



ISTITUTO DI MEDICINA DELLO SPORT DI FIRENZE

"dal 1950 al servizio dello sport"

Prevenzione cardiovascolare e cambiamento degli stili di vita

**Sabato 22 settembre 2007
Istituto di Medicina dello Sport
di Firenze
Sala convegni Klab Marignolle
Via del Ferrone, 5 Firenze**

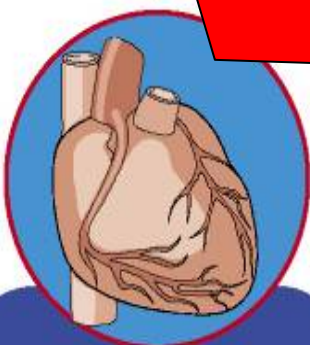


“Orientamenti attuali per un intervento farmacologico e non farmacologico nel diabete “

C.M. Baggione

L'impatto clinico del diabete mellito

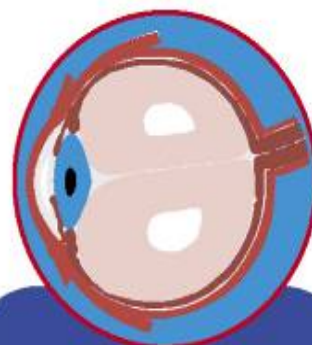
Diabete



Aumento della
mortalità cardio-
vascolare
di 2-4 volte



Causa principale
di nuovi casi
di insufficienza
renale terminale



Maggiore causa
di cecità in
età adulta

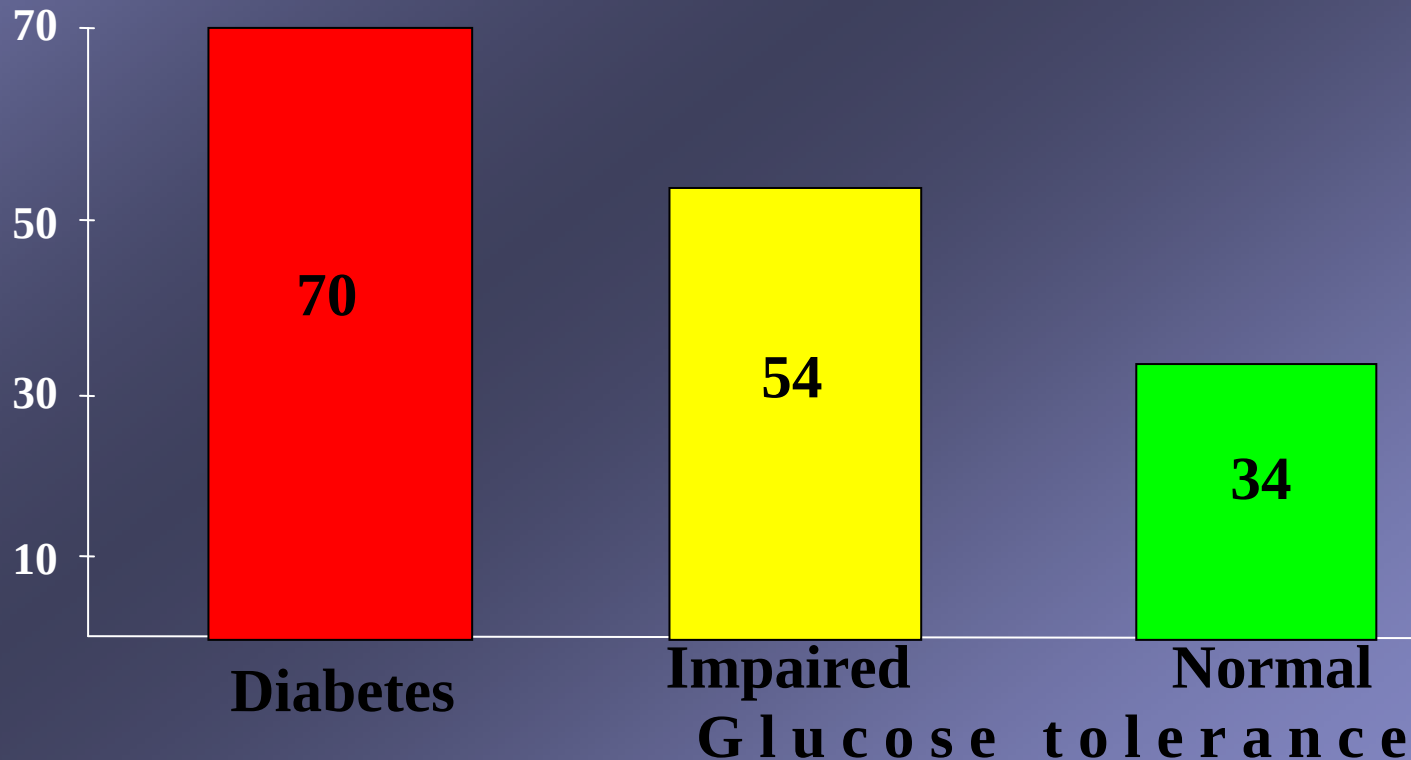


Maggiore causa
di amputazione
non-traumatica
degli arti inferiori

Cardiovascular cumulative Mortality after 20 Years in Relation to Glucose Tolerance in 2500 Subjects

Knowler et al (Diabetologia 40: 680, 1997)

Deaths per 1000 Patient Years



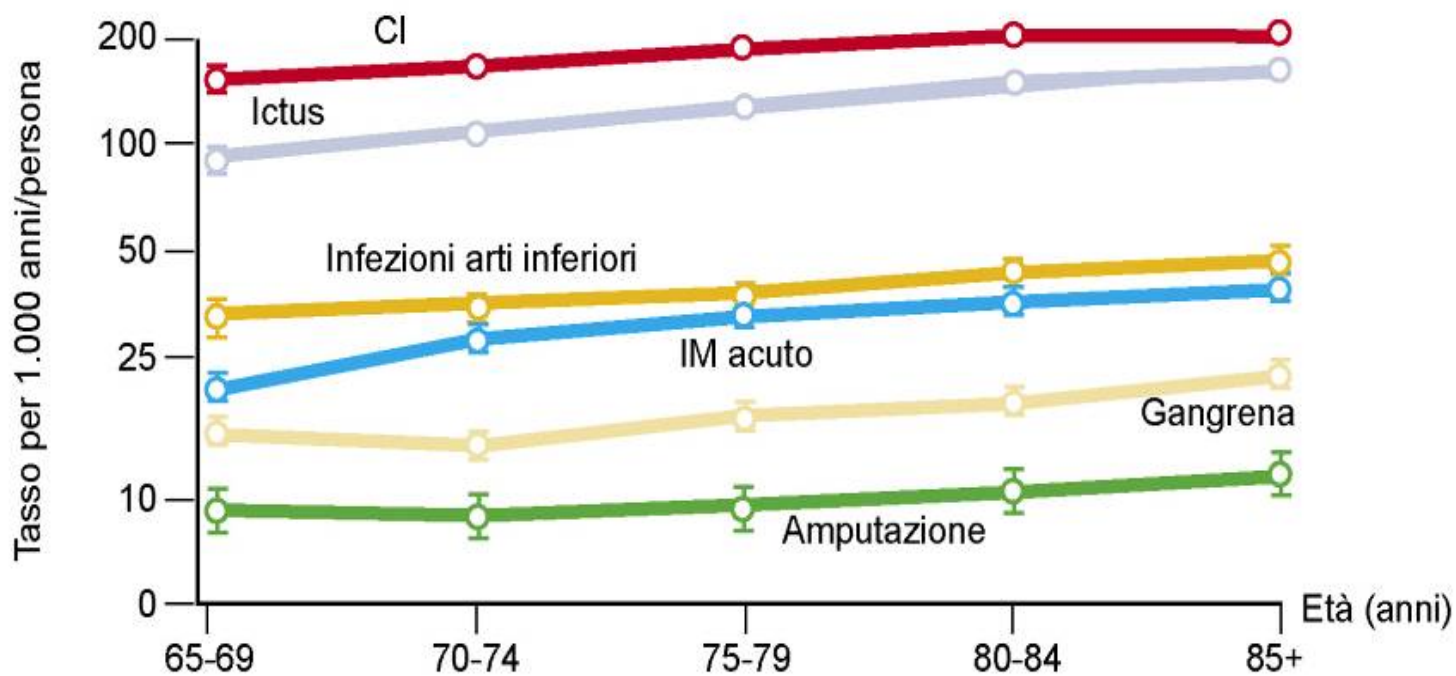
**A 10% increase in fasting blood glucose at
age 50**

is associated with

a 21.7% increase in risk of MI after 60

Dunder et al., BMJ 2003, 326

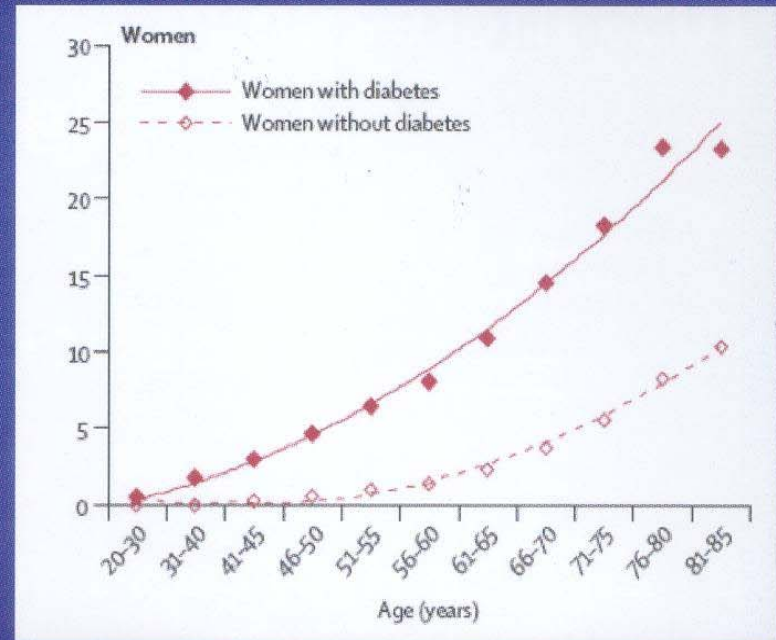
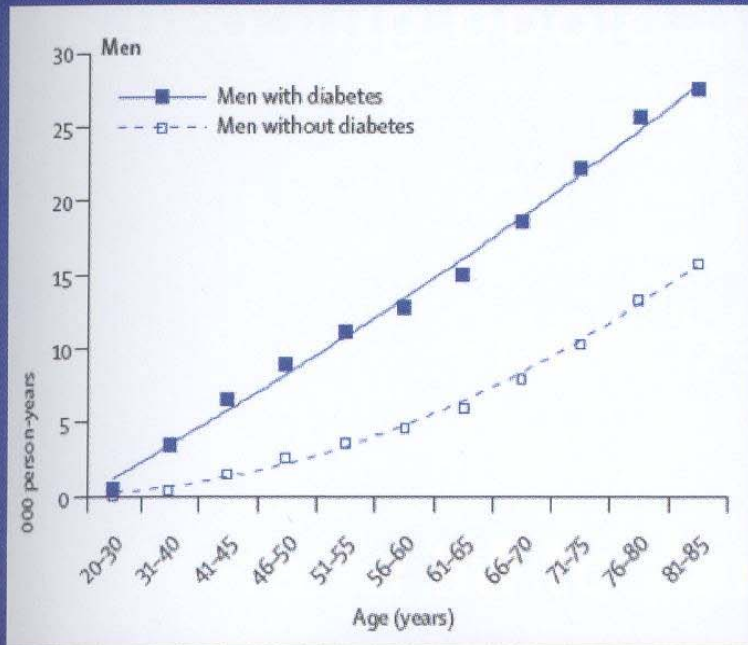
Complicanze cardiovascolari correlate al diabete



CI=cardiopathy ischemica; IM=infarto miocardico

Bertoni, et al. *Diabetes Care* 2002; 25:471-475

Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study



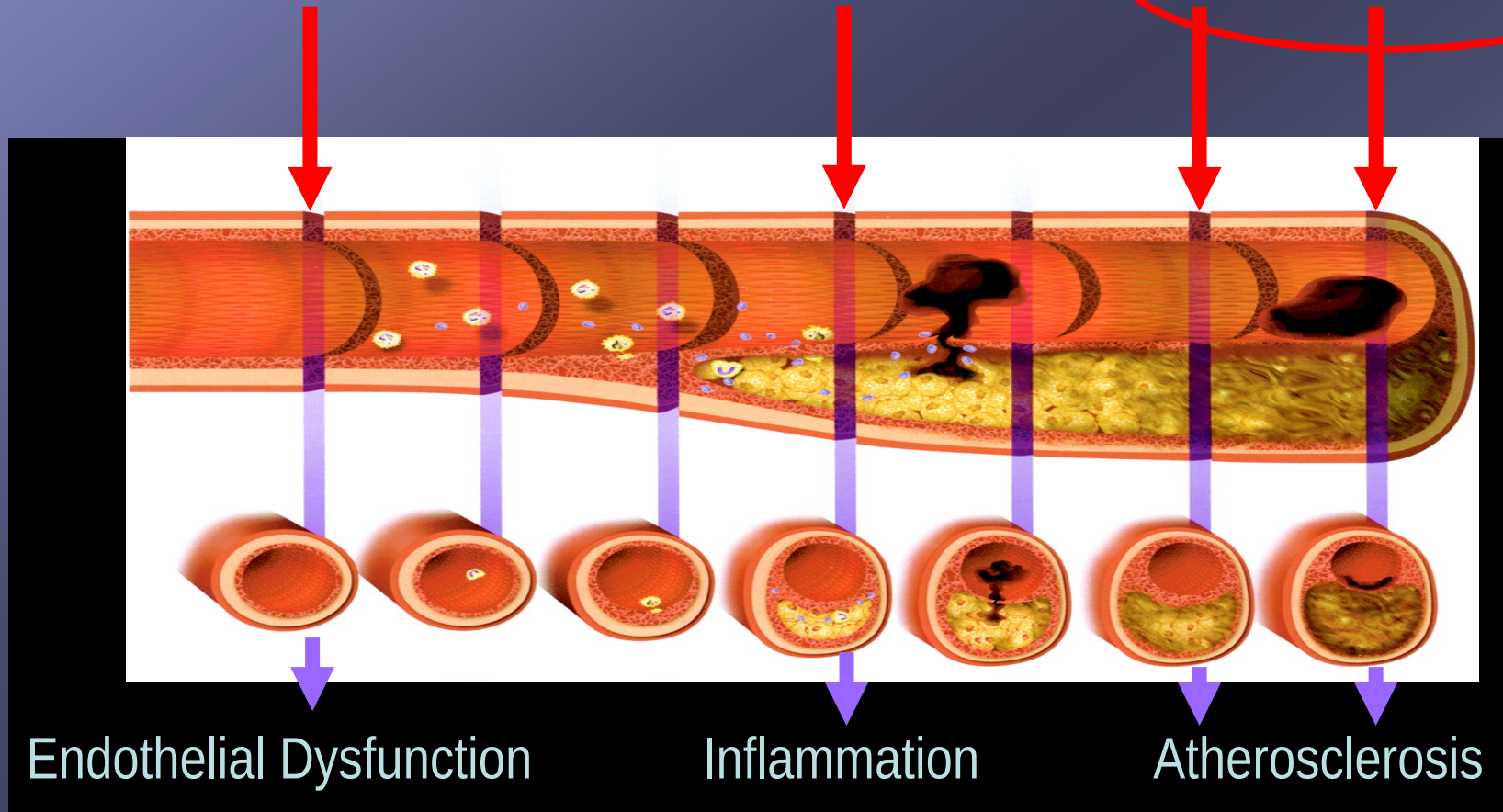
Results: "...diabetic men and women entered the high-risk category at ages 47.9 and 54.3 years respectively.....in general, younger people with diabetes (age 40 or younger) do not seem to be at high risk of CVD. Age should be taken into account in targeting of risk reduction in people with diabetes."

Lancet 2006

Insulin Resistance and Cardiovascular Disease

Insulin Resistance

Impaired Glucose Tolerance → Metabolic Syndrome → Type 2 Diabetes mellitus



Unmet Clinical Need in CV Risk

Classic Risk Factors

- ↑ LDL-C
- ↑ BP
- Age
- Gender
- Smoking

Novel Risk Factors

- Metabolic Syndrome

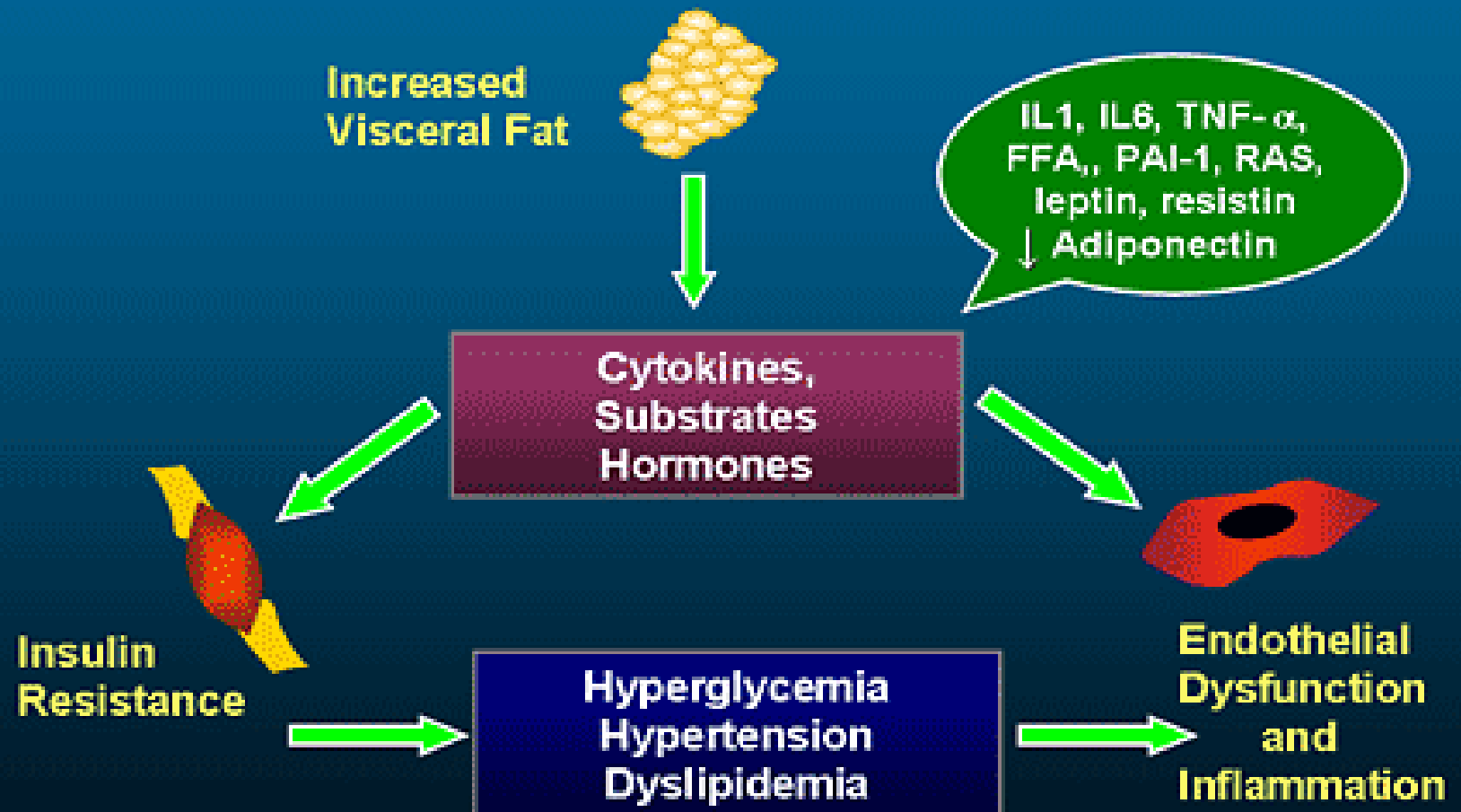
↑ HDL-C
↑ Insulin
↑ TNF α , IL-6
Abdominal Obesity
↑ Glucose
↑ PAI-1
↑ Triglycerides

