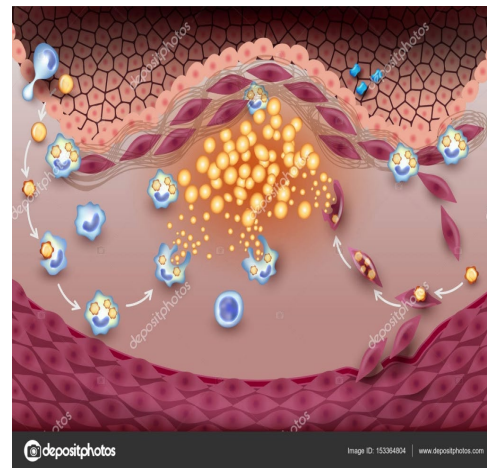
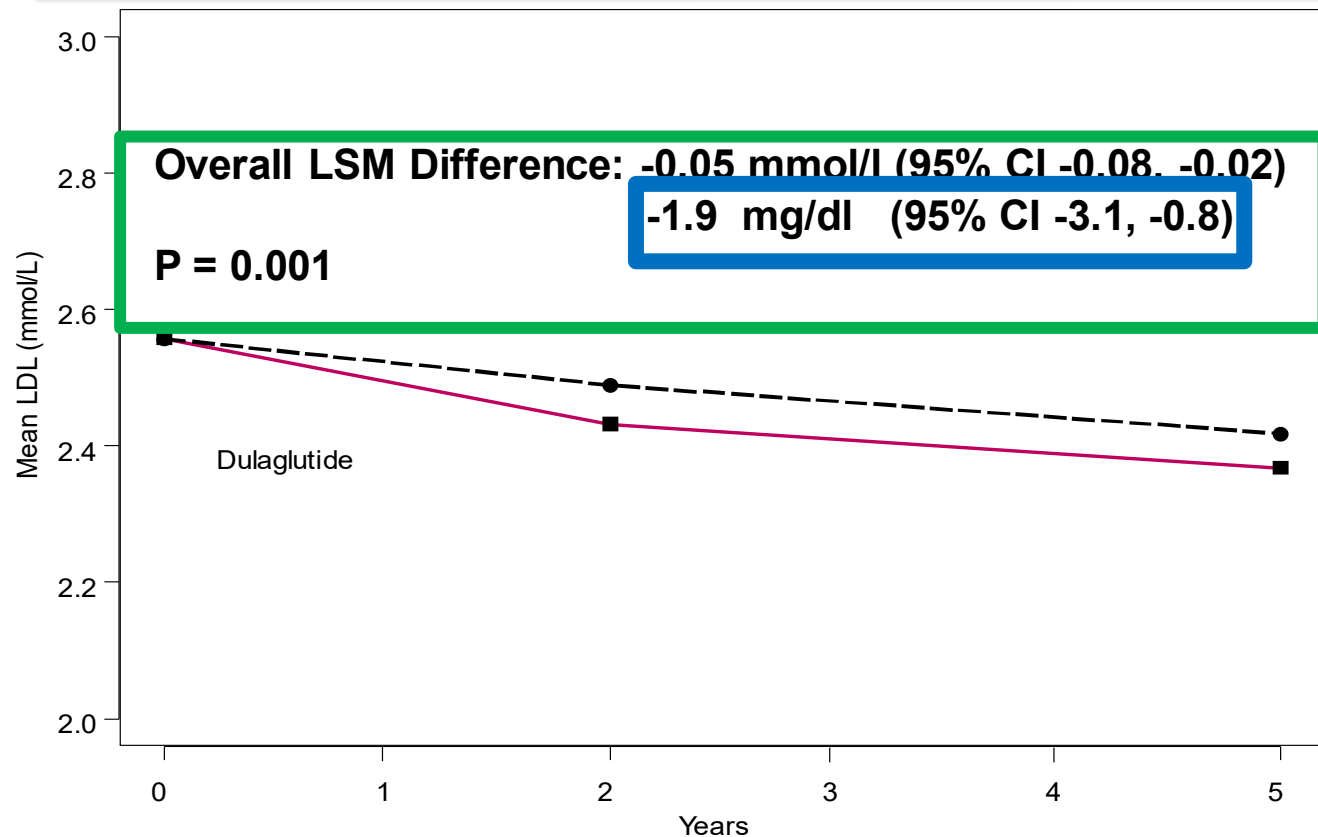
Results: Of our cohort with ASCVD on statin therapy 40% also had DM. Those with vs. without DM were older, were less likely to be male or white. They had higher systolic blood pressure, lower HDL-C, LDL-C, lipoprotein (a), but higher triglycerides and BMI (all $p < 0.01$). Adjusted HRs were 1.21 (95% CI: 1.01-1.46, $p = 0.038$) and 1.23 (95% CI: 1.05-1.44, $p = 0.012$) for first and total recurrent ASCVD events, respectively. Homocysteine and lipoprotein(a) most strongly predicted events in those with and without DM, respectively.

Conclusion: In statin-treated patients with ASCVD, DM was associated with significantly greater residual risk over ASCVD alone for both first and total recurrent ASCVD events.

Changes in Lipid Concentrations in Patients With Type 2 Diabetes on Once-Weekly Dulaglutide 1.5 mg (Post Hoc Analysis of the AWARD Trials)



Dulaglutide's Effect on LDL Cholesterol





Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Reflections From a *Diabetes Care* Editors' Expert Forum

William T. Cefalu,¹ Sanjay Kaul,²
Hertzel C. Gerstein,³ Rory R. Holman,⁴
Bernard Zinman,⁵ Jay S. Skyler,⁶
Jennifer B. Green,⁷ John B. Buse,⁸
Silvio E. Inzucchi,⁹ Lawrence A. Leiter,¹⁰
Itamar Raz,¹¹ Julio Rosenstock,¹² and
Matthew C. Riddle¹³

Diabetes Care 2018;41:14–31 | <https://doi.org/10.2337/dci17-0057>

**I «Trialisti» si sono chiesti:
quali erano i limiti dei precedenti CVOT?**

Table 4—Limitations of current CVOT structure and opportunities for improvement

Current limitations	
Innovative designs	Adoption of factorial or adaptive designs, <u>superiority trials</u> , trials embedded within health care systems or networks, and/or employment of “big data” to dissect the effects of new diabetes medications may provide a path for further investigation.
Lack of generalizability	Current CVOTs include participants who are at high risk for a CV event or death and thus are <u>not representative of the larger population</u> .
Short timeline for assessing potential benefits	CV benefit may <u>not become apparent until long after initiation of treatment</u> . Current CVOTs do not allow for long-term follow-up.
Short timeline for assessing potential harm	CVOTs lasting only a few years may not detect late adverse effects, only after years of treatment. This may be especially concerning for agents with complex mechanisms of action.
Placebo-controlled design	Nearly all CVOTs to date have tested one drug against placebo, with both groups attempting to attain comparable glycemic control using regimens that also include other medications. Problems with this design include 1) comparable glycemic control generally has not been achieved and the lower A1Cs found with the study drug may contribute to CV benefits, 2) some drugs used in the comparison groups may themselves have an adverse effect on CV events, and 3) the CV benefits found with four agents to date make the future use of placebo ethically challenging.
Opportunities for improvement	
Lower-risk, more diverse populations	<u>Primary intervention trials in lower-risk populations</u> could determine whether diabetes medications offer CV protection for those who do not yet have CVD. This would require larger and more diverse populations.
Longer-term follow-up	<u>Trial designs that prespecify longer-term follow-up</u> could better identify longer-term safety issues and late beneficial effects, produce better cost-effectiveness data, and improve understanding of long-term outcomes.