T2DM
Insulin Resistance

Inflammation,
Cardiovascular
Disease

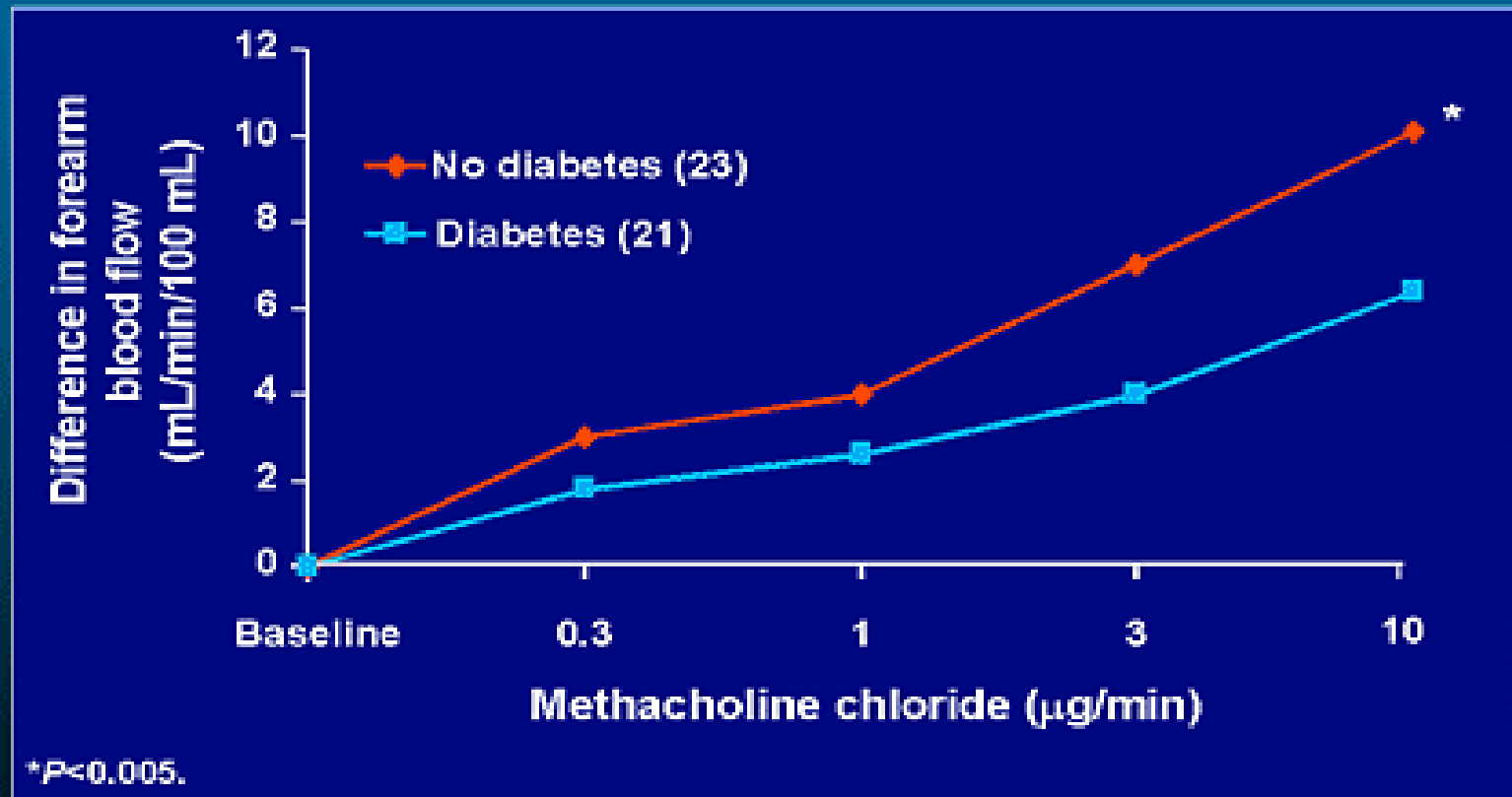
LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol; BP=blood pressure; HDL-C=high-density lipoprotein cholesterol; TNF α =tumor necrosis factor alpha; IL-6=Interleukin-6; PAI-1=plasminogen activator inhibitor type 1.
Courtesy of Peter Libby, MD.

Visceral Fat, Insulin Resistance, and Endothelial Dysfunction



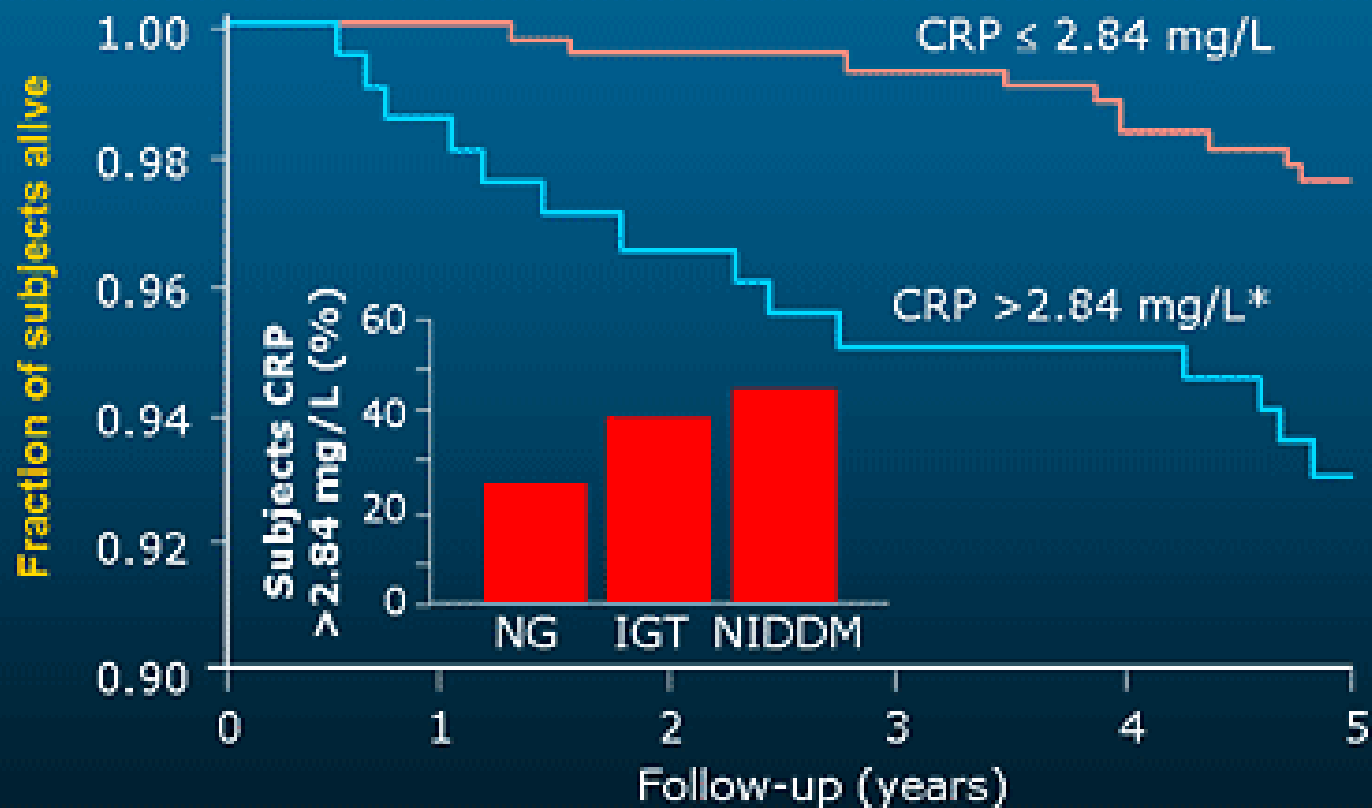
Modified from Caballero AE. *Current Diabetes Reports*. 2004;4:237-246.

Nitric Oxide–Mediated Vasodilation Is Impaired in Type 2 Diabetes



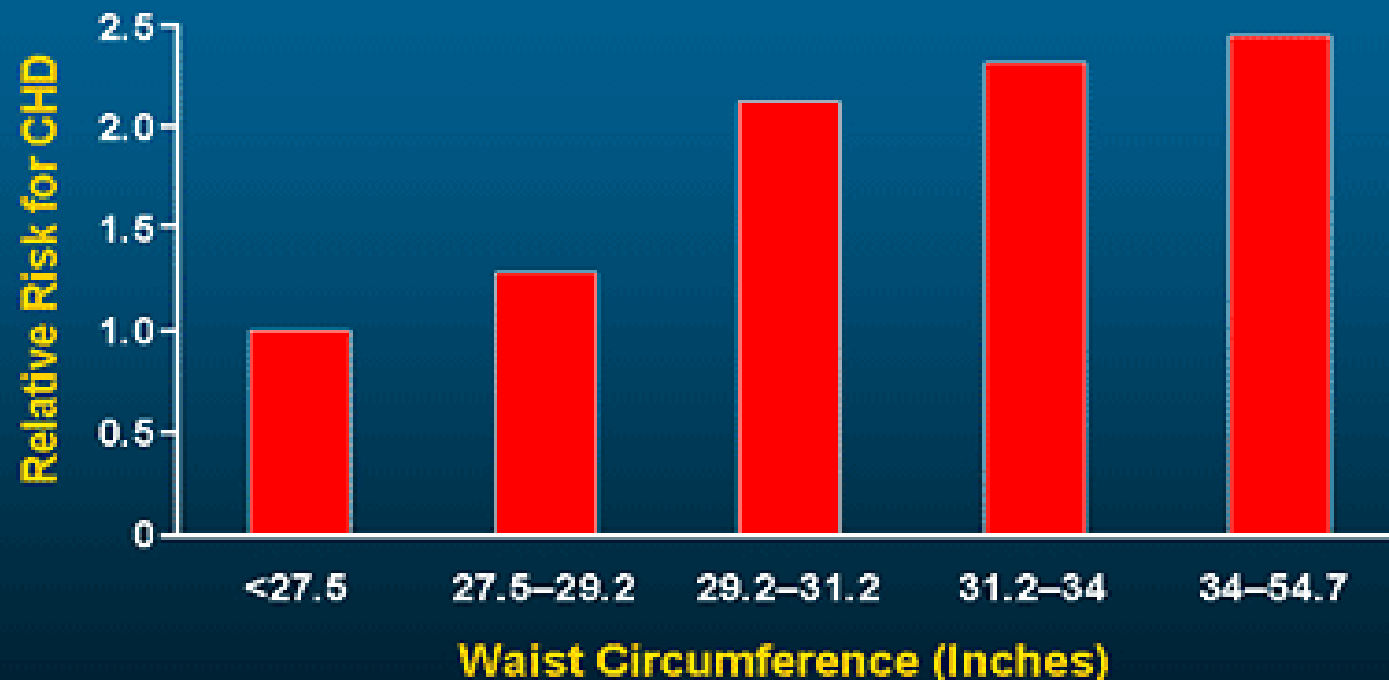
Modified from Williams SB et al. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:567-574.

Hoorn Study: CVD Survival According to Plasma CRP Levels

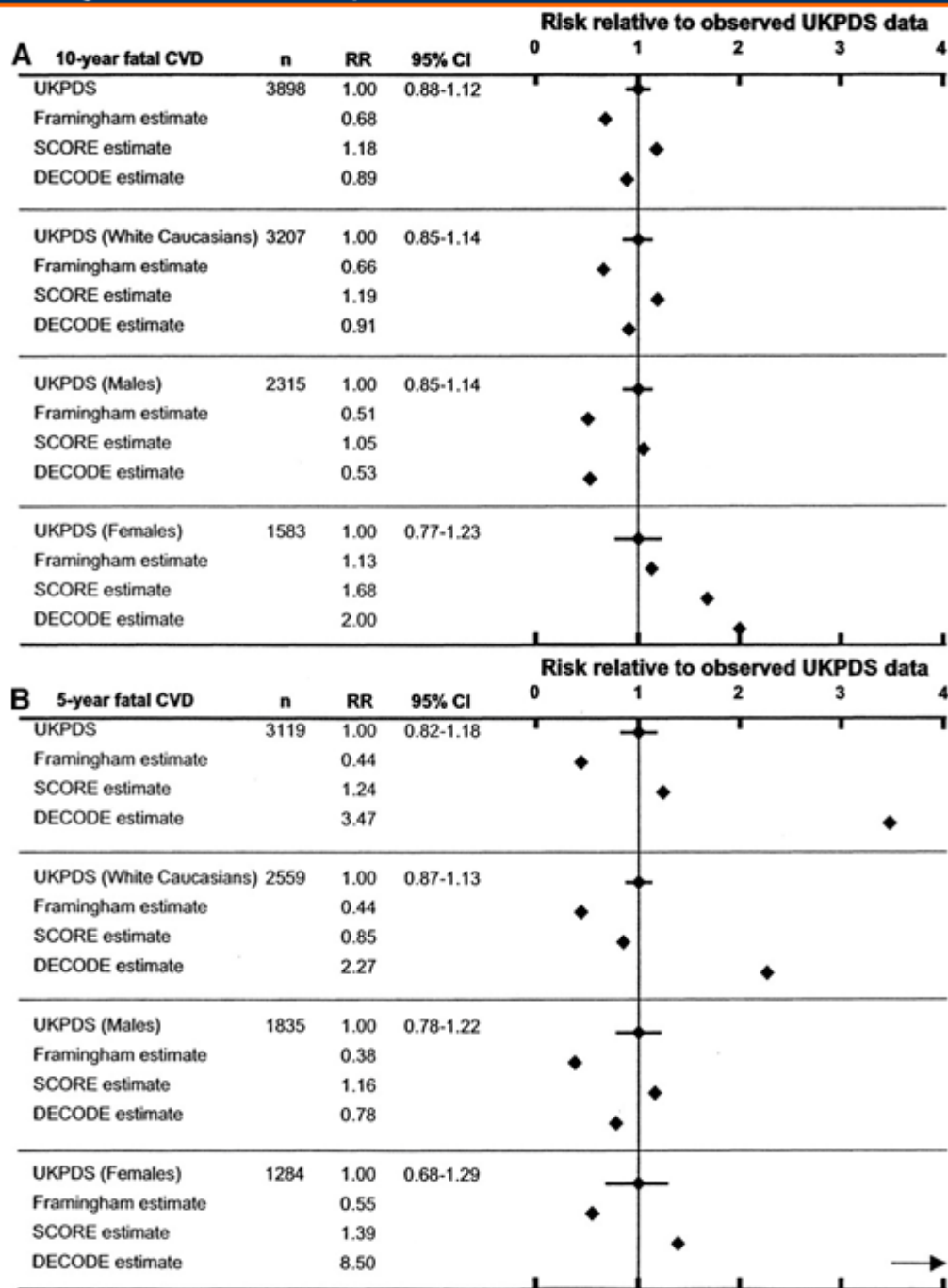


* $P < .006$

Central Adiposity and CHD Risk in Type 2 Diabetes



Modified from Rexrode KM et al. *JAMA*. 1998;280:1843-1848.



From [Diabetes Care](#)

Framingham, SCORE, and DECODE Risk Equations Do Not Provide Reliable Cardiovascular Risk Estimates in Type 2 Diabetes

07/10/2007

Ruth L. Coleman, MSC; Richard J. Stevens, PHD; Ravi Retnakaran, MD; Rury R. Holman, FRCP

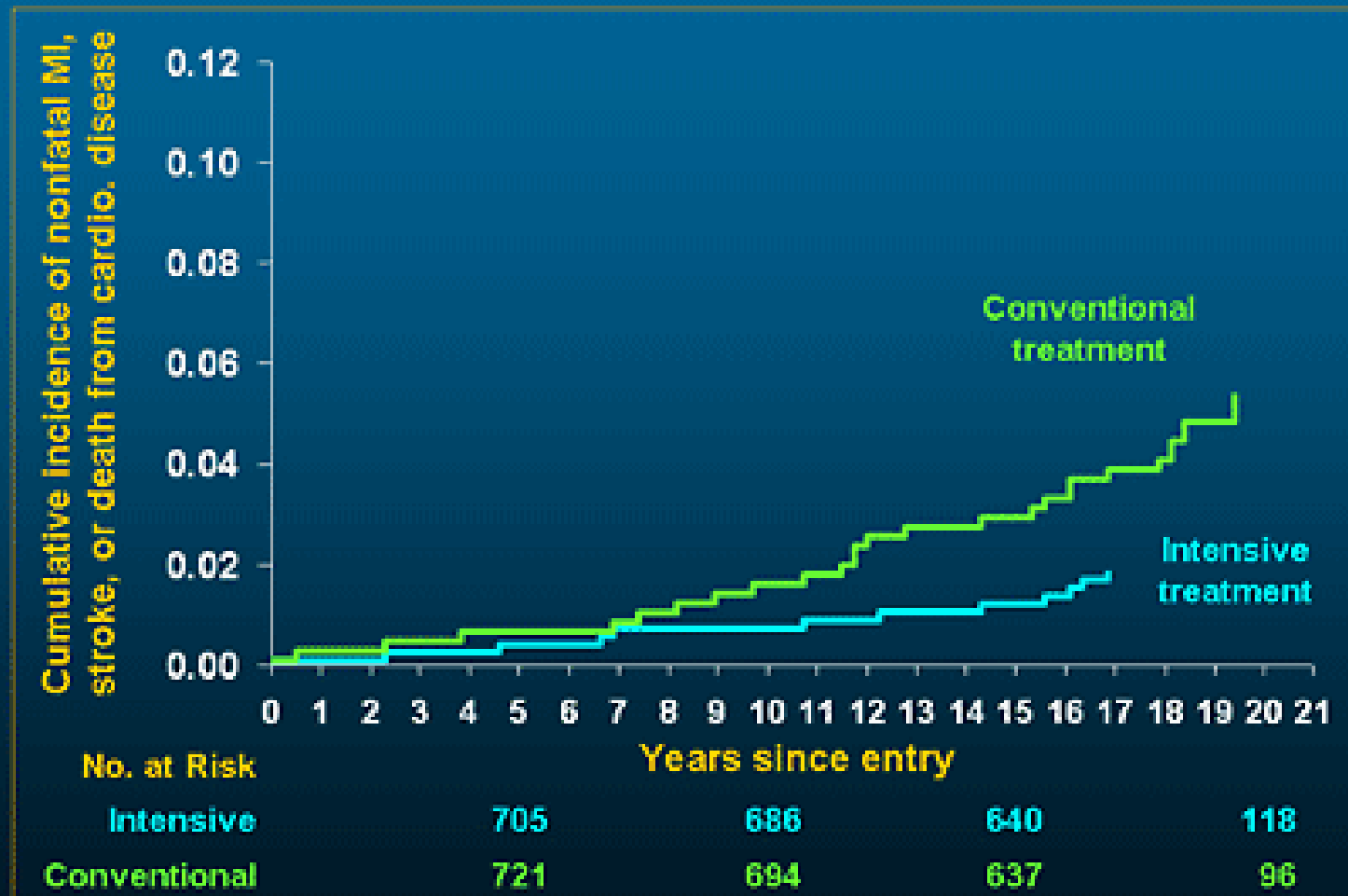
Conclusions

The similar underestimation of CVD risk seen with the Framingham equations when using the UKPDS Risk Engine, with A1C levels set artificially to a nondiabetic value, highlights the importance of glycemia to CVD risk estimation in type 2 diabetes. This report emphasizes the need for validated diabetes specific risk calculators that can estimate CVD risk reliably type 2 diabetic patients.