Superiority Trial

Popolazione ampiamente generalizzabile

Prevenzione primaria e secondaria

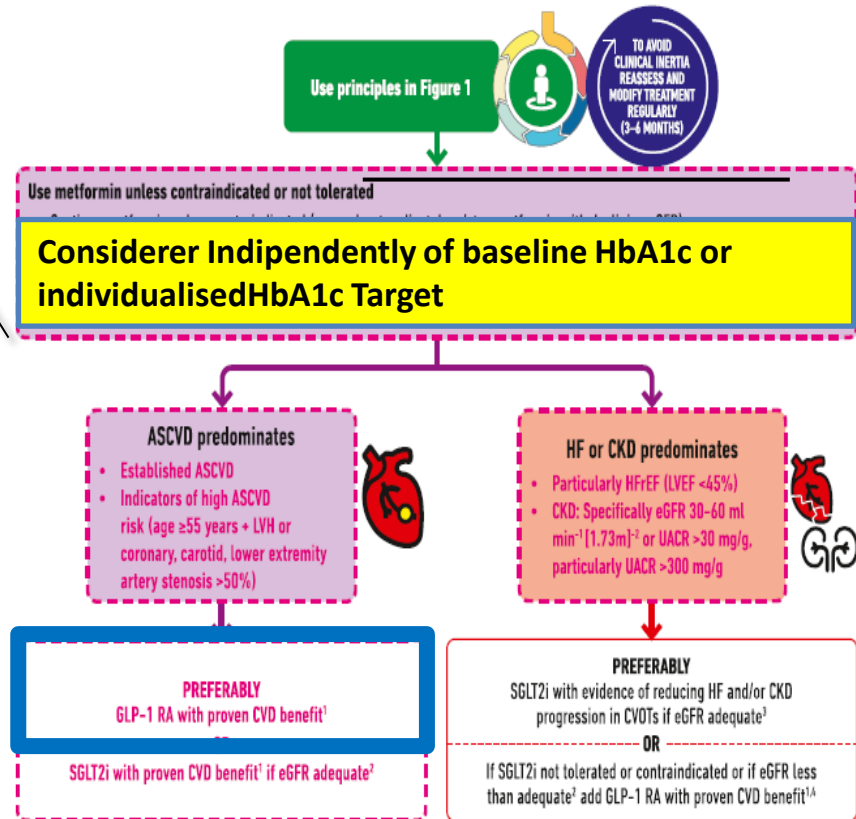
Follow up lungo > 5 anni



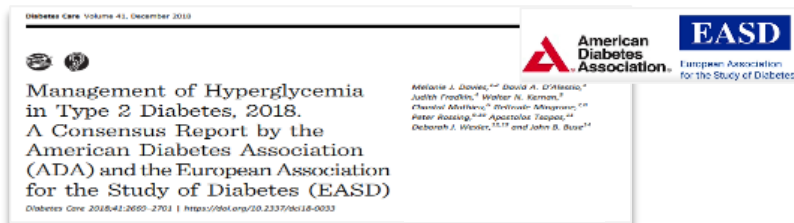
2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

- “**nei pazienti con T2DM e malattia CV accertata ...ove I MACE sono la minaccia più grande, il livello di evidenza per il beneficio sui MACE è maggiore per la classe dei GLP1 – RA**”
- “**ai fini di ridurre il rischio dei MACE, I GLP1-RA possono essere considerati in pazienti con T2DM senza malattia CV accertata ma con indicatori di alto rischio, nello specifico pazienti con età > 55 anni, con stenosi coronarica, carotidea o alle arterie degli arti inferiori > 50%, ipertrofia ventricolare sinistra, eGFR < 60 ml/min o albuminuria.**”
- “**Ad oggi il livello di evidenza che supporta l'utilizzo di GLP1RA nella prevenzione primaria è più solido per dulaglutide ma carente per gli altri GLP1RA**”
- “... Il trial REWIND ...non presentava limiti inferiori di HbA1C nei criteri di inclusione e ha dimostrato medesima efficacia nella riduzione dei MACE in pazienti con HbA1C superiori e inferiori ai valori mediani di 55 mmol/mol (7.2%).”

CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN THOSE WITH **INDICATORS OF HIGH-RISK** OR ESTABLISHED ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE (ASCVD), CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD) **OR HEART FAILURE (HF)**



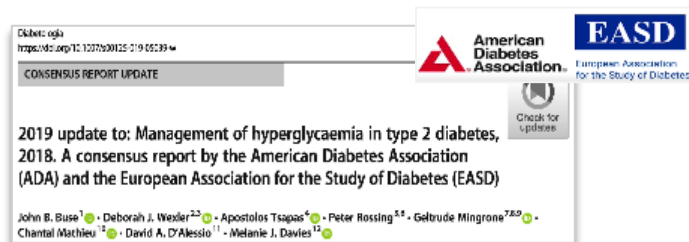
Dove siamo arrivati ... nel 2019



Glucose-Lowering Medication in Type 2 Diabetes: Overall Approach

First-line therapy is metformin and comprehensive lifestyle (including weight management and physical activity) management. If HbA_{1c} level is above target, then proceed as below.

Established ASCVD or CKD



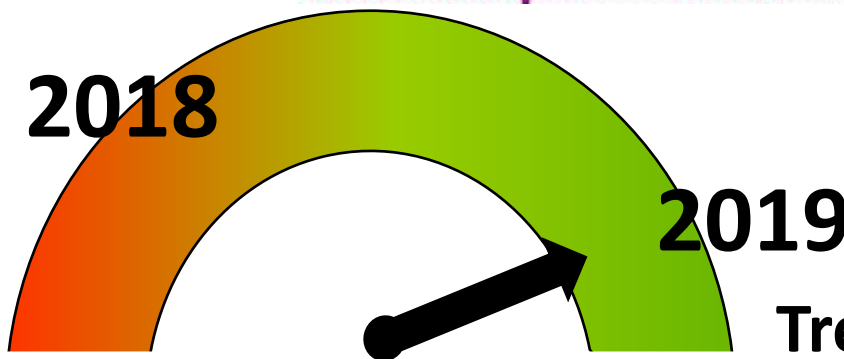
GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