Possible Effects of Acute Hyperglycemia

- Endothelial dysfunction
- Increased oxidative load; “oxidative stress”
- Pro-inflammatory
- Protein glycosylation
- Altered coagulation; increased thrombosis

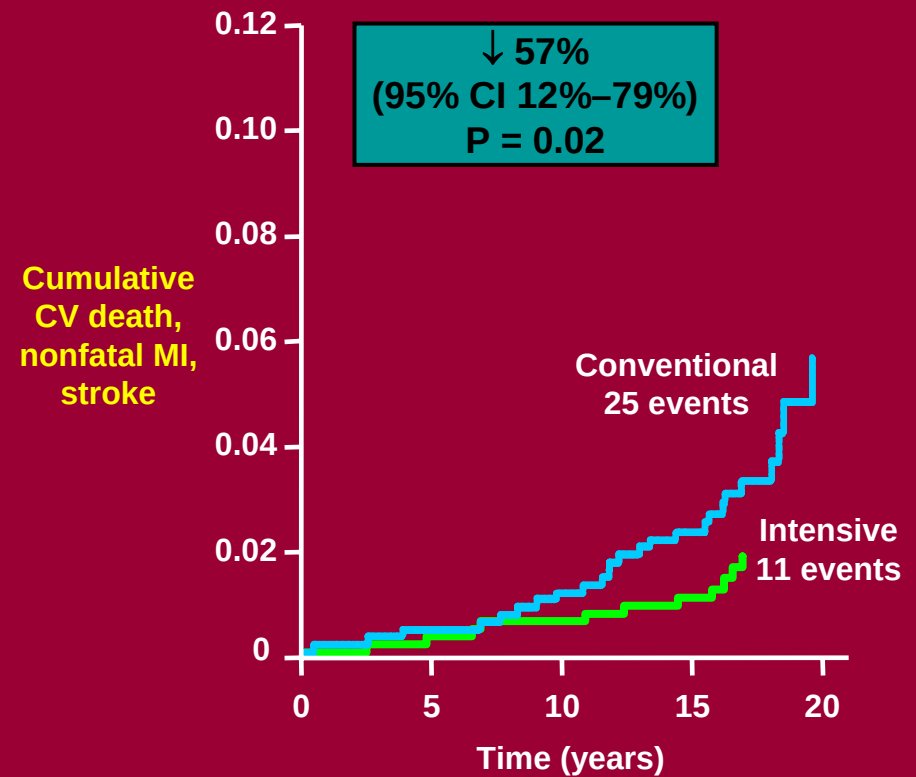
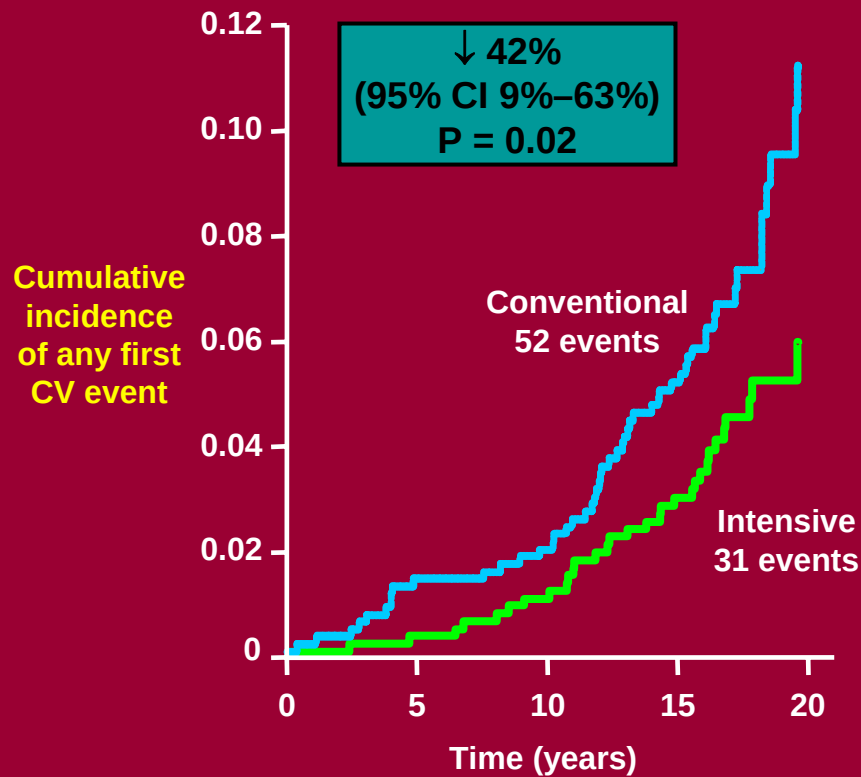
Cumulative Incidence of the First Occurrence of Nonfatal MI, Stroke, or Death from Cardiovascular Disease



Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes

The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions
and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group*

N = 1441 with type 1 diabetes



**Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease
in Patients with Type 1 Diabetes**

The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions
and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group*

La riduzione del 57% degli eventi più severi, comprese le morti cardiovascolari, gli infarti non fatali, lo strokes, supera la riduzione del rischio che è stato ottenuto, in altre popolazioni, con un trattamento intensivo dell'ipertensione e della dislipidemia

**Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease
in Patients with Type 1 Diabetes**

The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions
and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group*

**“The Metabolic Memory”
Evidence for a long-term persistence of
Hyperglycaemia-induced damage**

DCCT/EDI Research group

Global Guideline for Type 2 Diabetes



International Diabetes Federation

Le LG IDF settembre 2005 propongono per il DM 2 la seguente sequenza terapeutica*:

- 1. Metformina (90%)***
- 2. Se non basta associare Glitazone o Secretagogo**
- 3. Progressivamente aggiungere farmaci e raggiungere i dosaggi massimi**
- 4. Utilizzare acarbose come opzione in più, aggiuntiva**
- 5. Considerare l'insulina quando è evidente il deterioramento del compenso**

*** Dopo inefficacia del solo intervento sullo stile di vita**

Raccomandazioni per il controllo dell'iperglicemia nel DM2 (ADA/EASD) 2006

Premesse

- 4 clinical trial (DCCTe Stockolm Tipo1, UKPDS e Kumamoto Tipo 2) e innumerevoli studi osservazionali ci confermano al di là di ogni dubbio che mantenendo il compenso il più vicino possibile alla normalità si annulla l'effetto patogenetico del diabete
- Mancano studi di buon livello che confrontino i vari trattamenti nella capacità di raggiungere gli obiettivi di compenso
- Raccomandazioni basate sulle evidenze disponibili, ma anche sulle esperienze personali del board

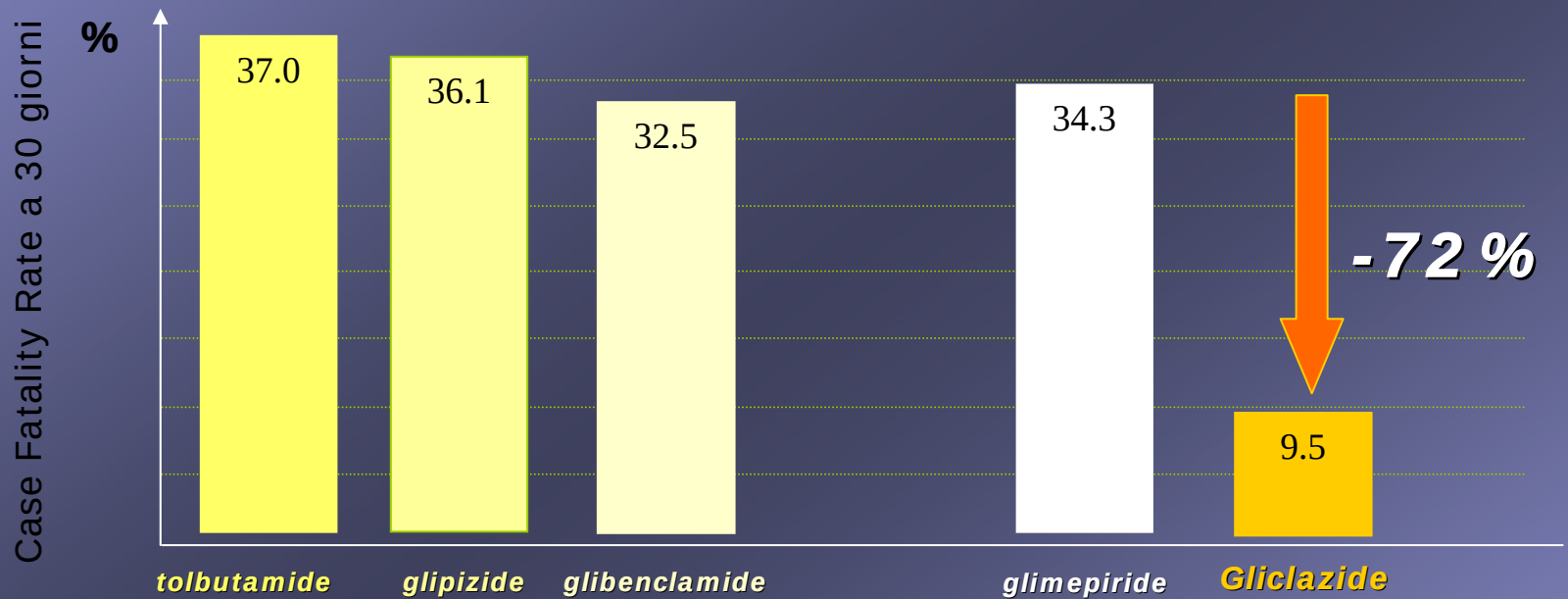
Raccomandazioni per il controllo dell'iperglicemia nel DM2 (ADA/EASD) 2006

Trattamento

- L'intervento sugli stili di vita (Terapia Medica Nutrizionale ed Attività Fisica) è forse l'intervento più efficace ed il meno costoso: è pertanto irrinunciabile
- Perdite di peso minime, 4 Kg, forniscono già notevoli miglioramenti
- La percentuale di pazienti che ad un anno riprendono il peso e si scompensano è elevatissima
- Nuove classi di Farmaci e nuove associazioni si sono dimostrate efficaci nel ridurre i livelli di HbA1c
- Poiché la strategia di cura adottata in passato **si è dimostrata inefficace nel raggiungere e mantenere i target glicemici**, è più che mai necessario fornire cure al massimo livello di efficacia per i diabetici

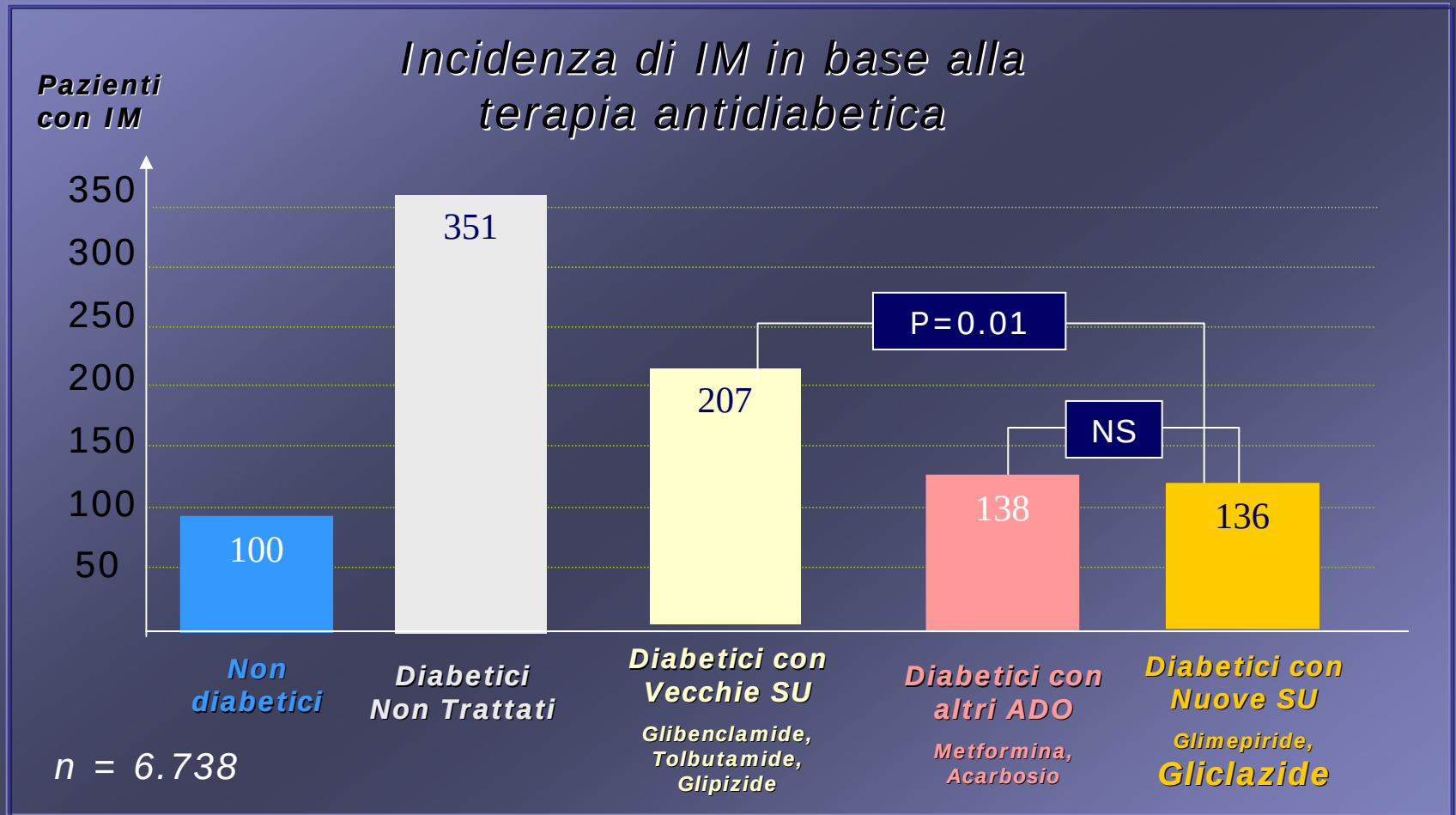
Terapia antidiabetica e rischio CV

Mortalità a 30 giorni in pazienti post-infarto

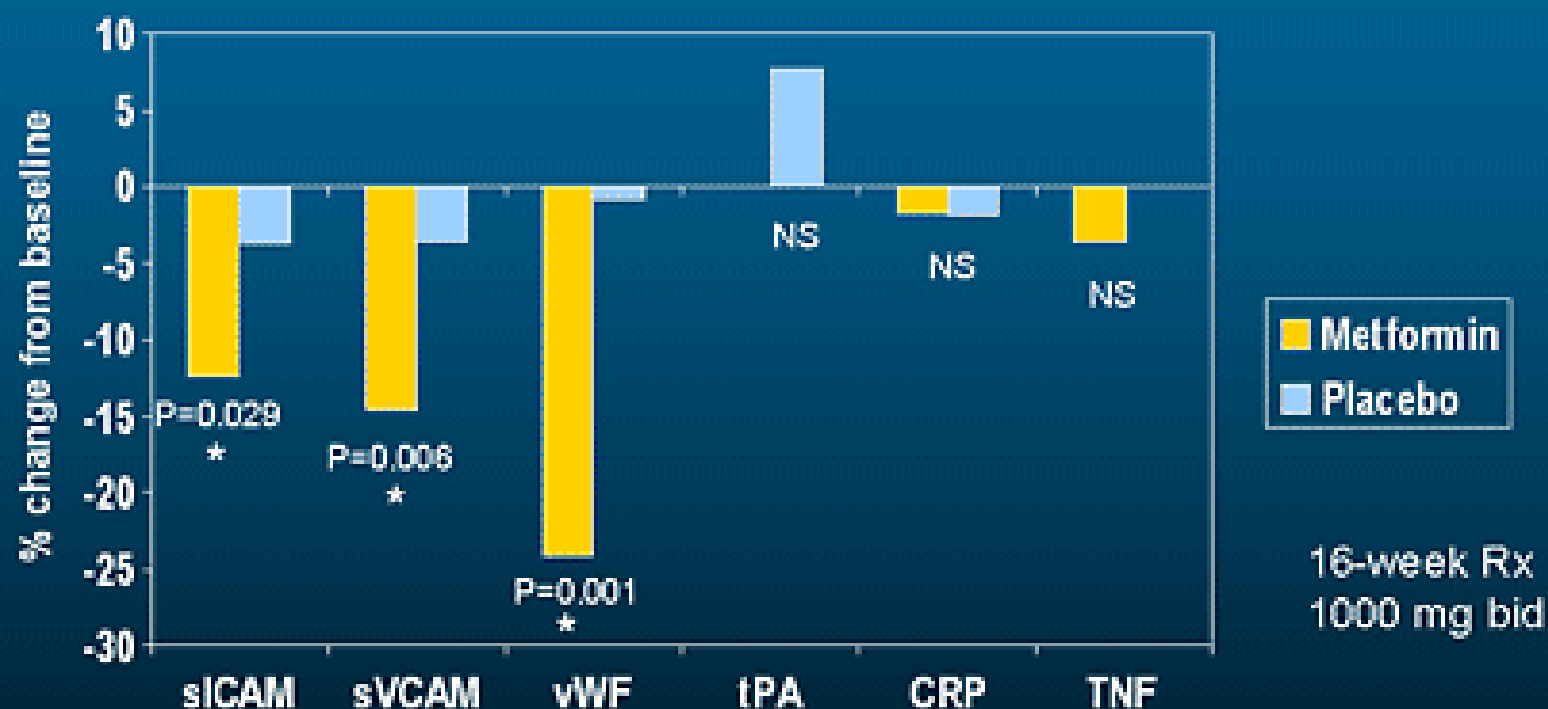


$n = 6.738$

Terapia antidiabetica e rischio CV

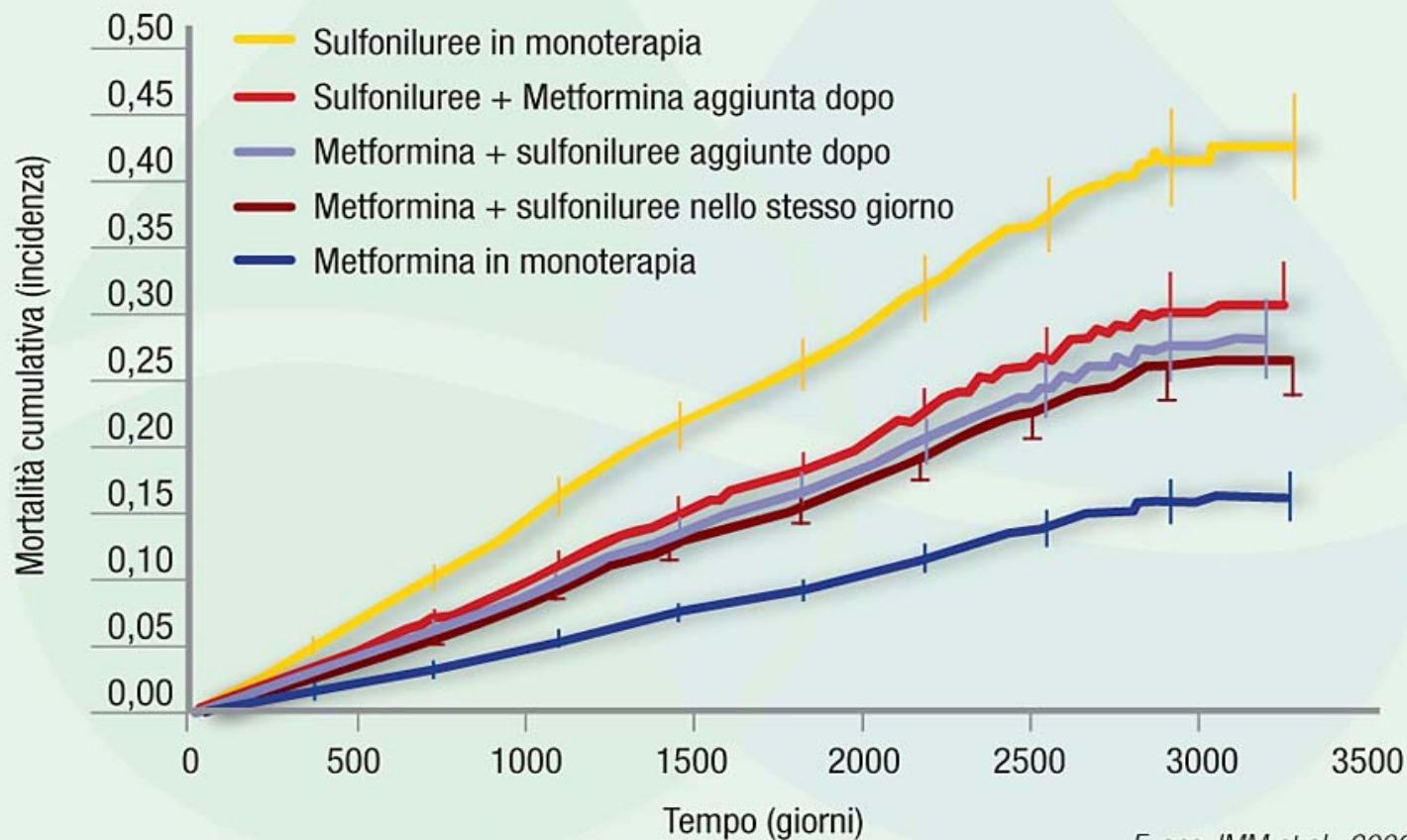


Effect of Metformin on Some Markers of Endothelial Activation and Inflammation in Hispanic Subjects with IGT



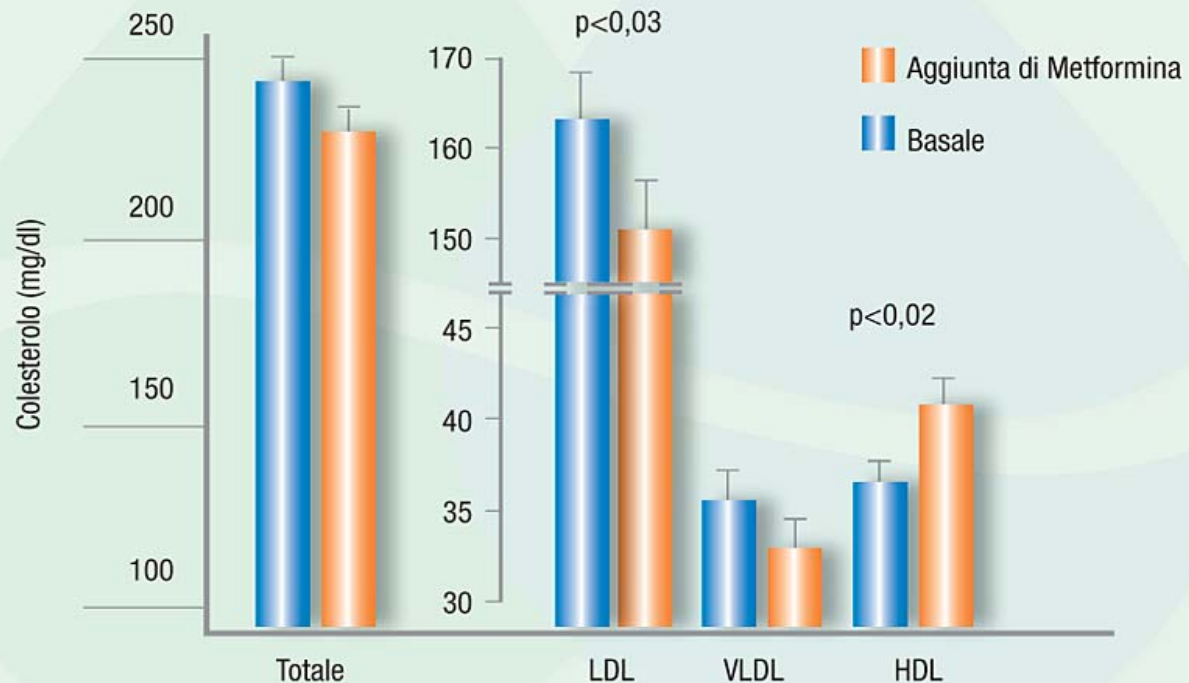
* Effect after controlling for changes in weight, HOMA, lipids, BP and glucose

MORTALITÀ CARDIOVASCOLARE: METFORMINA (DA SOLA O IN ASSOCIAZIONE) VS SULFONILUREE



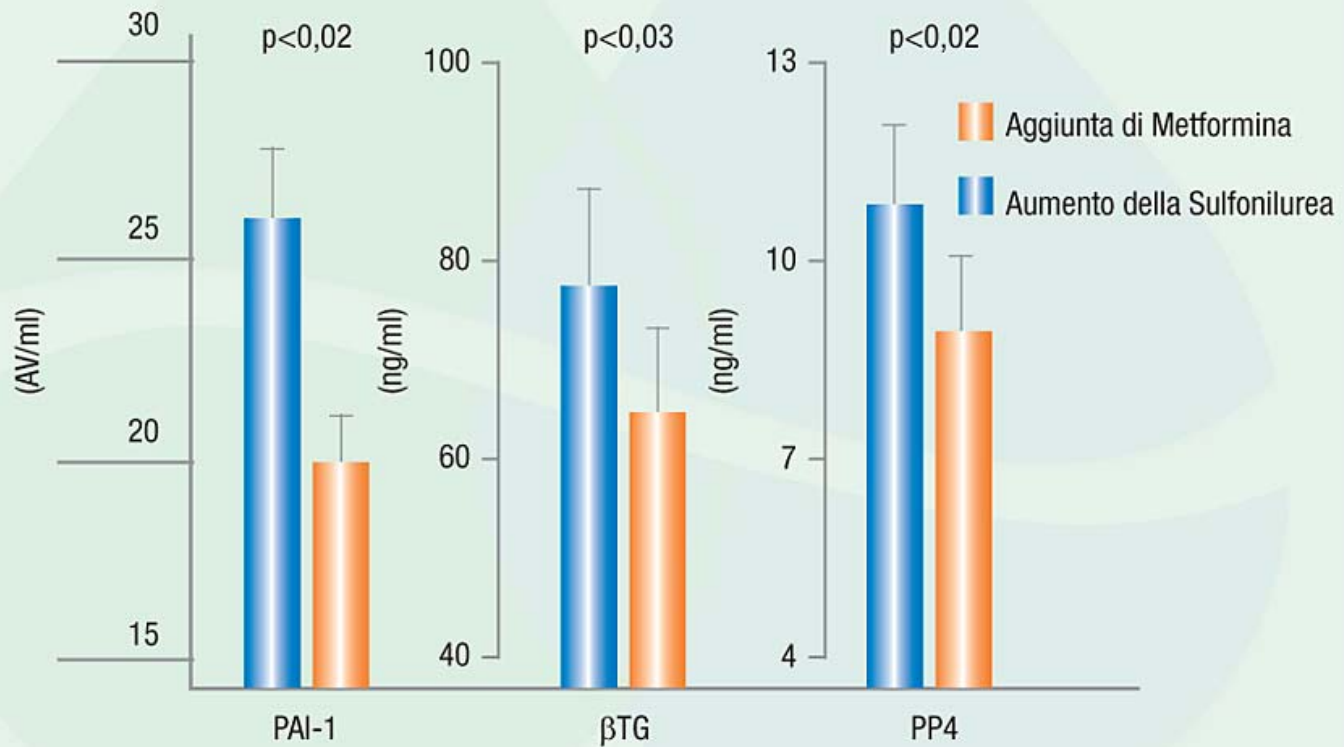
Evans JMM et al., 2006

EFFETTI DELLA METFORMINA SULL'ASSETTO LIPIDICO (2)



Gregorio F et al., 1995

EFFETTI DELLA METFORMINA SU FIBRINOLISI E ATTIVITÀ PIASTRINICA



Gregorio F et al., 1995

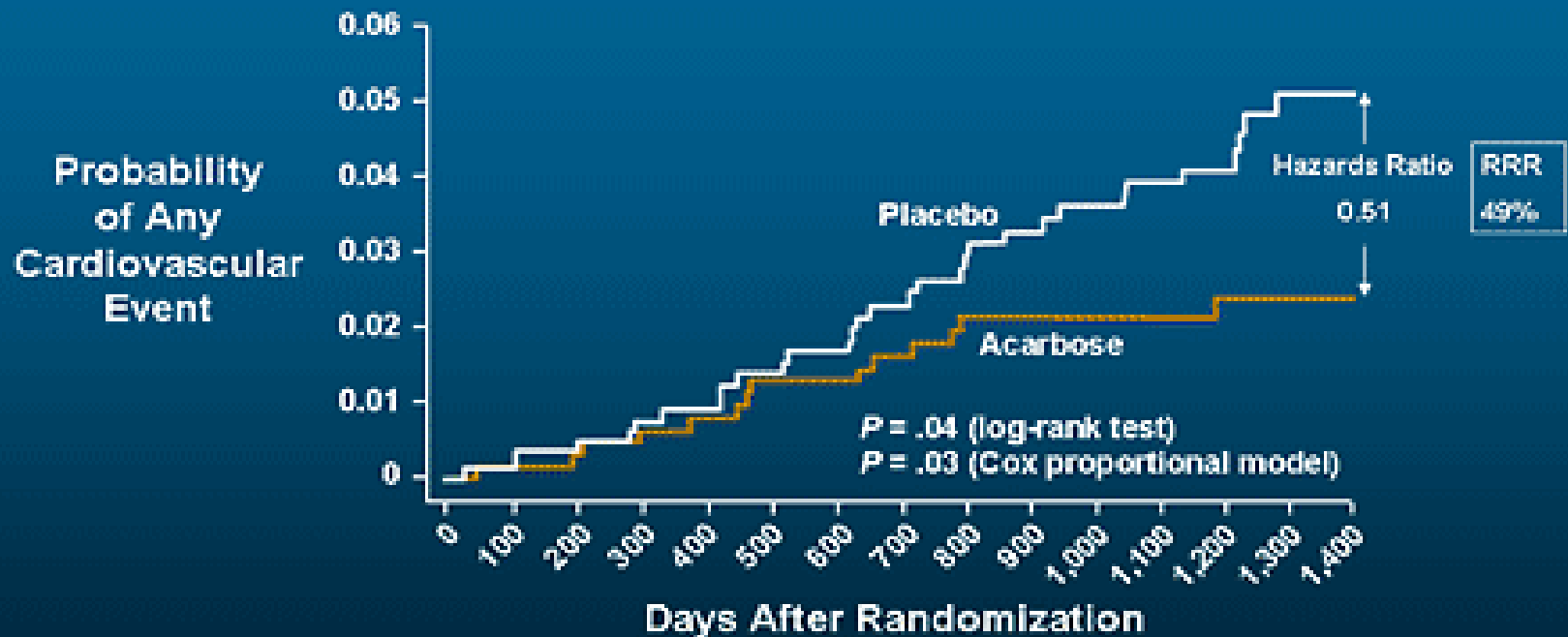
EFFETTI DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO SUL RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN PAZIENTI CON DIABETE MELLITO DI TIPO 2

RIDUZIONE DEL RISCHIO RELATIVO A				
		Infarto miocardico acuto	Morte	Ogni endpoint diabete- correlato
Sulfoniluree o Insulina	➔	-21%	-20%	-7%
METFORMINA	➔	-35%	-42%	-32%

EFFETTI DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO SUL RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN PAZIENTI CON DIABETE MELLITO DI TIPO 2

RIDUZIONE DEL RISCHIO RELATIVO A				
		Infarto miocardico acuto	Morte	Ogni endpoint diabete- correlato
Sulfoniluree o Insulina	➔	-21%	-20%	-7%
METFORMINA	➔	-35%	-42%	-32%

The STOP-NIDDM Study: Reduction in Risk of Cardiovascular Disease



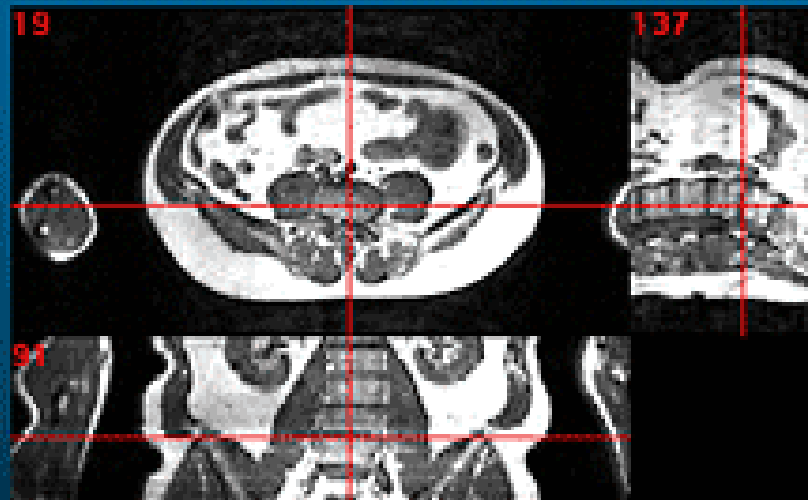
Patients at risk

Acarbose	686	675	667	659	643	638	633	627	615	611	604	519	424	332	232
Placebo	682	659	635	622	609	601	596	590	577	567	559	473	376	286	203

Chlsson JL et al. *JAMA*. 2003;290(4):486-494.

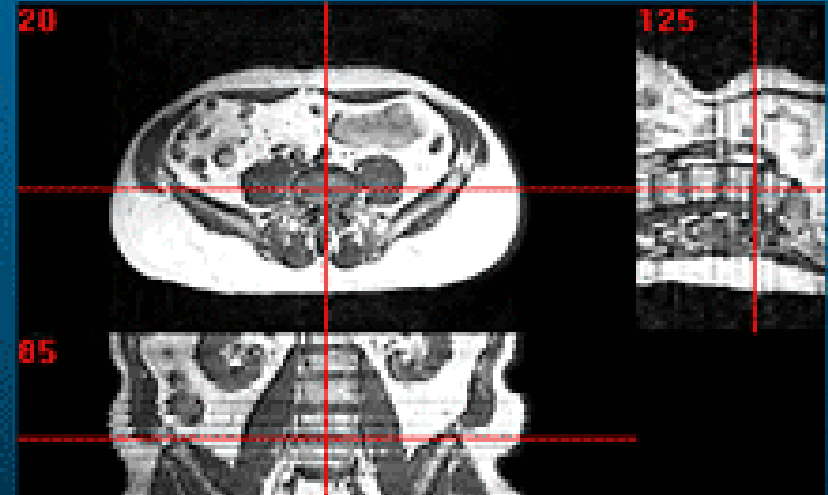
Effect of Thiazolidinediones on Fat Topography

Baseline



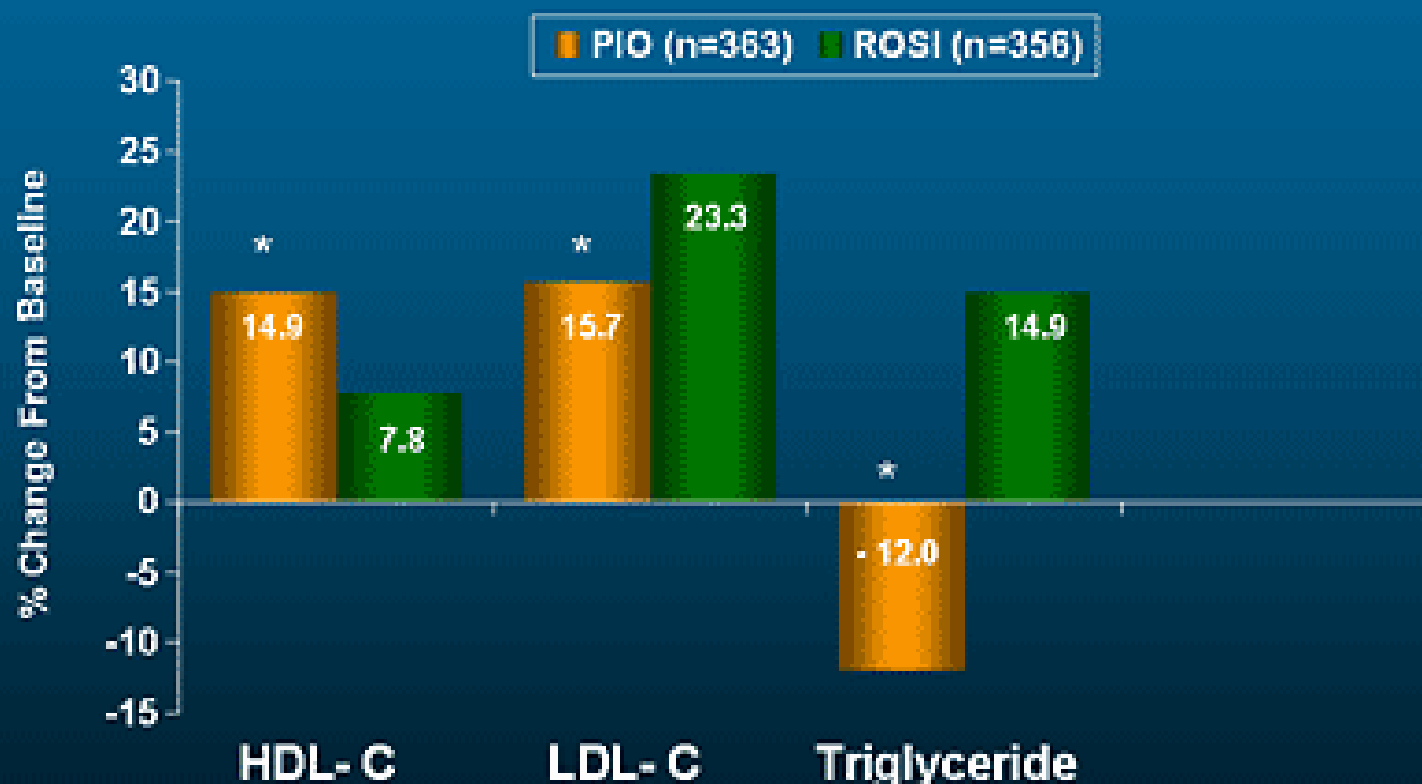
Subcutaneous Fat Area: 144.3 cm²
Visceral Fat Area: 140.0 cm²
Body Weight: 67.4 kg
FPG: 184 mg/dL
A1C: 7.3 %

Pioglitazone for 16 Weeks



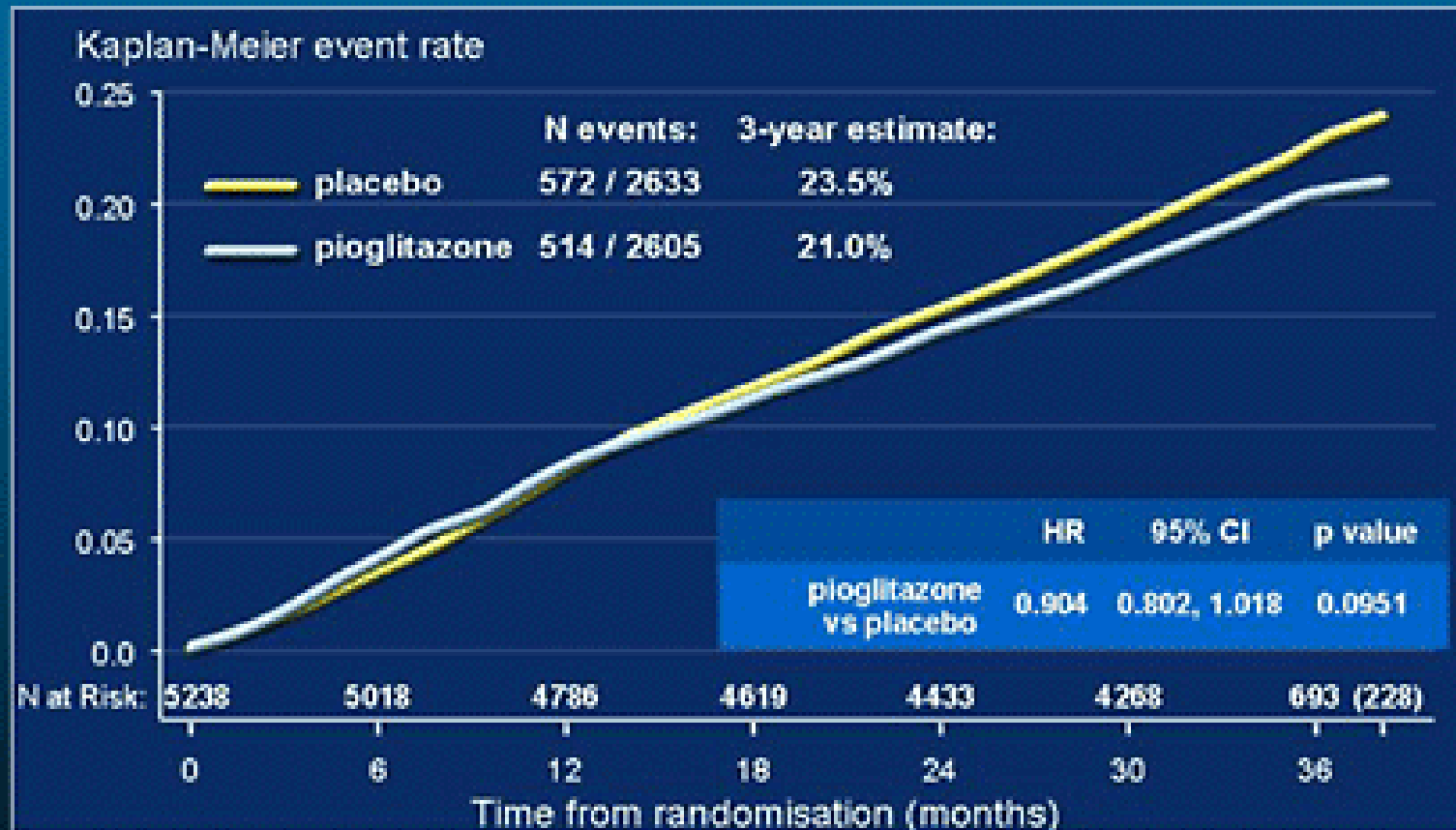
Subcutaneous Fat Area: 204.7 cm²
Visceral Fat Area: 105.1 cm²
Body Weight: 69.2 kg
FPG: 117 mg/dL
A1C: 6.5 %