FIRST-LINE THERAPY IS METFORMIN AND COMPREHENSIVE LIFESTYLE (INCLUDING WEIGHT MANAGEMENT AND PHYSICAL ACTIVITY)

INDICATORS OF HIGH-RISK OR ESTABLISHED ASCVD, CKD OR HF¹

Consider independently of baseline HbA_{1c} or individualized HbA_{1c} target

Treat to Target



Treat to benefit



DECISION CYCLE FOR PATIENT-CENTRED GLYCAEMIC MANAGEMENT IN TYPE 2 DIABETES

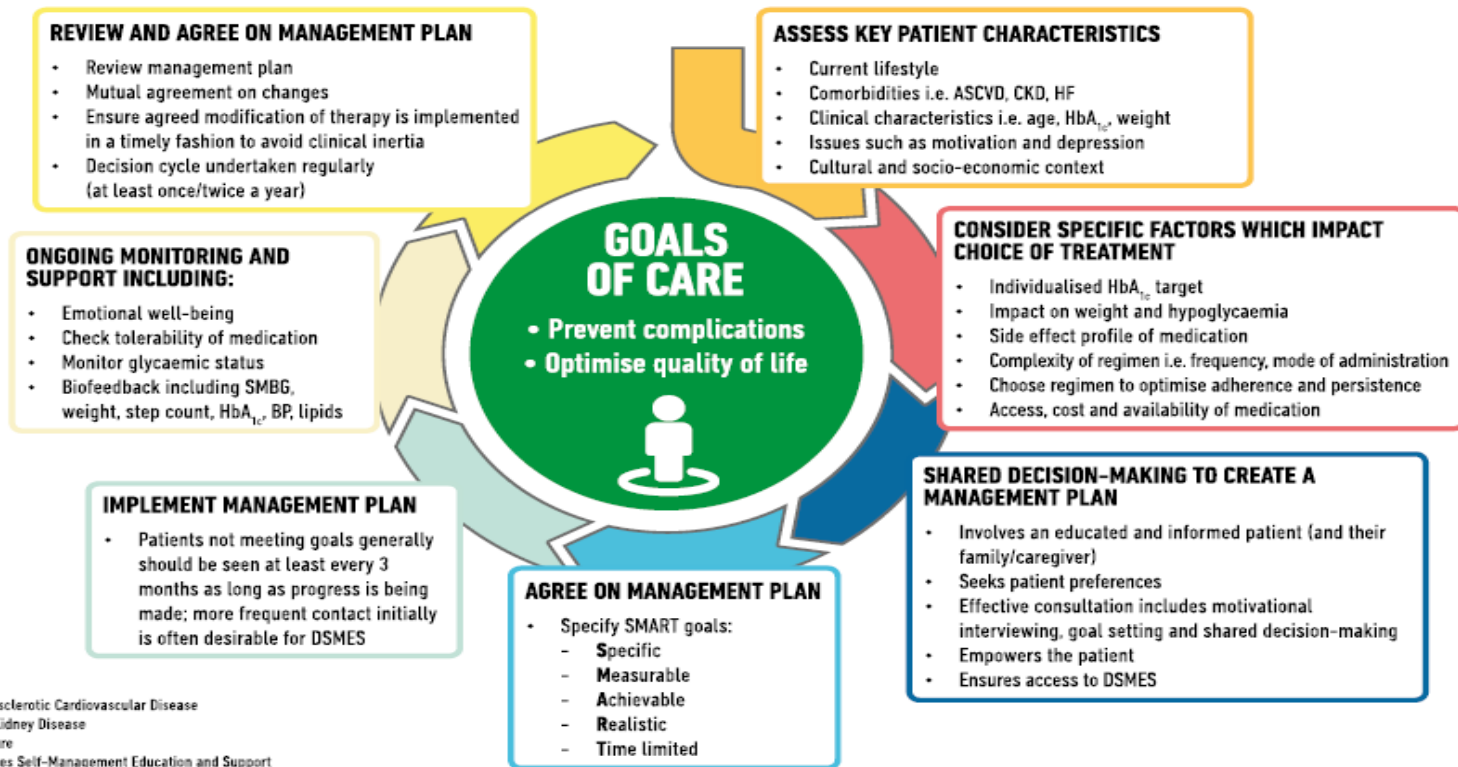


Fig. 1 Decision cycle for patient-centred glycaemic management in type 2 diabetes



**“La vita è una
combinazione di pasta e
magia”.
[Federico Fellini]**



Orzio Benvenuti