Pioglitazone vs Rosiglitazone Lipid Effects



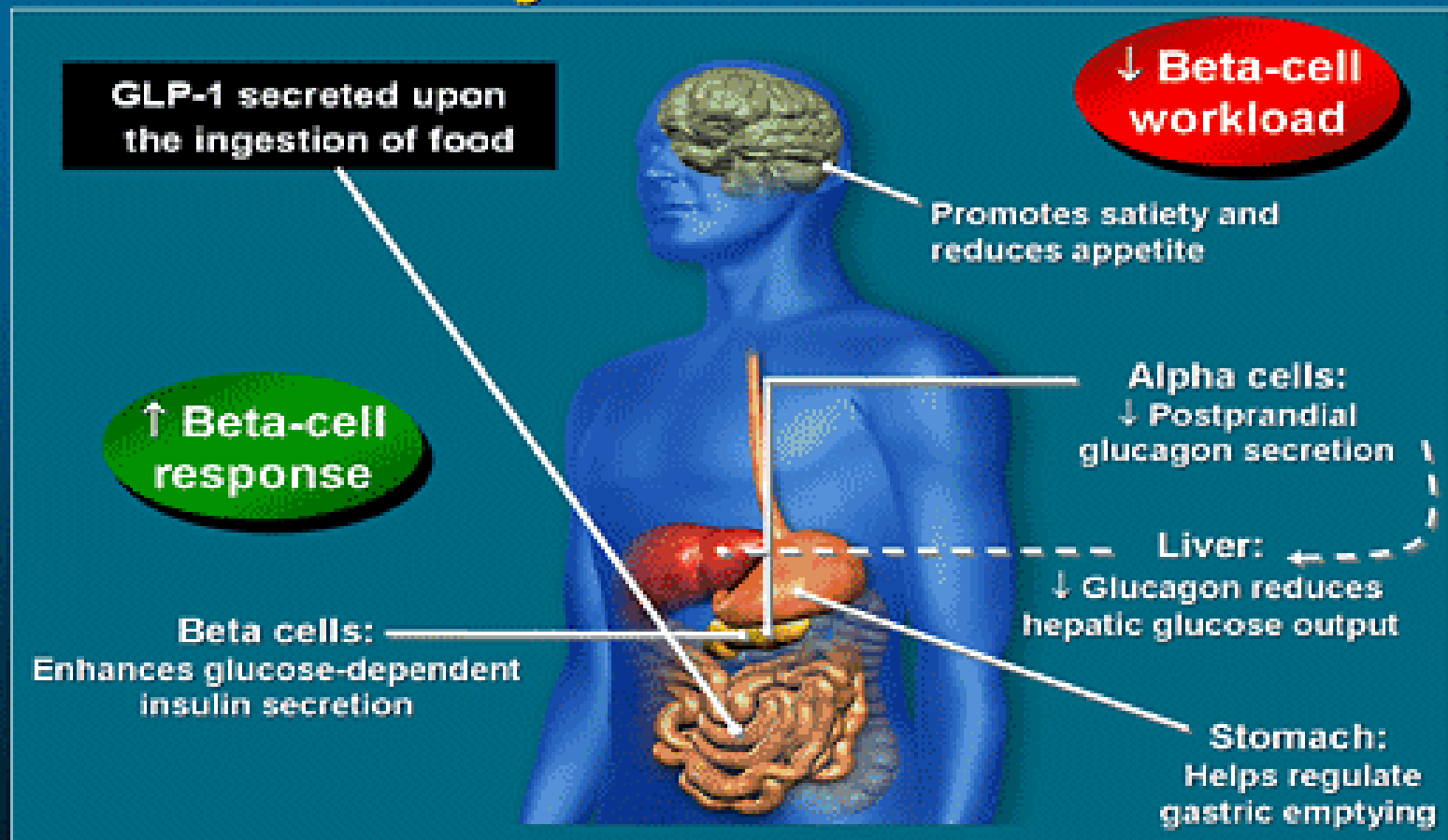
* $P < .001$ PIO vs ROSI

Time to Death, MI (Excluding Silent), or Stroke



GLP-1 Effects in Humans

Understanding the Natural Role of Incretins



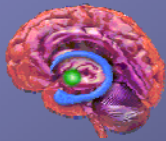
Adapted from Flint A et al. *J Clin Invest*. 1998;101:515-520.
Adapted from Larsson H et al. *Acta Physiol Scand*. 1997;160:413-422.
Adapted from Nauck MA et al. *Diabetologia*. 1996;39:1546-1553.
Adapted from Drucker DJ. *Diabetes*. 1998;47:159-169.

Localizzazione dei recettori CB₁ e potenziali effetti del blocco dei recettori

CB₁ Meccanismo(i)

Siti di azione

Effetti



Ipotalamo /
Nucleus accumbens ^{1,2,3,4,5}

↓ Assunzione di cibo

Peso corporeo
Adiposità intra-addominale



Tessuto adiposo ^{1,2,3,4,5}

↑ Adiponectina
↓ Lipogenesi

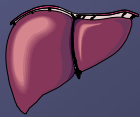
Dislipidemia
Insulino resistenza



Muscolo ⁶

↑ Uptake glucosio

Insulino resistenza



Fegato ⁷

↓ Lipogenesi

Dislipidemia
Insulino resistenza



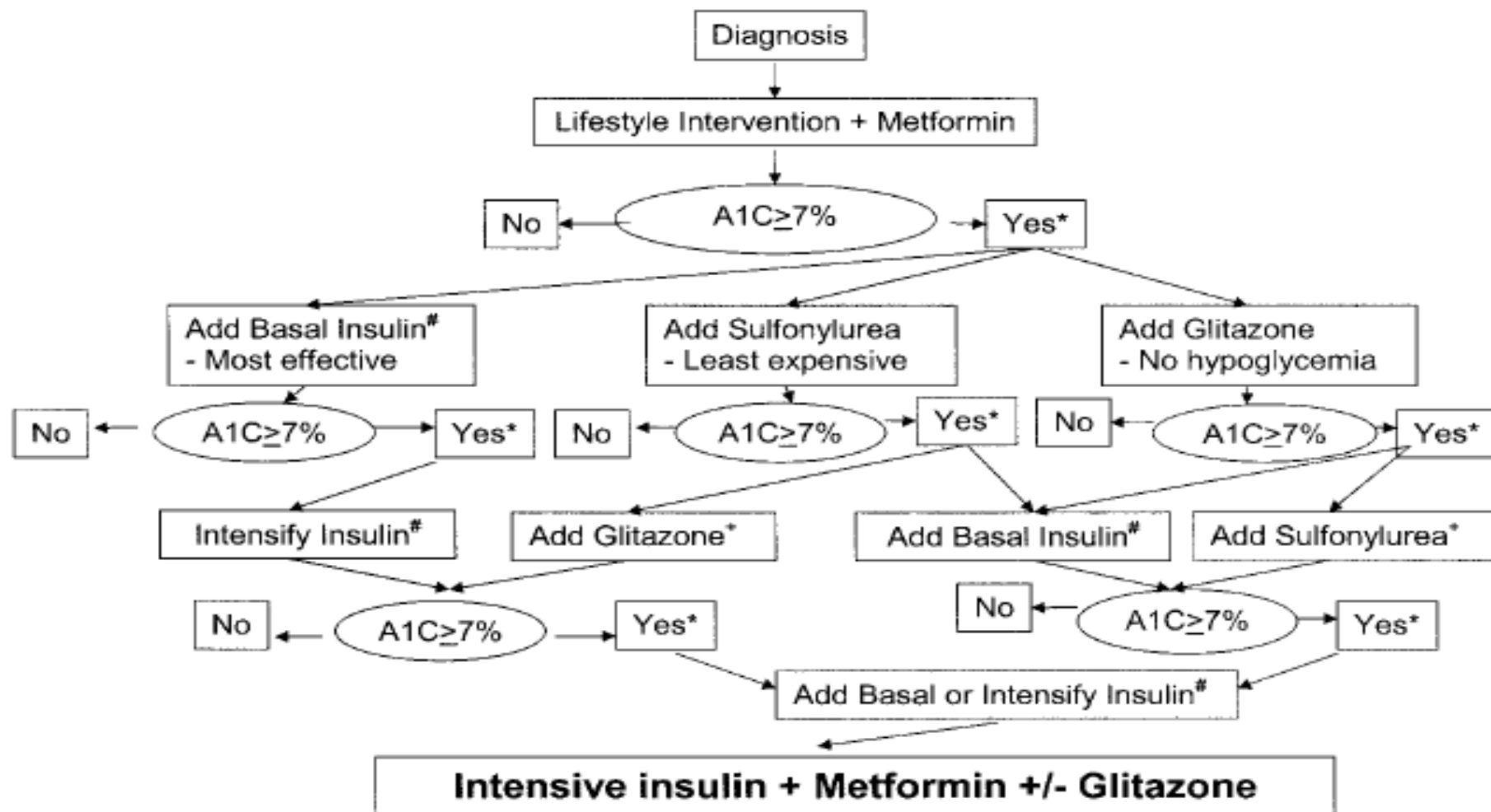
Tratto GI ⁸

↑ Segnali di sazietà

Peso corporeo
Adiposità intra-addominale

1. Di Marzo V 2001; 2. Ravinet Trillou C, 2003;
3. Cota D, 2003; 4. Pagotto U, 2005; 5. Van Gaal L,
2005; 6. Liu Y 2005; 7. Osei-Hyiaman D 2005;
8. Massa F, 2005

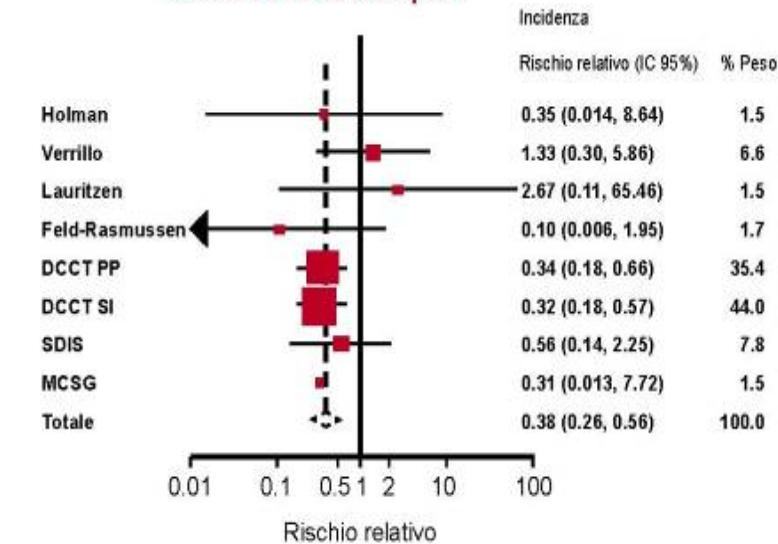
Raccomandazioni per il controllo dell'iperglicemia nel DM2 (ADA/EASD) 2006



Effetto del controllo glicemico intensivo sul rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2

Metanalisi di trials randomizzati controllati

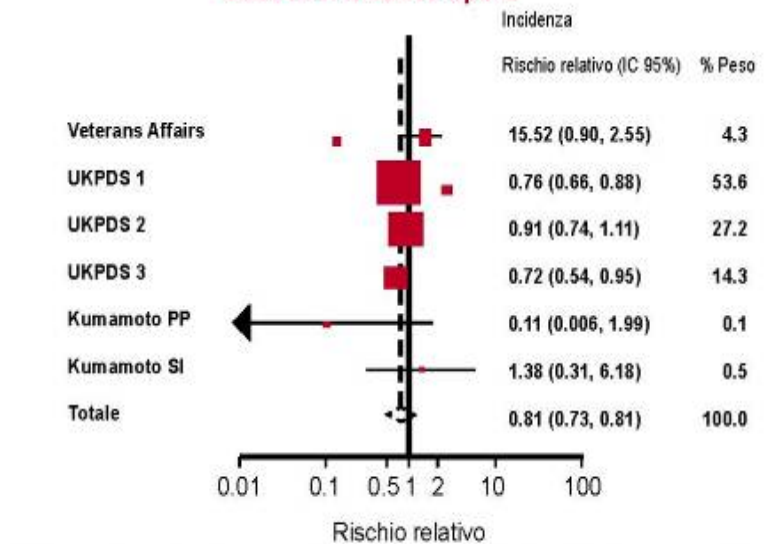
Studi nel diabete tipo 1



A favore del controllo glicemico intensificato

A favore del controllo glicemico intensificato

Studi nel diabete tipo 2



A favore del controllo glicemico intensificato

A favore del controllo glicemico intensificato

ASSOCIAZIONE
MEDICI
DIABETOLOGI

AMD

diabete italia

sio
SOCIETÀ ITALIANA
DI DIABETOLOGIA

STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO

2007

VI. PREVENZIONE E GESTIONE DELLE COMPLICANZE DEL DIABETE

A. MALATTIA CARDIOVASCOLARE

Le malattie cardiovascolari sono la causa principale di mortalità e di morbidità dei soggetti diabetici (1). I diabetici italiani presentano un eccesso di mortalità pari al 30-40% rispetto alla popolazione non diabetica (2, 3),

Bruno G, *Diabetologia* 1999;

Verona Diabetes Study. *DiabetesCare* 2000;

Terapia comportamentale

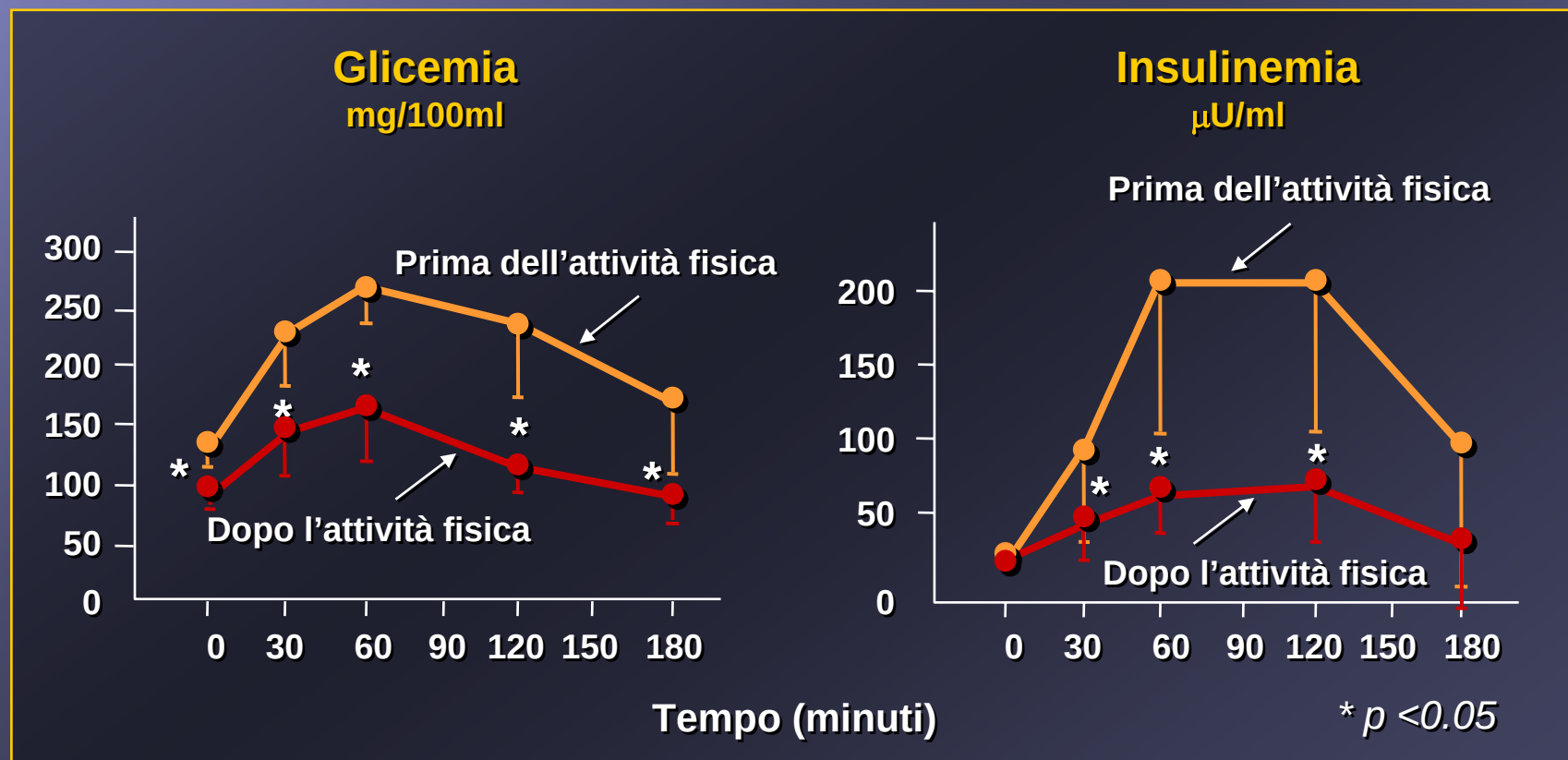
Sebbene non esistano studi controllati su dieta ed esercizio fisico nel trattamento dell'ipertensione arteriosa nelle persone affette da diabete, tali misure (dieta iposodica, riduzione del peso corporeo nei soggetti sovrappeso, esercizio fisico aerobico regolare, moderata restrizione dell'apporto alcolico; riduzione dell'apporto di caffeina) si sono dimostrate efficaci nel ridurre i valori pressori nei soggetti non diabetici (13). Inoltre, queste strategie non farmacologiche possono modificare positivamente la glicemia e l'assetto lipidico. I loro effetti sugli eventi cardiovascolari non sono, peraltro, ben documentati.

Le raccomandazioni sono supportate principalmente da metanalisi di studi condotti in diabetici tipo 2 sul ruolo dell'esercizio fisico aerobico e di resistenza sul compenso glicemico, indipendentemente dalle variazioni del peso corporeo (1,2).

Studi di coorte hanno confermato che l'attività fisica continuativa e di grado elevato è associata con una riduzione significativa della mortalità cardiovascolare e generale (3-5).

L'efficacia a lungo termine dell'attività di counseling sull'esercizio fisico e dell'esercizio fisico stesso sul rischio cardiovascolare è stata dimostrata in diversi studi, così come una parallela riduzione dei costi per il trattamento (6).

Effetto dell'attività fisica sulla glicemia e insulinemia dopo OGTT



Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in People With Diabetes Mellitus: A Scientific Statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association

John B. Buse, MD, PHD, CO-CHAIR; Henry N. Ginsberg, MD, CO-CHAIR; George L. Bakris, MD; Nathaniel G. Clark, MD, MS, RD; Fernando Costa, MD; Robert Eckel, MD; Vivian Fonseca, MD; Hertzell C. Gerstein, MD, MSC, FRCPC; Scott Grundy, MD, PHD; Richard W. Nesto, MD; Michael P. Pignone, MD, MPH; Jorge Plutzky, MD; Daniel Porte, MD; Rita Redberg, MD; Kimberly F. Stitzel, MS, RD; Neil J. Stone, MD

Diabetes Care. 2007;30(1):162-172.

LIFESTYLE MANAGEMENT—

Lifestyle measures such as medical nutrition therapy and aerobic exercise have been demonstrated to modify lipids and reduce blood pressure and are integral to the management of glycemia and weight control ([24](#),[25](#)). Numerous epidemiological analyses suggest that nutrition and physical activity are predictors of age-specific mortality and cardiovascular event rates. Although lifestyle intervention in patients with type 2 diabetes has traditionally focused almost exclusively on weight loss, most experts in the field today believe the major focus of lifestyle intervention should be on improving glycemic control and controlling other major CVD risk factors. Weight control remains an important component of lifestyle management. Re-education of the patient about food selection and the importance of regular physical activity, combined with regular re-evaluation and behavioral interventions to maintain adherence, may be the most successful approach to improve long-term outcomes . To date, short-term studies of medical nutrition therapy , physical activity, and comprehensive lifestyle approaches have been shown to improve the control of risk factors and intermediate markers of CVD risk.

Physical activity, cardiovascular risk factors, and mortality among Finnish adults with diabetes.

The protective effect of physical activity was consistent in diabetic patients with any levels of BMI, blood pressure, total cholesterol, and smoking.

CONCLUSIONS: A moderate or high level of physical activity was associated with a reduced risk of total and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes. The favorable association of physical activity with longevity was observed regardless of the levels of BMI, blood pressure, total cholesterol, and smoking.

Hu G; Jousilahti P; Barengo NC; Qiao Q; Lakka TA; Tuomilehto J

Diabetes Care. 2005; 28(4):799-805

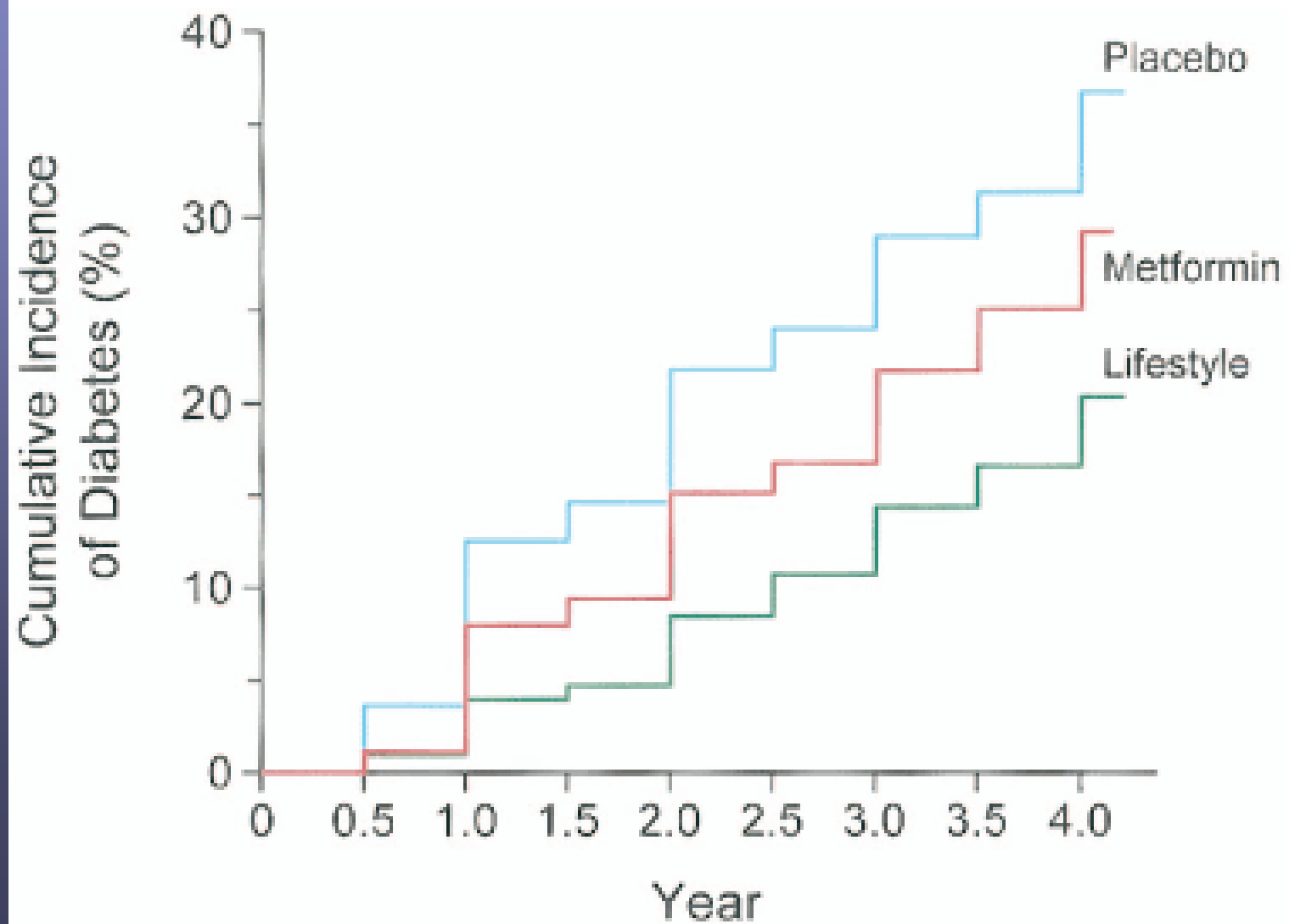
Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program.

At 3 years of follow-up, the use for pharmacologic therapy to achieve established goals in the intensive lifestyle group was 27-28% less for hypertension and 25% less for hyperlipidemia compared with placebo and metformin groups.

CONCLUSIONS: Lifestyle intervention improves CVD risk factor status compared with placebo and metformin therapy. Although no differences in CVD events were noted after 3 years, achieved risk factor modifications suggest that longer intervention may reduce CVD event rates.

Ratner R; Goldberg R; Haffner S; Marcovina S; Orchard T; Fowler S; Temprosa M;

Diabetes Care. 2005; 28(4):888-94



F. ATTIVITÀ FISICA

RACCOMANDAZIONI

- ▶ Al fine di migliorare il controllo glicemico, favorire il mantenimento di un peso corporeo ottimale e ridurre il rischio di malattia cardiovascolare, sono consigliati almeno 150 minuti/settimana di attività fisica aerobica di intensità moderata (50-70% della frequenza cardiaca massima) e/o almeno 90 minuti/settimana di esercizio fisico intenso (>70% della frequenza cardiaca massima). L'attività fisica deve essere distribuita in almeno 3 giorni/settimana e non ci devono essere più di due giorni consecutivi senza attività. **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)**
- ▶ In assenza di controindicazioni, i diabetici tipo 2 devono essere incoraggiati a eseguire esercizio fisico contro resistenza – secondo un programma definito con il diabetologo – per tutti i maggiori gruppi muscolari, 3 volte/settimana. **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)**

La prevalenza di abitudine al fumo nella popolazione diabetica italiana può essere desunta dallo studio DAI, condotto su 19.570 soggetti diabetici visitati tra il settembre 1998 e il marzo 1999 presso 201 Servizi di Diabetologia (6); sono risultati fumatori il 19% dei maschi e il 6% delle femmine. Inoltre, i dati degli *Annali AMD 2006* indicano che il 29% dei diabetici tipo 1 sono fumatori (11% di questi fuma >20 sigarette al dì), mentre tra i diabetici tipo 2 i fumatori sono pari al 18% (20% di questi fuma >20 sigarette al dì).

Molti studi, in particolare il Framingham Study, hanno mostrato una relazione tra fumo e coronaropatia, claudicatio intermittens e arteriopatia obliterante (7-8). Nei diabetici fumatori vi è un rischio aumentato di morbidità e di morte prematura associate alle complicanze macroangiopatiche; inoltre il fumo di sigaretta svolge anche un ruolo nella patogenesi delle complicanze microvascolari (9-10).

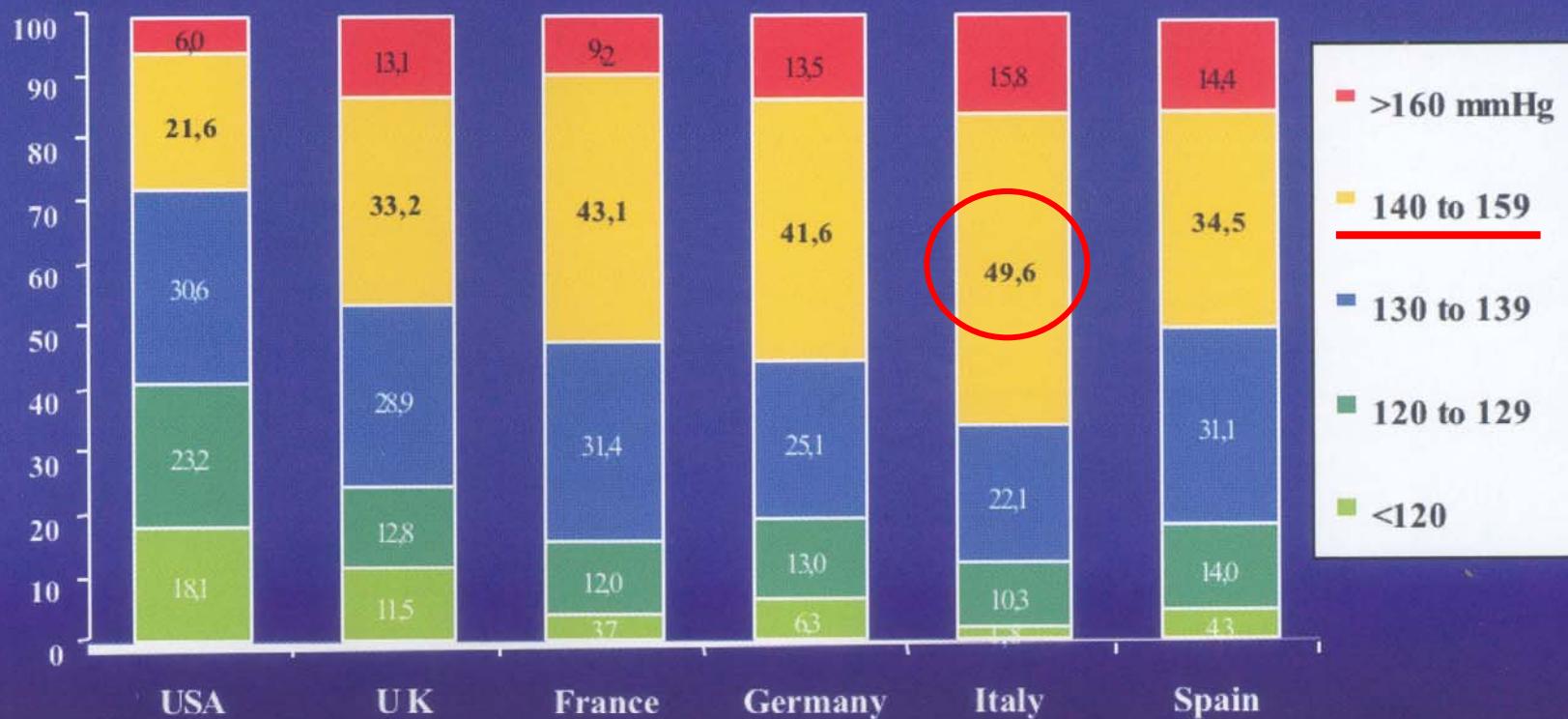
4. Cessazione del fumo

RACCOMANDAZIONI

- ▶ Gli operatori sanitari devono consigliare a tutte le persone con diabete la sospensione del fumo di sigaretta. (**Livello di prova I, Forza della raccomandazione A**)
- ▶ Il counselling alla sospensione del fumo, la terapia sostitutiva nicotinica o altre terapie farmacologiche possono essere considerate componenti terapeutiche della cura del diabete. (**Livello di prova III, Forza della raccomandazione B**)

International trends in reaching therapeutic goals for hypertension in diabetics

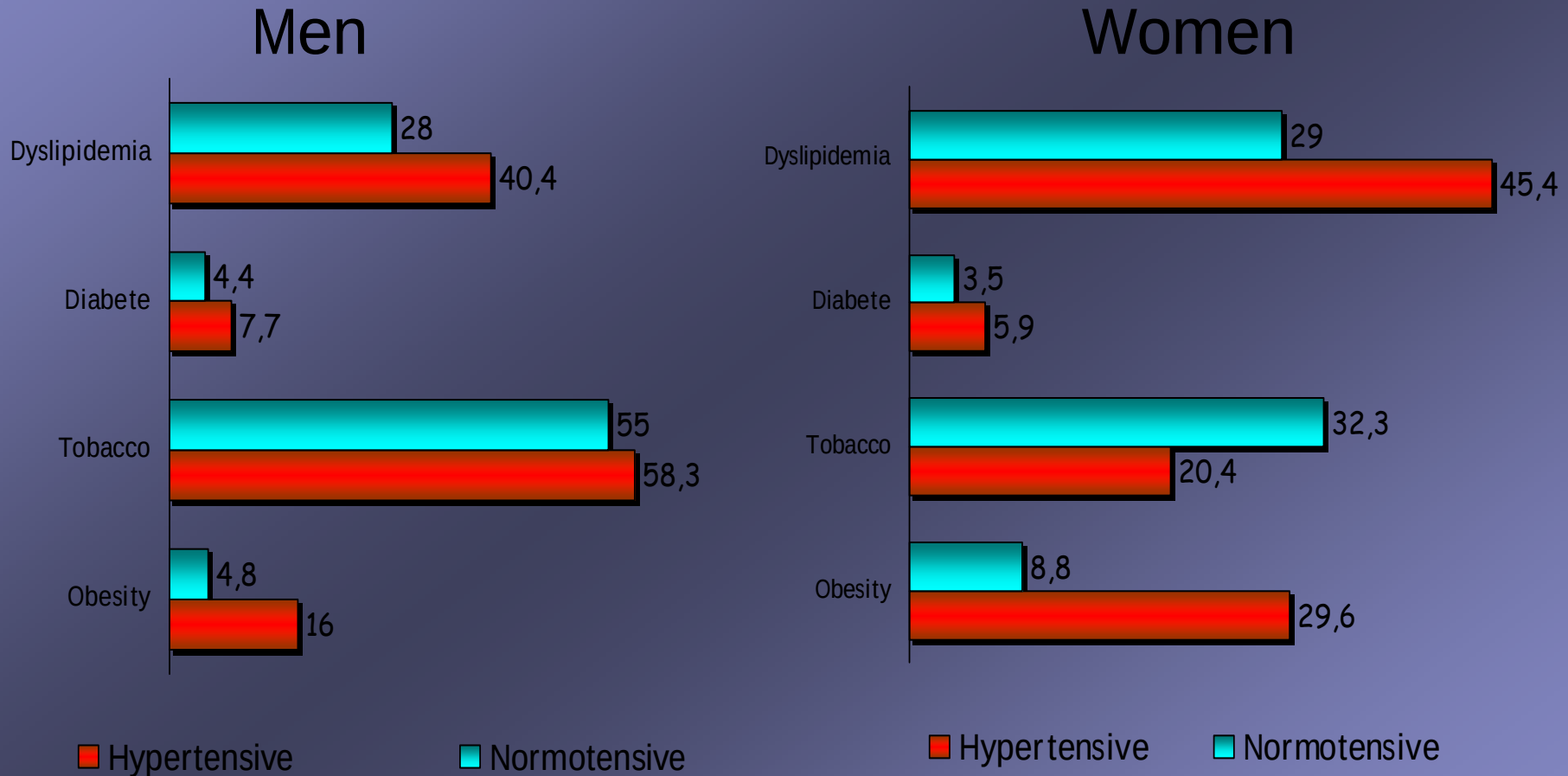
Blood pressure control



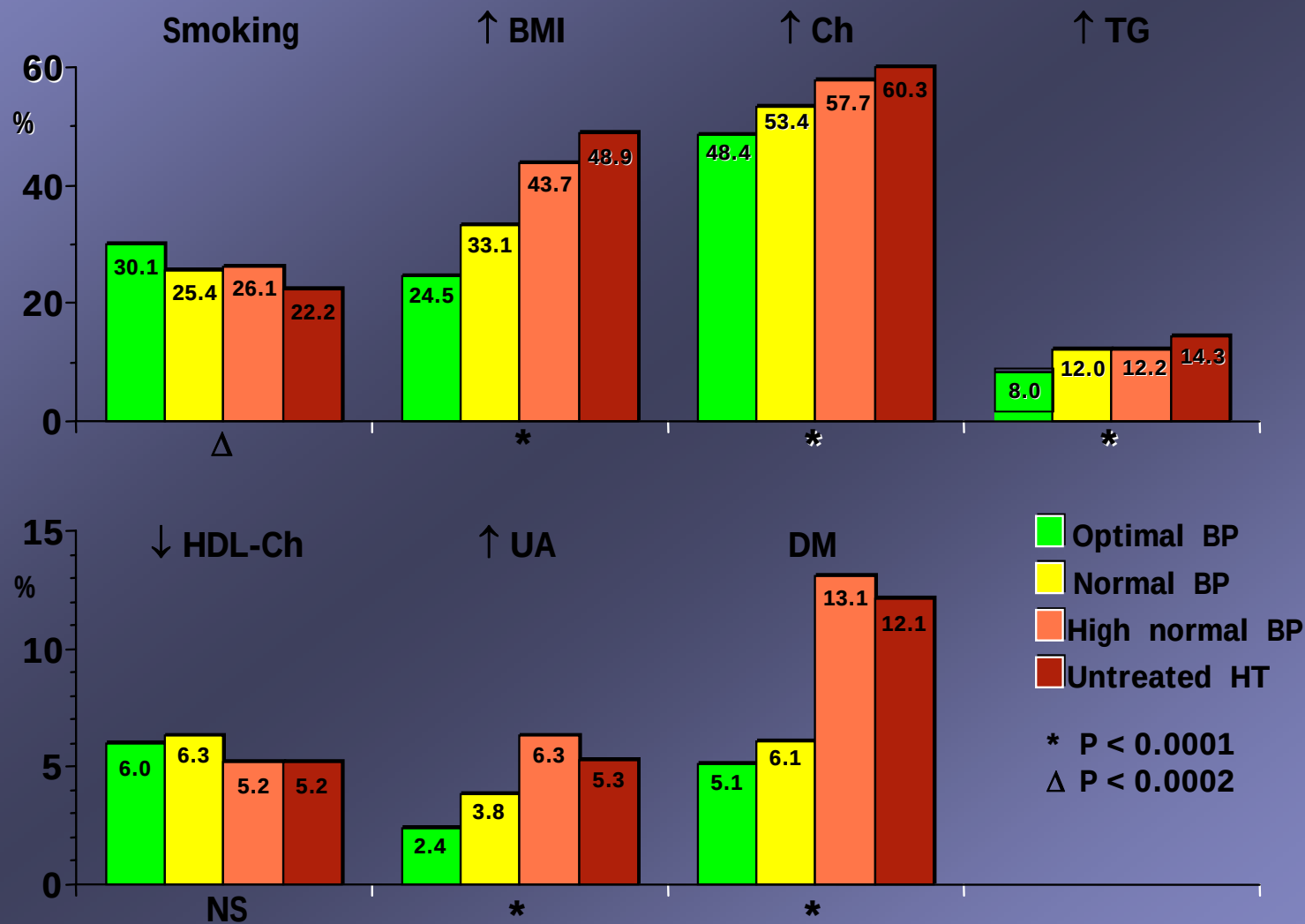
B Steinberg, ESC 2006

BRISIGHELLA HEART STUDY

Prevalence of associated risk factors in subjects (age <55 years)



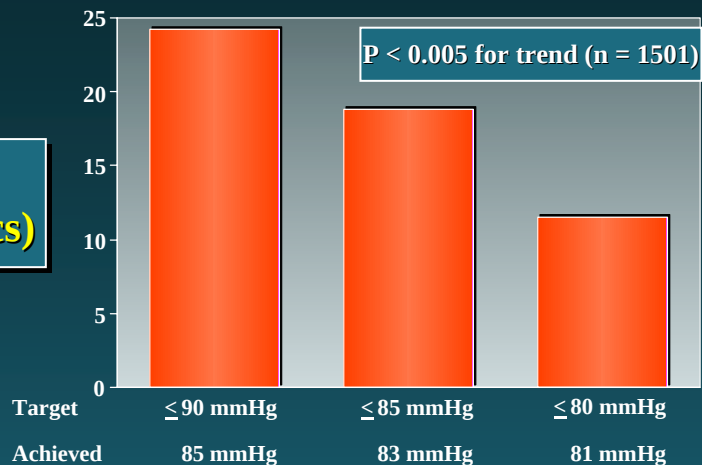
Risk Factors in Subjects of the SMOOTH Study with BP from Optimal to Untreated HT



Greater Protection by Tighter BP Control

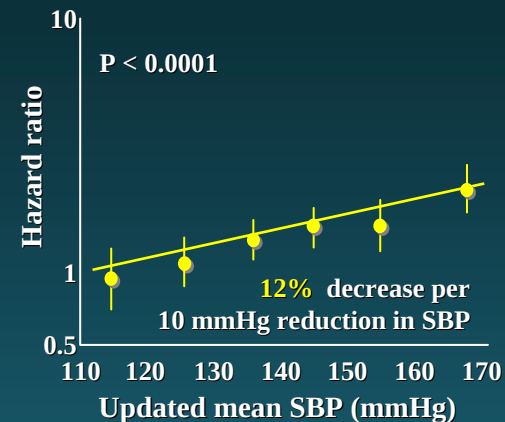
Major CV events / 1000 patient.yr

**HOT
(diabetics)**

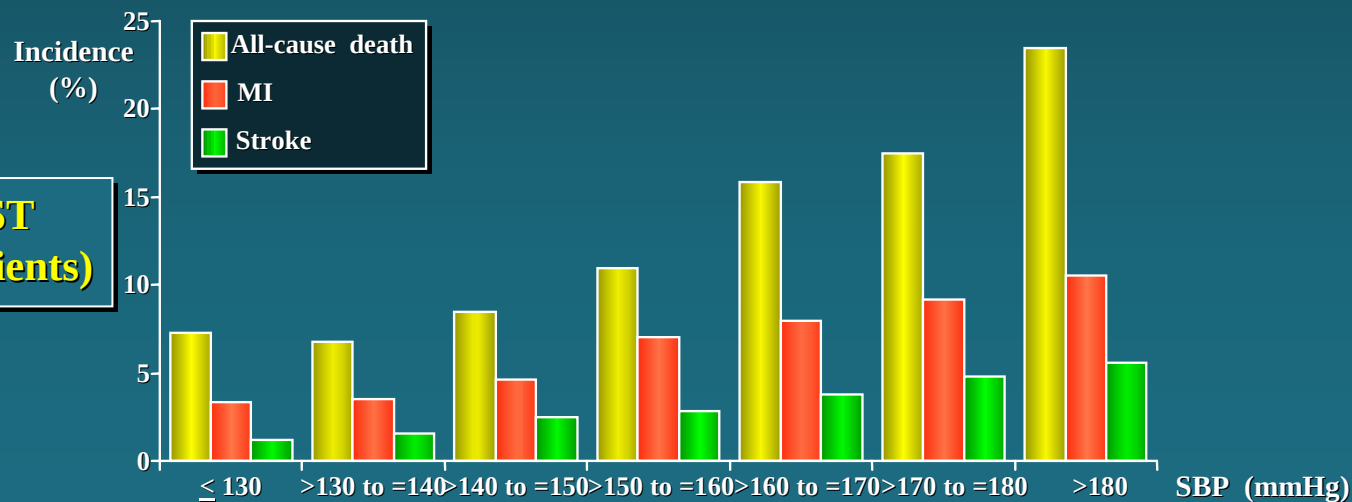


**UKPDS
(diabetics)**

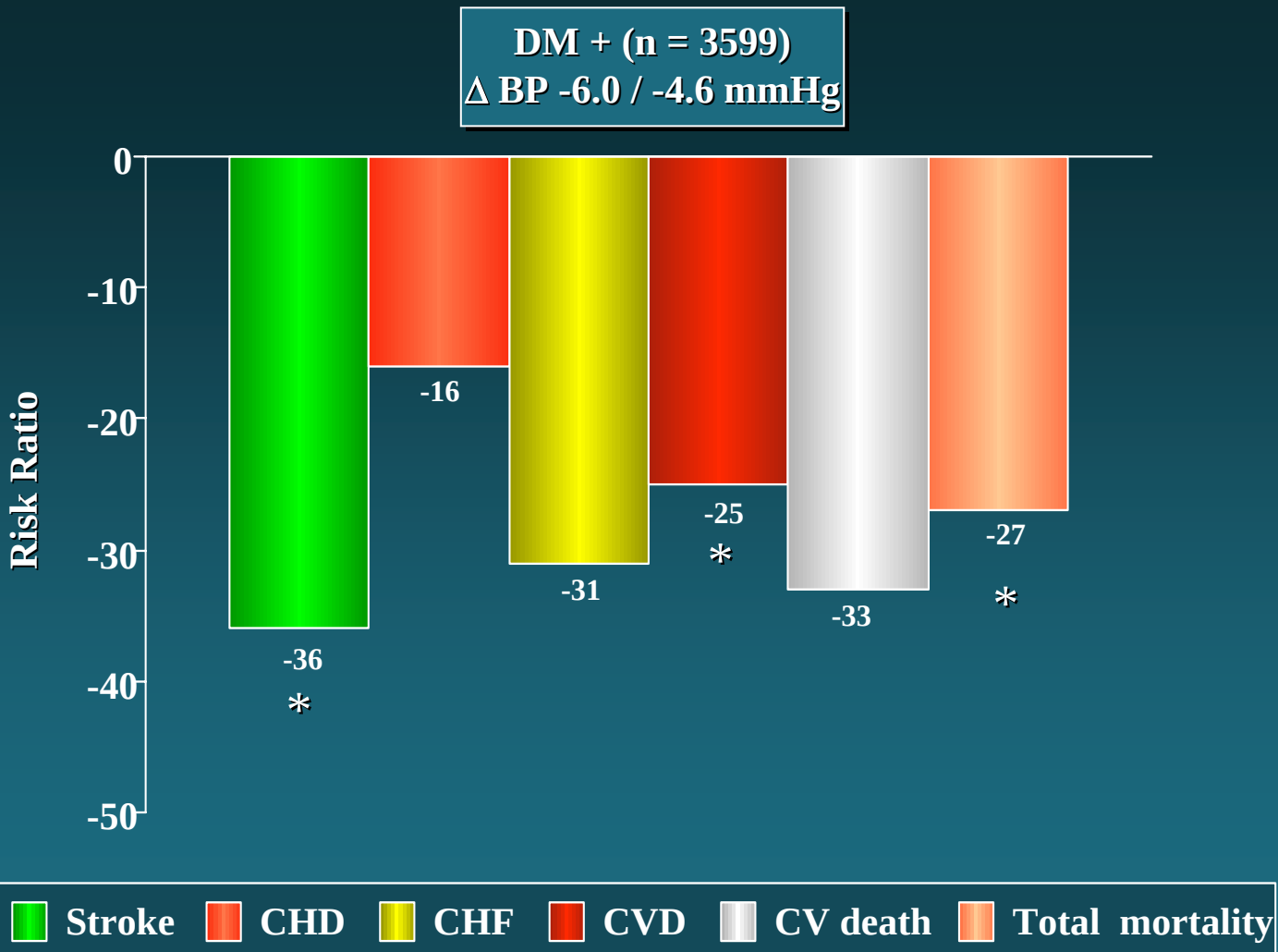
Fatal and non-fatal
myocardial infarction



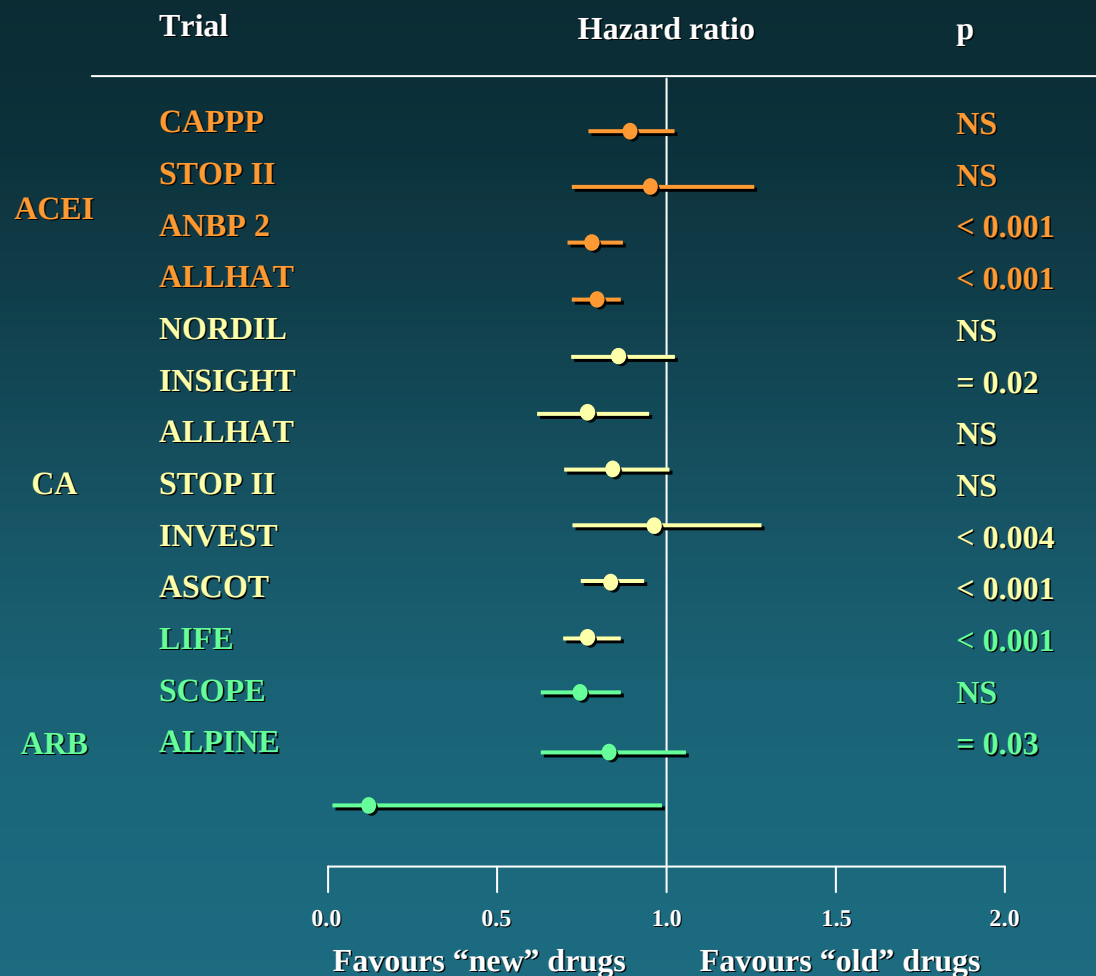
**INVEST
(CAD patients)**



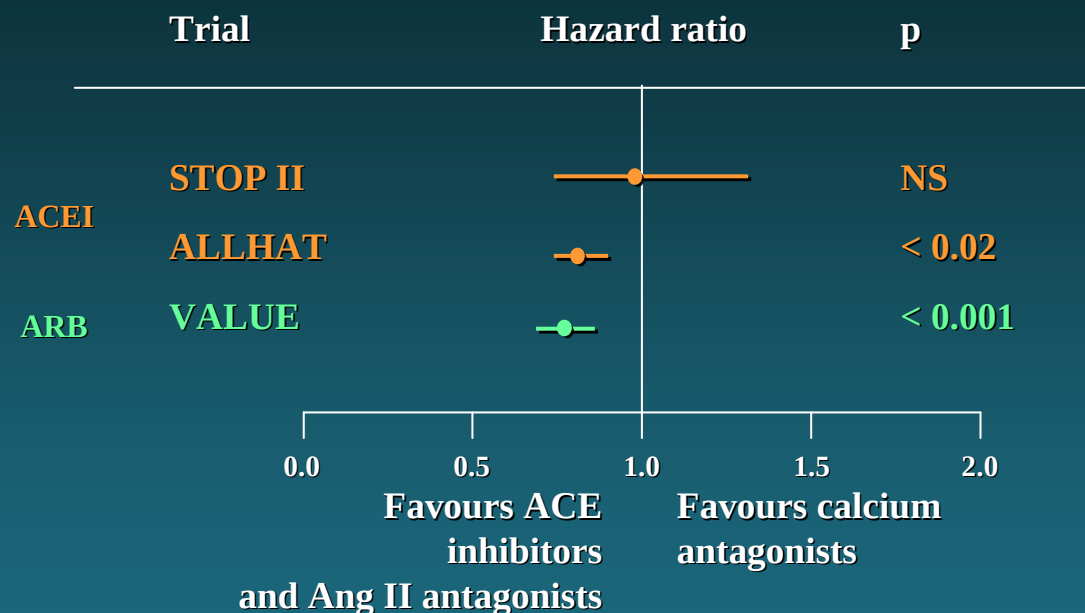
More vs Less Intensive Treatment in DM +



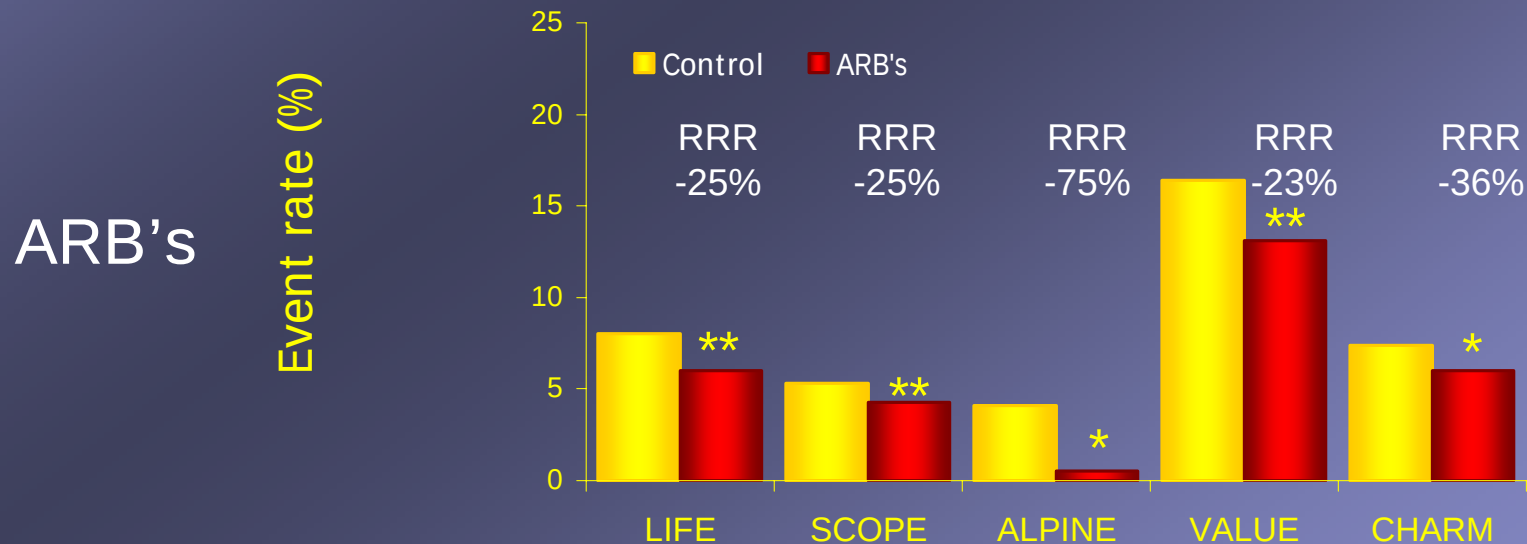
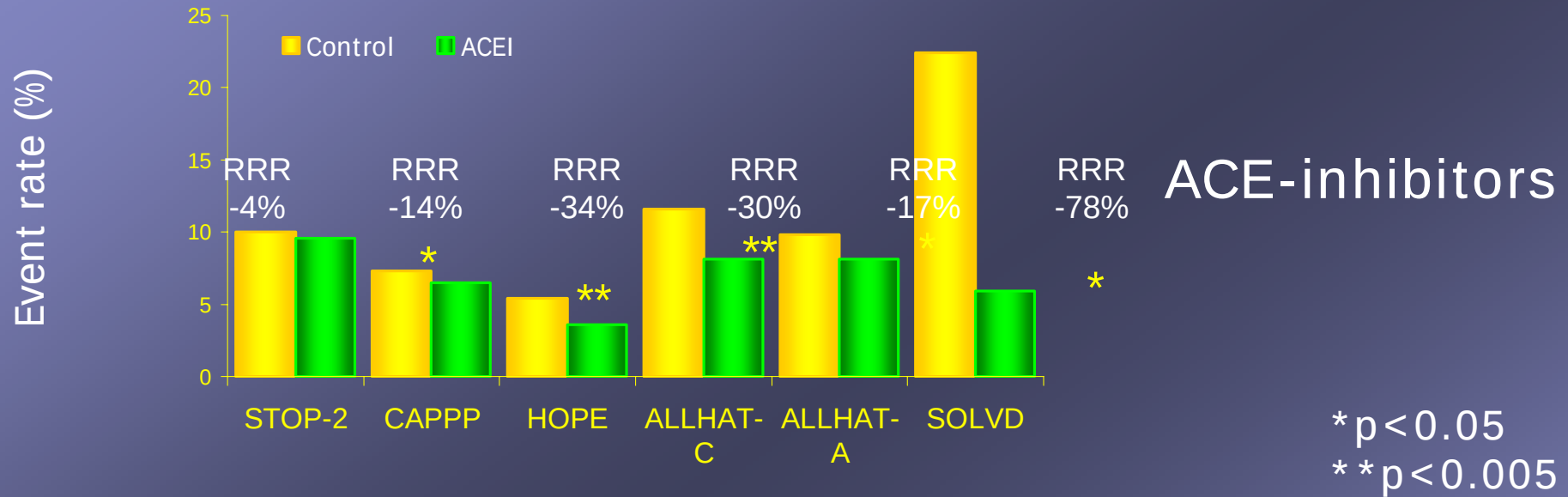
Comparisons of 'New' and 'Old' Antihypertensive Drugs for the Outcome of New-Onset Diabetes Mellitus in Patients Enrolled in Different Clinical Trials



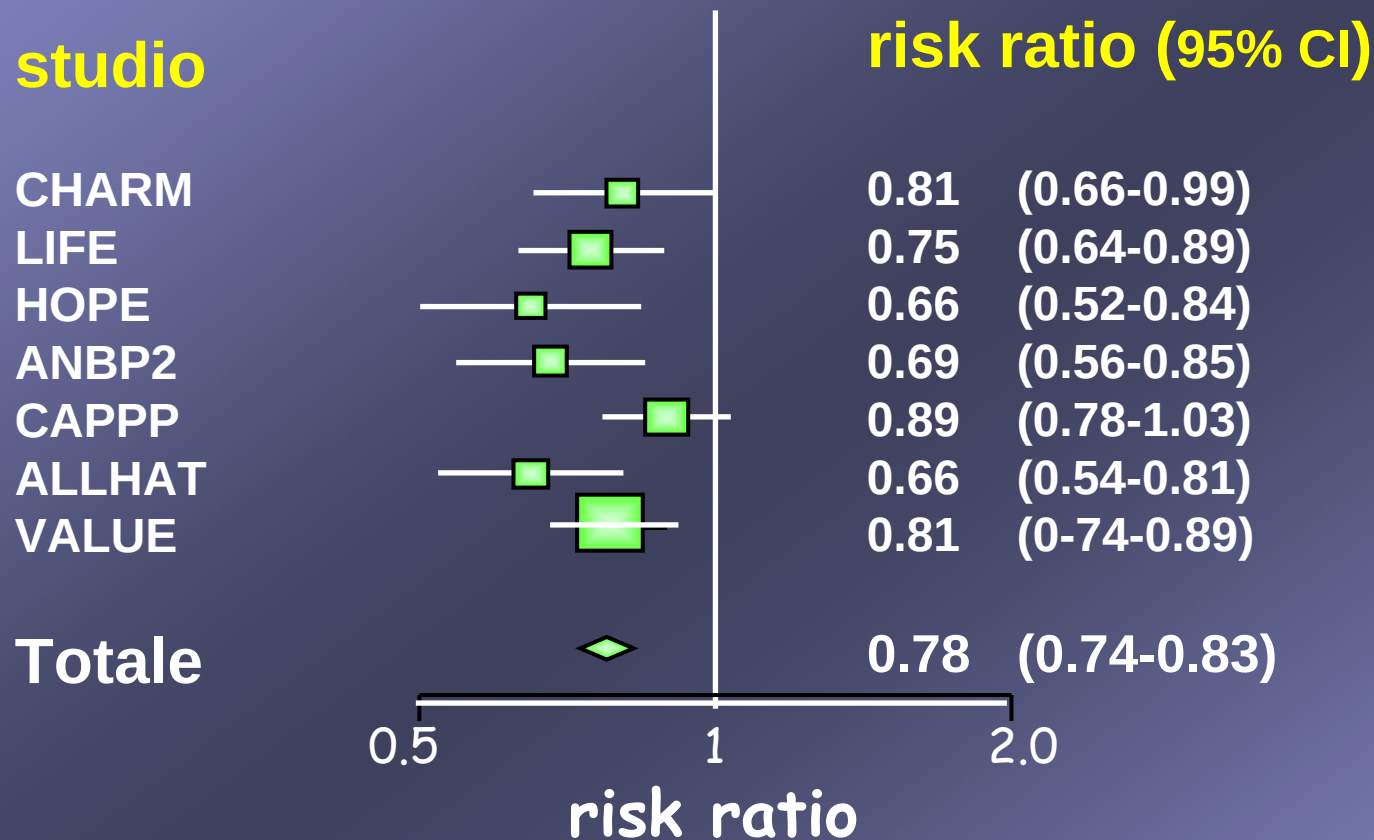
Comparisons of Drugs Acting on the RAS and Ca-antagonists for the Outcome of New-Onset Diabetes Mellitus in Patients Enrolled in Different Clinical Trials



Incidence and relative risk reduction of type 2 diabetes in trials investigating RAS inhibitors



Blocco del RAS e prevenzione del T2D



1. Ipertensione e suo trattamento

RACCOMANDAZIONI

Terapia

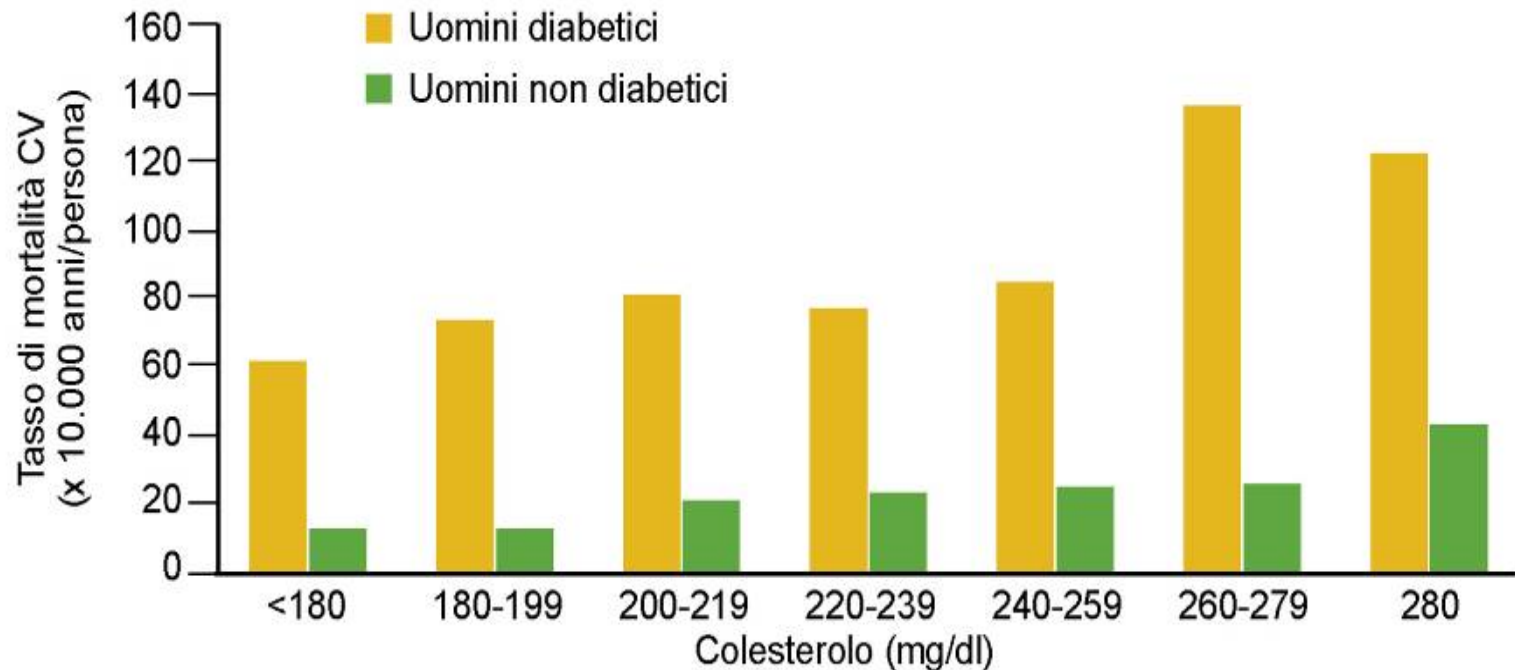
- ▶ I pazienti con una pressione sistolica di 130-139 mmHg o una diastolica di 80-89 mmHg devono modificare lo stile di vita (riduzione del peso corporeo se sovrappeso, attività fisica aerobica regolare, dieta iposodica e riduzione dell'apporto di alcol) e seguire una terapia comportamentale per un massimo di 3 mesi

e poi, se gli obiettivi non sono stati raggiunti, iniziare una terapia farmacologica. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**

- ▶ In assenza di comorbidità, la terapia farmacologica iniziale per i pazienti con una pressione $>140/90$ mmHg deve essere attuata con una classe di farmaci in grado di ridurre gli eventi cardiovascolari nel paziente diabetico (ACE-inibitori, ARB, diuretici, calcioantagonisti e beta-bloccanti). **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**

Rischio cardiovascolare* in relazione al livello di colesterolo nei pazienti diabetici

Studio MRFIT



*Aggiustato per età

Stamler J, Diabetes Care 1993; 16:434-44

Eventi cardiovascolari nel diabete tipo 2: studi di prevenzione primaria con farmaci ipolipemizzanti

Studio	Farmaco	Controllo (n/n)	Intervento (n/n)	RR (IC 95%)	ARR (IC 95%)	NNT
AFCAPS/TexCAPS	Lovastatina	6/71	4/84	0.56 (0.17-1.92)	0.04 (-0.04-0.12)	27.1
ALLHAT-LLT	Pravastatina	Non riportato	Non riportato	0.89 (0.71-1.10)	Non riportato	Non riportato
HHS	Gemfibrozil	8/76	2/59	0.32 (0.07-1.46)	0.07 (-0.01-0.15)	14.0
HPS	Simvastatina	367/1976	276/2006	0.74 (0.64-0.85)	0.05 (0.03-0.07)	20.8
PROSPER*	Pravastatina	28/205	32/191	1.23 (0.77-1.95)	-0.03 (-0.10-0.04)	-32.3
ASCOT-LLA	Atorvastatina	46/1274	38/1258	0.84 (0.55-1.29)	0.01 (-0.01-0.02)	169.5
CARDS	Atorvastatina	127/1410	83/1428	0.63 (0.48-0.83)	0.03 (0.01-0.05)	31
ASPEN**	Atorvastatina	102/946	101/959	0.90 (0.73-1.12)	0.95 (0.72-1.28)	Non riportato

*Modificato da: Vijan S, Hayward RA. *Ann Intern Med.* 2004; 140:650-658

**Knopp RH, *Diabetes Care* 2006; 29:1478-1485

Eventi cardiovascolari nel diabete tipo 2: studi di prevenzione secondaria con farmaci ipolipemizzanti

Studio	Farmaco	Controllo (n/n)	Intervento (n/n)	RR (IC 95%)	ARR (IC 95%)	NNT
4S	Simvastatina	44/97	24/105	0.50 (0.33-0.76)	0.23 (0.10-0.35)	4.4
CARE	Pravastatina	112/304	81/282	0.78 (0.62-0.99)	0.08 (0.01-0.16)	12.3
HPS	Simvastatina	381/1009	325/972	0.89 (0.79-1.00)	0.04 (0.00-0.09)	23.1
LIPID	Pravastatina	88/386	76/396	0.84 (0.64-1.11)	0.04 (-0.02-0.09)	27.7
LIPS	Fluvastatina	31/82	26/120	0.53 (0.29-0.97)	0.16 (0.03-0.29)	6.2
Post-CABG	Lovastatina	14/53	9/63	0.53 (0.18-1.60)	0.12 (-0.03-0.27)	8.2
PROSPER*	Pravastatina	31/115	38/112	1.26 (0.85-1.87)	-0.07 (-0.19-0.05)	NA
VA-HIT	Gemfibrozil	116/318	88/309	0.76 (0.57-1.01)	0.08 (0.01-0.15)	12.5
FIELD	Fenofibrato	288/4900	256/4895	0.87 (0.67-0.96)	0.006 (-0.002-0.01)	NA

**Modificato da Vijan S, Ann Intern Med. 2004; 140:650-658*

2. Dislipidemia e suo trattamento

RACCOMANDAZIONI

- ▶ Nei diabetici con dislipidemia sono fondamentali le modificazioni dello stile di vita (dieta povera di grassi saturi e colesterolo, ricca di fibre, incremento dell'attività fisica) e la correzione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare (ottimizzazione del compenso glicemico e dei valori pressori, sospensione del fumo). **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)**

► La terapia ipolipemizzante si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio cardiovascolare (IMA fatale e non fatale e rivascolarizzazione coronarica) nei diabetici tipo 2 in prevenzione primaria e secondaria. **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)**

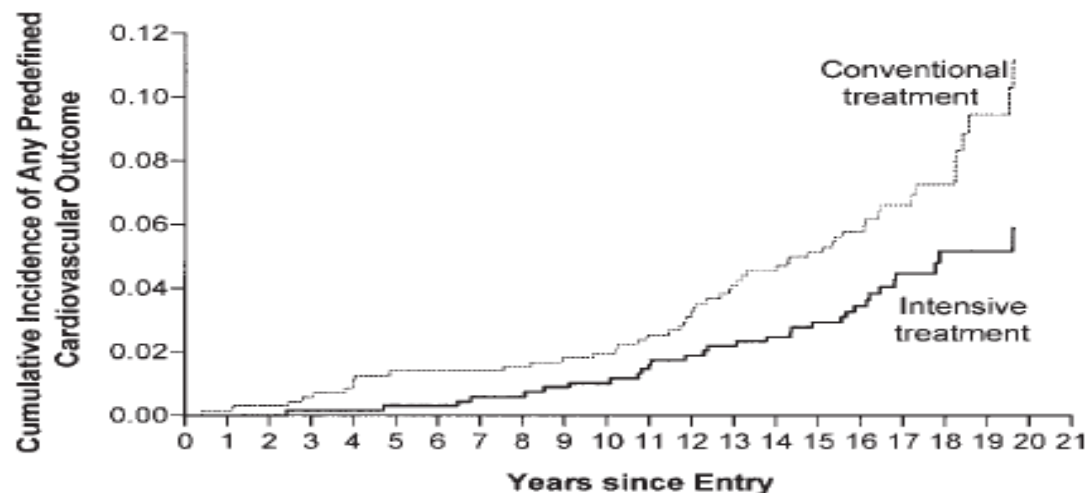
► Le statine sono i farmaci di prima scelta per la prevenzione della malattia cardiovascolare. **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)**

► Nei diabetici ad alto rischio (uno o più fattori di rischio cardiovascolare) la terapia ipolipemizzante deve essere iniziata indipendentemente dal valore di colesterolo LDL. L'obiettivo terapeutico è il raggiungimento di valori di colesterolo LDL <100 mg/dl. **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A).**

Coronary Heart Disease in Patients With Diabetes- Part I: Recent Advances in Prevention and Noninvasive Management

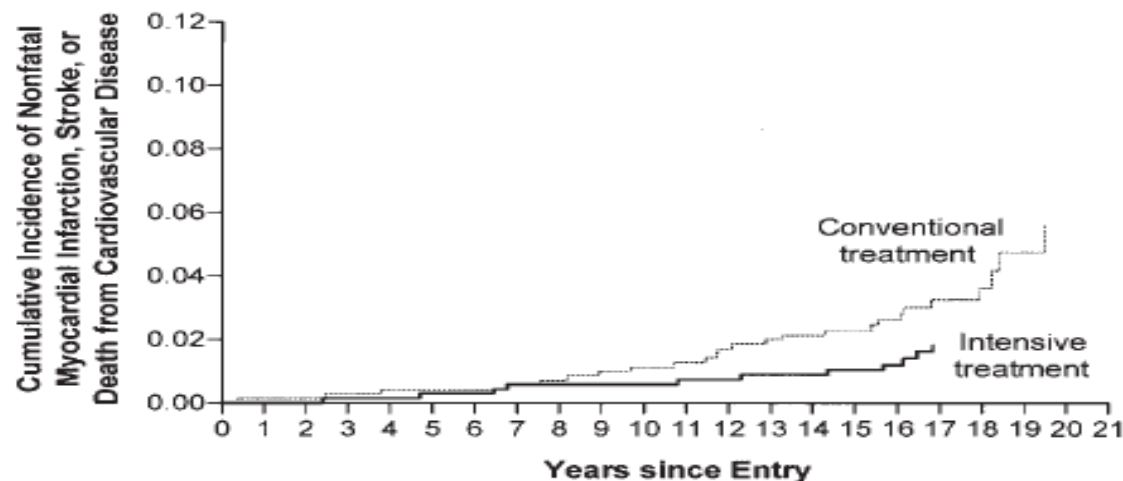
Colin Berry, MD, PhD;
Jean-Claude Tardif, MD, FACC;
Martial G. Bourassa, MD, FACC

A



No. at Risk				
Intensive treatment	705	683	629	113
Conventional treatment	714	688	618	92

B



No. at Risk				
Intensive treatment	705	686	640	118
Conventional treatment	721	694	637	96

Coronary Heart Disease in Patients With Diabetes- Part I: Recent Advances in Prevention and Noninvasive Management

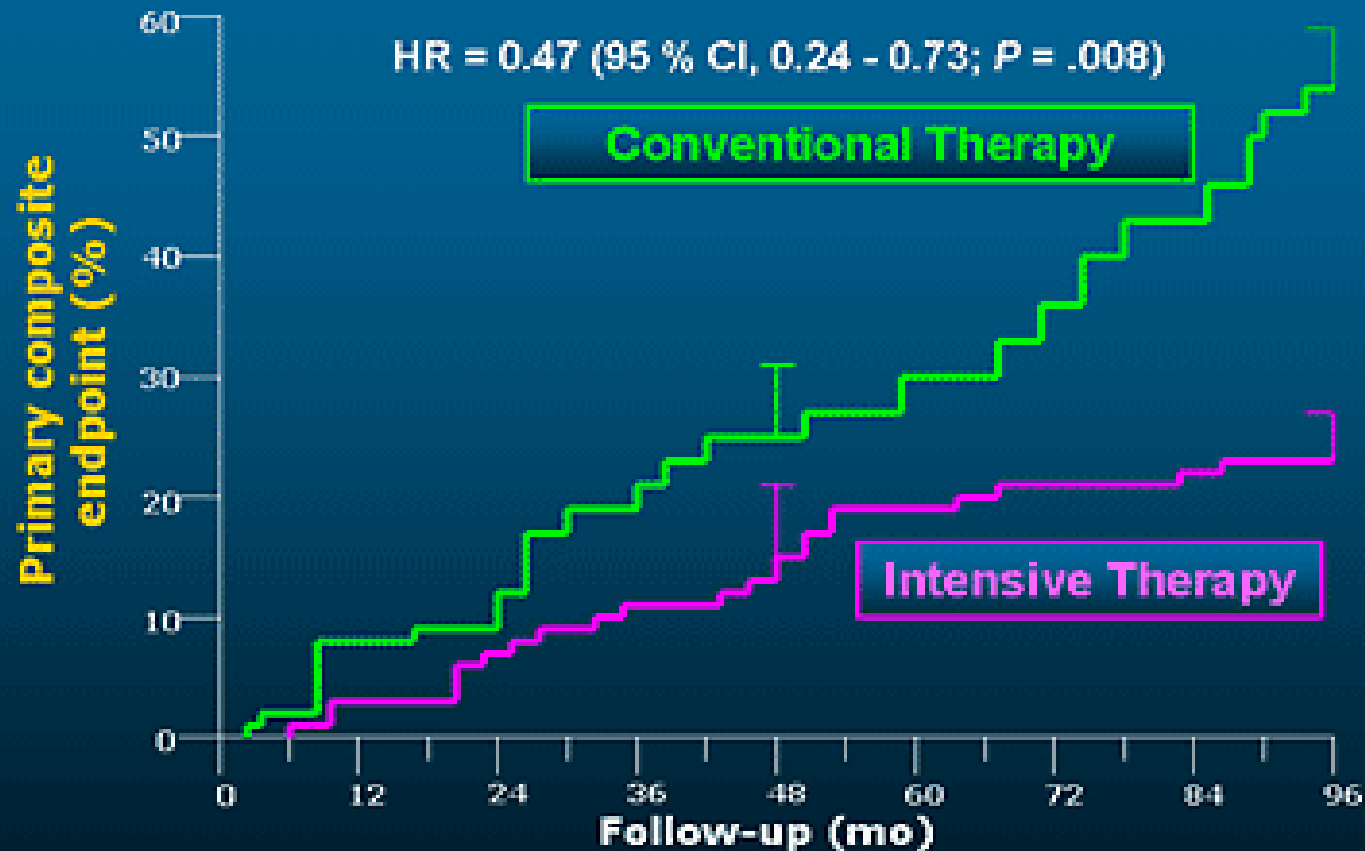
Conclusions

Morbidity and mortality from CVD in diabetic patients with CHD are rapidly increasing. Screening for at-risk subjects can be a cost-effective intervention.

Reduction of the increased risk of CVD in patients with CHD and DM requires a multifactorial approach. The data currently available suggest that this can be achieved by intensive glycemic control and aggressive treatment of other CV risk factors, such as dyslipidemia, hypertension, and smoking.

Noncompliance, particularly with lifestyle measures, and underprescription of evidence-based therapies, however, remain major unsolved problems.

Steno-2: Multifactorial Intervention and CVD in Type 2 DM



Composite endpoint of death from CV causes, nonfatal MI, CABG, PCI, nonfatal stroke, amputation, or surgery for peripheral arterial disease

Gaede P et al. *N Engl J Med*. 2003;348:383-393.

Il diabete tipo 2 è un fattore di rischio indipendente per le patologie macrovascolari e condizioni coesistenti, quali ipertensione e dislipidemia, sono altrettanti fattori di rischio. Studi clinici hanno dimostrato che ridurre i fattori di rischio cardiovascolare è efficace nel prevenire o rallentare le complicanze cardiovascolari.

Solo un approccio globale alla malattia, non limitato al controllo glicemico, ma esteso alle diverse componenti del rischio, può consentirci di ridurre l'impatto della malattia sulla popolazione diabetica.

▶ Nei diabetici con pregresso infarto miocardico o sottoposti a intervento di rivascolarizzazione coronarica deve essere preso in considerazione il trattamento con un beta-bloccante, indipendentemente dai valori pressori. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

▶ Nei diabetici di età superiore a 55 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare deve essere preso in considerazione il trattamento con ACE-inibitori, indipendentemente dai valori pressori, al fine di prevenire gli eventi cardiovascolari. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

▶ Nei diabetici con pregressi episodi di scompenso cardiaco congestizio è controindicato l'impiego della metformina e dei tiazolidinedioni. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO

ASSOCIAZIONE
MEDICI
DIABETOLOGI **AMD**

diabete italia

SID
SOCIETÀ ITALIANA
DI DIABETOLOGIA

▶ I diabetici con malattia cardiovascolare in atto o con livelli elevati dei fattori di rischio devono essere sottoposti a idoneo trattamento fino al raggiungimento dei valori ottimali di tutti i valori alterati. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**

Gestione dell'iperglicemia e degli altri fattori di rischio cardiovascolare nel paziente diabetico

Michael Stumvoll, *Lancet* 2005; 365: 1333–46

Il diabete mellito tipo 2 è diventato una “malattia epidemica” e virtualmente *nessun* medico è *senza* pazienti *diabetici*

La gestione della malattia include non solo la dieta e l'attività fisica, ma anche l'uso “combinato” di farmaci ipoglicemizzanti, insieme a farmaci ipolipemizzanti, antipertensivi e antiaggreganti. Le scelte terapeutiche devono essere fatte considerando che il “major goal” è *la protezione dei pazienti dalle complicanze croniche* del diabete.

La sfida “*pratica*” per il medico è l'implementazione delle raccomandazioni e l'uso appropriato dei farmaci disponibili, compresa l'insulina, per la gestione dell' iperglicemia e degli altri fattori di rischio.